



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



TEMA

“EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES”

TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR

LAURA ALEJANDRA MORONES RODRÍGUEZ

TUTOR

DR. LEOPOLDO CÉSAR SERRANO DÍAZ

AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES, 31 DE ENERO DE 2024



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México

ISSEA Secretaría de
Salud

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

AGUASCALIENTES, AGS. 20 DE OCTUBRE DEL 2023.

A QUIEN CORRESPONDA:

EL COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, BASADO EN LOS ESTATUTOS CONTENIDOS EN EL MANUAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HA TENIDO A BIEN REVISAR EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN INTITULADO.

“EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES”

OTORGANDO EL DICTAMEN DE “**ACEPTADO**” NÚMERO DE REGISTRO: **14 ISSEA-023/14**

INVESTIGADOR(ES) DE PROYECTO:

Dr. Laura Alejandra Morones Rodríguez

ASESORES:

Dr. Leopoldo César Serrano Díaz

LUGAR DE DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:

Hospital de la Mujer

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Clínica, para la obtención del grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia

ESPERANDO QUE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REDUNDE EN BENEFICIO A NUESTRA POBLACIÓN, QUEDAMOS A SUS ÓRDENES.

ATENTAMENTE:


DR. JAVIER GÓNGORA ORTEGA
SECRETARIO TÉCNICO
C.C.P.- ARCHIVO



 449 9 10 79 00

 www.issea.gob.mx

 Margil de Jesús No. 1501
Fracc. Las Arboledas





“EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES”





DR. JAIME REYNA CRUZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER AGUASCALIENTES



DR. OMAR OSWALDO CAMARILLO CONTRERAS
JEFE DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE LA MUJER AGUASCALIENTES



DR. SERGIO ALFREDO RAMOS PÉREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DR. LEOPOLDO CÉSAR SERRANO DÍAZ
ASESOR CLÍNICO



DR. JAVIER GÓNGORA ORTEGA
ASESOR METODOLÓGICO



449 9 10 79 00

www.issea.gob.mx

Margil de Jesús No. 1501
Fracc. Las Arboledas



AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES A 21 DE DICIEMBRE DE 2023
ASUNTO: CARTA DE VOTO APROBATORIO INDIVIDUAL

Estimado:
Dr. En Farm. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

At'n MCB. E Silvia Patricia González Flores
Secretaría de Investigación y Posgrado
Del Centro de Ciencias de la Salud

PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR DESIGNADO** del estudiante **LAURA ALEJANDRA MORONES RODRÍGUEZ** con **ID 162293** quien realizó la tesis titulada: **EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el **Artículo 175, apartado II del Reglamento General de Docencia** doy mi consentimiento de que *la versión final del documento ha sido revisada* y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que pueda proceder a imprimirla así como continuar el proceso administrativo para la obtención de grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

Atentamente:


Dr. Leopoldo Cesar Serrano Díaz
Profesor titular del segundo año de la
especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital de la Mujer Aguascalientes





Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
ESTABLECIMIENTO 1911, 24 de mayo 2012, 2017



**ASUNTO: CARTA DE VOTO APROBATORIO
COMITÉ TUTORAL**

**DR. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD
PRESENTE**

Por medio del presente como **ASESOR DESIGNADO** del estudiante **LAURA ALEJANDRA MORONES RODRÍGUEZ** con **ID 162293** quien realizo la tesis titulada: **EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia damos nuestro consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 05 de enero de 2024

Dr. Leopoldo Cesar Serrano Díaz

Tutor de tesis

Dr. Javier Góngora Ortega

Asesor de tesis



449 9 10 79 00

www.issea.gob.mx

Margil de Jesús No. 1501
Fracc. Las Arboledas





**DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL
EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS**



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 26/01/24

NOMBRE: MORONES RODRÍGUEZ LAURA ALEJANDRA **ID** 162293

ESPECIALIDAD: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA **LGAC (del posgrado):** OBSTETRICIA

TIPO DE TRABAJO: Tesis Trabajo práctico

TÍTULO: EFICACIA DE LOS TOCOLÍTICOS EN EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DE AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): MEJORAR EL MANEJO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO CON EL OBJETIVO DE PROLONGAR LA GESTACIÓN LO MÁS CERCANO AL TÉRMINO Y ASÍ DISMINUIR DE FORMA INDIRECTA LA MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA PREMATURIDAD Y LAS IMPLICACIONES ECONÓMICAS DERIVADAS

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado Sí X
No _____

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres Alejandro Morones y Laura Rodríguez por estar presentes para mí en todo momento, por acompañarme en este viaje, por haber confiado en mí y por motivarme día con día a ser mejor persona y profesional, gracias por cada una de sus enseñanzas. Gracias también a aquellos que ya no están presentes en este mundo, gracias por la confianza depositada en mí y por creer que puedo llegar a ser grande.

Quiero agradecer también al Hospital de la Mujer y todo su personal por haberme dado la oportunidad para continuar estudiando, por haberme dado las herramientas y armas necesarias para mi desarrollo profesional actual y porvenir; especialmente quiero agradecer al Dr. Leopoldo Serrano y la Dra. Hilda Vázquez por su paciencia y cariño, por todas sus enseñanzas no solo en el ámbito académico sino también personal y por haber estado presentes en esta etapa académica tan importante.

Finalmente, agradezco a todas las personas que se han cruzado en mi camino y que han contribuido a mi crecimiento y desarrollo como profesional y ser humano.

DEDICATORIA

Quiero dedicar el presente trabajo de investigación sabiendo que estas palabras no expresan todo el agradecimiento y amor que siento por ellos, a mis padres y hermanos, pilares fundamentales en mi vida, quienes han sido testigos de todo mi esfuerzo y dedicación en todo ámbito a lo largo de mi vida, gracias por su apoyo incondicional y ayuda para vencer cada uno de los obstáculos que se me han presentado durante mi etapa estudiantil y profesional.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 DEFINICIÓN AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO Y PARTO PRETÉRMINO.....	8
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
2.3 FACTORES DE RIESGO	10
2.4 FISIOPATOLOGÍA	13
2.5 DIAGNÓSTICO AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO	14
2.6 PREDICCIÓN	14
2.7 PREVENCIÓN.....	16
2.8 TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO	16
TRATAMIENTO TOCOLÍTICO	17
INDICACIONES DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO	24
CONTRAINDICACIONES	25
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	26
4. JUSTIFICACIÓN	32
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
6. HIPÓTESIS.....	36
7. OBJETIVOS.....	36
7.1 OBJETIVO GENERAL:.....	36
7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	37
8. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	37
8.1. TIPO, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	37
8.2. POBLACIÓN EN ESTUDIO	37
8.3. DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	38
8.4. SELECCIÓN DE MUESTRA.....	40
TIPO DE MUESTREO	40
TAMAÑO DE MUESTRA.....	40

CRITERIOS DE SELECCIÓN	41
8.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	43
INSTRUMENTO	43
LOGÍSTICA	44
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	45
10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	45
11. RESULTADOS.....	45
12. DISCUSIÓN.....	57
13. CONCLUSIÓN	60
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	61
15. DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	61
16. GLOSARIO	61
17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
ANEXOS.....	A
ANEXO 1. FÁRMACOS TOCOLÍTICOS DISPONIBLES EN EL SECTOR SALUD DE MÉXICO.....	A
ANEXO 1. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	D
ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	E

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de alto y bajo riesgo para parto pretérmino	11
Tabla 2. Factores de riesgo previos a la concepción asociados a parto prematuro	12
Tabla 3. Factores de riesgo más importante durante el embarazo.....	12
Tabla 4. Signos y síntomas asociados a parto pretérmino	14
Tabla 5. Estratificación de riesgo Papiernik-Berhauer, modificado por Gonik-Creasy (1986)	15
Tabla 6. Probabilidad de nacimiento a 7 días en relación con la medición de longitud cervical.....	16
Tabla 7. Índice tocolítico de Gruber-Baumgarten.....	24
Tabla 8. Contraindicaciones del tratamiento tocolítico	25
Tabla 9. Características clínicas de las pacientes y de la gestación y comparativa de acuerdo con el tocolítico utilizado	46
Tabla 10. Características de embarazo a su ingreso y datos del evento obstétrico y su relación con el uso de diferentes agentes tocolíticos.....	50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagnóstico y tratamiento de la paciente con amenaza de parto pretérmino	25
Figura 2. Estrategia de selección	44
Figura 3. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad de las pacientes	48
Figura 4. Gráfica de barras y error medio de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad de las pacientes	48
Figura 5. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y el número de consultas prenatales	49
Figura 6. Gráfica de mosaico que muestra diferentes tocolíticos y el parto pretérmino	49
Figura 7. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad gestacional al momento de la amenaza de parto pretérmino.....	50
Figura 8. Gráfica de mosaicos con los diferentes grados de dilatación del cérvix y diferentes tocolíticos utilizados	52
Figura 9. Gráfica de mosaicos con los diferentes grados de borramiento del cérvix y diferentes tocolíticos utilizados.....	52
Figura 10. Gráfica de mosaicos de diferentes tocolíticos utilizados y la presencia de cervicovaginitis.....	53
Figura 11. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolíticos y la edad gestacional en días al nacimiento.....	54
Figura 12. Gráfica de mosaicos de la comparación del tipo de vía de nacimiento con los tocolíticos	54
Figura 13. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolíticos y la edad gestacional por Capurro	55
Figura 14. Gráfica de barras y error medio de la comparación de diferentes tocolíticos y el peso del producto al nacer	56
Figura 15. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolíticos e ingreso a UCIN de los recién nacidos.....	56

RESUMEN

Introducción: La amenaza de parto y el parto prematuro son patologías obstétricas con impacto directo en la morbimortalidad perinatal, neonatal y en menores de 5 años. El objetivo principal de la uteroinhibición es prolongar el embarazo 48 horas permitiendo la maduración pulmonar y la neuroprotección fetal.

Objetivo general: Comparar la eficacia del nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio para prolongar el embarazo a corto, mediano y largo plazo e incluso hasta el término.

Pacientes, material y métodos: El estudio tiene un diseño observacional descriptivo de corte transversal y retrospectivo, incluye pacientes con embarazo único hospitalizadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro tratadas con tocolíticos entre las 23 a 36 semanas de gestación en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes del 01 de enero al 31 de diciembre de 2022. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial usando el programa estadístico SPSS de una muestra significativa de historias clínicas.

Resultados: El antecedente de parto pretérmino se encontró como factor de riesgo en 12 pacientes ($p=0.001$). Del total de pacientes hospitalizadas, 80% fueron egresadas en 1 a 3 días por uteroinhibición exitosa y el 56% llegó a término. El sulfato de magnesio se asocia a una menor tasa de éxito de uteroinhibición (43%), además de menor edad gestacional, peso al nacer y APGAR al momento de la resolución del embarazo siendo la cesárea la principal vía de nacimiento. La amenaza de parto pretérmino se asoció a infección de vías urinarias en un 42% y cervicovaginitis en un 61%. No se encontraron efectos adversos maternos y fetales estadísticamente significativos. El uso de indometacina parece tener la mayor probabilidad de llevar el embarazo a término con un 80% de éxito, seguido de nifedipino en un 66% y solo el 18% con sulfato de magnesio.

Conclusión: La indometacina es altamente efectiva para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, sin embargo, solo puede ser usada en embarazos menores de 32 semanas por lo que el nifedipino se convierte en un tocolítico eficaz después de esta edad gestacional.

Palabras clave: amenaza de parto prematuro, prolongación del embarazo, eficacia, fármaco tocolítico.

ABSTRACT

Introduction: Threatened and preterm labor are obstetric pathologies that have a direct impact on perinatal and neonatal morbidity and mortality and even in children under 5 years of age. The main objective of uteroinhibition is to prolong pregnancy for 48 hours allowing pulmonary maturation and fetal neuroprotection.

Overall objective: To compare the efficacy of nifedipine, indomethacin and magnesium sulfate in prolonging pregnancy in the short, medium and long term and even to term with the best safety profile.

Patients, material and methods: The study has a retrospective cross-sectional descriptive observational design that includes patients with a singleton pregnancy hospitalized with a diagnosis of threatened preterm delivery and treated with tocolytics between 23 and 36 weeks of gestation at the Women's Hospital of the state of Aguascalientes from January 1 to December 31, 2022. A descriptive and inferential statistical analysis was performed using the SPSS statistical program on a significant sample of medical records.

Results: A history of preterm delivery was found to be a risk factor in 12 patients ($p=0.001$). Of the total number of hospitalized patients, 80% were discharged within 1 to 3 days for successful uteroinhibition and 56% went to term. Magnesium sulfate was associated with a lower rate of successful uteroinhibition (43%), in addition to lower gestational age, birth weight and APGAR at the time of pregnancy resolution, cesarean section being the main route of delivery. The main causes associated with threatened prematurity were urinary tract infection in 42% and cervicovaginitis in 61%. No statistically significant maternal and fetal adverse effects were found. The use of indomethacin seems to have the highest probability of carrying the pregnancy to term with an 80% success rate, followed by nifedipine in 66% and only 18% with magnesium sulfate.

Conclusion: Indomethacin is highly effective for the treatment of threatened preterm labor, however, it can only be used in pregnancies of less than 32 weeks, so nifedipine becomes an effective tocolytic after this gestational age.

Key words: threat of preterm labor, prolongation of pregnancy, efficacy, tocolytic drug.

1. INTRODUCCIÓN

La amenaza de parto y el parto prematuro son patologías obstétricas con impacto directo en la morbilidad perinatal, neonatal y en menores de 5 años.

En el 2020, según la OMS, se estima que nacieron aproximadamente 13.4 millones de prematuros con una tasa de prematuridad que varía entre el 4 al 16% (1). Se estima que del total de nacimientos prematuros aproximadamente el 50% tienen antecedente de amenaza de parto pretérmino (2). En México, la tasa de parto prematuro representa el 8.6% de los recién nacidos vivos (3).

Los medicamentos tocolíticos están indicados para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, especialmente entre las 24 a 33.6 semanas de gestación (4). Aún no está establecido el tratamiento de elección para el manejo de parto pretérmino. “La selección del tocolítico debe individualizarse en base a la edad gestacional, morbilidad materna y fetal, disponibilidad de medicamentos y efectos adversos maternos y fetales”. De forma general, no disminuyen directamente la morbilidad neonatal (3).

El objetivo principal de la uteroinhibición es prolongar el embarazo 48 horas permitiendo la maduración pulmonar y la neuroprotección fetal, sin embargo, no está bien descrita su efectividad a mediano y largo plazo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO Y PARTO PRETÉRMINO

Amenaza de parto pretérmino: Presencia de actividad uterina con o sin modificaciones cervicales entre las 22 y las 36.6 semanas de gestación (3).

Parto pretérmino: nacimiento que se produce entre las 22 a 36.6 semanas de gestación o con un peso mayor o igual de 500 gramos, que respira o manifiesta signos de vida (5). De acuerdo con las semanas de gestación tiene la siguiente clasificación (3)(6).

- Pretérmino extremo: antes de las 28 semanas de gestación.
- Muy pretérmino: 28.1 a 31.6 semanas de gestación.
- Pretérmino moderado: 32.1 a 36.6 semanas de gestación.
 - Temprano: 32.1 a 33.6 semanas de gestación.
 - Tardío: 34 a 36.6 semanas de gestación.

En término generales, la mitad de los nacimientos prematuros se da en forma espontánea, 25% se deben a rotura prematura de membranas y el otro 25% son indicados por complicaciones fetales o maternas (7). Del total de nacimientos pretérmino el 5% ocurre antes de las 28 semanas de gestación, el 15% corresponde al grupo entre las 28.1 a 31.6 semanas y el resto son pretérmino moderado de los cuales el 20% son pretérmino temprano y el 80% pretérmino tardío (3)(6).

La amenaza de parto prematuro y el parto prematuro al ser dos entidades del mismo espectro tienen una etiología compleja y multifactorial en la que median de forma simultánea factores inflamatorios, isquémicos, inmunológicos, mecánicos y hormonales que en conjunto favorecen el desencadenamiento prematuro del trabajo de parto (8).

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial en el 2020, según la OMS, se estima que nacieron aproximadamente 13.4 millones de prematuros, equivalente a 1 de cada 10 nacimientos con una tasa de prematuros que varía entre el 4 y 16% (10). Países como India, China, Nigeria, Pakistán, Indonesia y Estados Unidos cuentan con el 50% del total de partos pretérminos del mundo y aproximadamente el 90% de los partos pretérminos ocurren en países de medianos y escasos recursos (1).

En Estados Unidos, de todos los nacimientos registrados el 12% ocurre antes de las 37 semanas de gestación, de las cuales el 50% tienen antecedente de amenaza de parto prematuro (2).

En México, según la OMS, la tasa de parto prematuro representa aproximadamente el 8.6% de los recién nacidos vivos (3).

En el año 2022, en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes, se reportan un total de 5,368 nacidos vivos de los cuales 694 fueron prematuros (12.9%) con la siguiente distribución:

- Menores de 28 semanas de gestación: 28 recién nacidos vivos (4.03%)
- 28.1 a 29.6 semanas de gestación: 7 recién nacidos vivos (1.0%)
- 30 a 34.6 semanas de gestación: 218 recién nacidos vivos (31.4%)
- 35 a 36.6 semanas de gestación: 441 recién nacidos vivos (63.54%)

El nacimiento prematuro es la causa de muerte de 1.12 millones de neonatos al año, lo que representa la principal causa de muerte neonatal (3) y las complicaciones asociadas a la prematuridad son la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años (10).

Por lo tanto, el parto pretérmino simboliza no solo un problema obstétrico sino también un problema de salud pública contribuyendo hasta en un 70% a la morbilidad neonatal a corto y largo plazo (8). Del total de nacimientos prematuros el 70% son muertes neonatales, 36% muertes infantiles menores a 5 años y 25-50% tienen parálisis cerebral infantil como secuela neurológica (2). Otras complicaciones asociadas a la prematuridad en un 10 a 30% son: convulsiones, ceguera o retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar(3).

Aproximadamente el 30% de las pacientes con amenaza de parto prematuro se resuelve de forma espontánea y el 50% de las pacientes hospitalizadas por amenaza de parto pretérmino llegan a término.(2). La actividad uterina persiste entre el 20-20% de las pacientes después de la tocólisis aguda y aproximadamente el 60% tienen un episodio recurrente (11).

Si durante la vigilancia del embarazo se aplicarán estrategias de detección temprana para identificar riesgo de parto pretérmino y se establecieron medidas oportunas para su

prevención, podría reducirse el parto pretérmino antes de las 34 semanas hasta en un 45% (3).

2.3 FACTORES DE RIESGO

El antecedente de parto prematuro es el factor de riesgo más importante ya que por cada uno de los eventos anteriores aumenta el riesgo 1.5 a 2 veces con un riesgo de recurrencia entre el 15 al 50% dependiendo del número y edad gestacional de los partos prematuros previos. “El riesgo de las mujeres con antecedente de parto prematuro espontáneo antes de las 35 semanas de gestación se multiplica por 2.5, si tiene 2 antecedentes el riesgo se multiplica por 3.7 y si tiene 3 antecedentes se multiplica por 5. El riesgo de las mujeres con antecedente de parto prematuro antes de las 28 semanas de gestación se multiplica por 10.5” (6).

El factor de riesgo que se asocia con más frecuencia a la amenaza de parto prematuro es la infección de vías urinarias y la bacteriuria asintomática, sucediendo el parto pretérmino en un 7% de las embarazadas (10).

Otros factores de riesgo asociados (8)(10):

- Raza: mujeres africanas y afrocaribeñas versus mujeres caucásicas tienen un riesgo de 2 a 3 veces más.
- Peso bajo materno versus mujeres con peso normal: probabilidad de riesgo de 1.35 más.
- Sobrepeso / obesidad: riesgo de 1.58 a 3.9, respectivamente.
- Enfermedad periodontal: riesgo de 1.6 veces más.
- Antecedente de cono cervical: se asocia a doble riesgo con una incidencia de 14 a 25% cuando se realiza con una profundidad de más de 15 mm de la zona de transformación.
- Tabaquismo (más de 10 cigarros por día).
- Trastornos psicológicos como depresión, ansiedad y estrés.
- Vaginosis bacteriana: se presenta en un 15 a 20% de las mujeres embarazadas e incrementa el riesgo de 2 a 4 veces más.
- Sangrado vaginal en el segundo trimestre.
- Índice de Bishop incrementa 1.43 veces el riesgo por cada punto.

- Periodo intergenésico menor de 18 meses.
- Terapia de reproducción asistida aumenta el riesgo 2 veces.
- Defectos mullerianos aumenta el riesgo 2 veces.
- Miomatosis uterina incrementa el riesgo 1.3 veces.
- Pérdida gestacional recurrente
- Incompetencia ístmico-cervical
- Anemia
- Embarazo gemelar
- Polihidramnios
- Adolescencia / edad materna avanzada

Tabla 1. Factores de alto y bajo riesgo para parto pretérmino (10)

NIVEL DE RIESGO	CRITERIOS
Riesgo bajo	<p>Pertenece a este grupo las mujeres que cumplen al menos uno de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza africana y afrocaribeña • Peso bajo materno • Obesidad materna • Enfermedad periodontal • Tabaquismo (cigarrillo >10/día) • Vaginosis bacteriana • Sangrado trasnvaginal en 2do trimestre • Embarazo con técnica de reproducción asistida • Miomatosis uterina submucosa • Periodo intergensico menor a 18 meses •
Riesgo alto	<p>Mujeres que presenten al menos uno de los siguientes factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de parto pretérmino previo • Antecedente de 3 pérdidas ó antecedente de parto pretérmino espontáneo <34semanas. • Gestación gemelar • Mujeres con embarazo único y longitud cervical menor de 25 mm medida por ecografía transvaginal entre las 20 a 24 semanas • Mujeres con embarazo y con longitud cervical menor de <15mm a las 14-15 semanas • Mujeres con embarazo gemelar o múltiple y cérvix corto. • Gestación múltiple • Polihidramnios • Defectos mullerianos (utero didelfo, septado, unicorn, arcuato) • Antecedente decono cervical (volumen de 2.6 cm³ o escisión >15mm de profundidad de la zona de transformación) • Más de 2 factores de riesgo bajo

Grupo desarrollador del guía.

Tabla 2. Factores de riesgo previos a la concepción asociados a parto prematuro (3)

Factor de riesgo	Nivel de evidencia	Fundamentos
Embarazo en adolescente	Moderada	Incremento de la prevalencia de anemia, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, bajo peso, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino.
Intervalo entre uno y otro embarazo <i>Intervalo corto</i> <i>Intervalo largo</i>	Moderada	Parto pretérmino RM 1.45; bajo peso al nacer RM 1.65 Parto pretérmino RM 1.21; bajo peso al nacer RM 1.37
Peso pregestacional <i>Bajo peso</i> <i>Sobrepeso y obesidad</i>	Moderada	Parto pretérmino RM 1.32; bajo peso al nacer RM 1.64 Parto pretérmino RM 1.07 El sobrepeso materno es un factor de riesgo de muchas complicaciones en el embarazo, incluidas las hipertensivas, diabetes gestacional, hemorragia postparto, óbitos y malformaciones congénitas.
Deficiencia de micronutrientes <i>Ácido fólico</i> <i>Hierro</i>	Débil	Se asocia con incremento de defectos del tubo neural. La anemia materna incrementa el riesgo de mortalidad, bajo peso al nacimiento, parto pretérmino y mortalidad infantil.
Enfermedades crónicas <i>Diabetes mellitus</i> <i>Hipertensión</i> <i>Anemia</i>	Moderada	Los hijos de madres con diabetes pregestacional tienen mayor riesgo de óbito, mortalidad perinatal, defectos congénitos, abortos, parto pretérmino, enfermedad hipertensiva, mayor riesgo de terminación por vía cesárea.
Pobre salud mental Ambiente de violencia	Fuerte	Violencia, parto pretérmino RM 1.37; bajo peso al nacer RM 1.17 Incrementa el riesgo de pérdidas en el embarazo, óbito, problemas ginecológicos incluidas las enfermedades de transmisión sexual y la depresión.
Enfermedades infecciosas <i>Infecciones urinarias</i> <i>Vaginosis bacteriana</i> <i>Sífilis</i> <i>SIDA</i> <i>Rubéola</i>	Fuerte	Las infecciones incrementan el riesgo de pérdida espontánea del embarazo, óbito e infecciones congénitas.
Tabaquismo	Fuerte	Parto pretérmino RM 2.2 El tabaquismo incrementa el riesgo de pérdida espontánea del embarazo, alteraciones vasculares placentarias, defectos congénitos y bajo peso al nacimiento.

Tabla 3. Factores de riesgo más importante durante el embarazo (3)

Factor de riesgo	Riesgo (RM)
Antecedente de parto pretérmino o abortos	RM 3.41 (IC 95% 1.34-8.67)
Bajo nivel socioeconómico	RM 1.75 (IC 95% 1.65-1.86)
Tabaquismo	RM 1.70 (IC 95% 1.30-2.20)
Embarazo múltiple	10% de todos los parto pretérmino
Edad materna extrema (menos de 18 y más de 35 años)	RM 1.70 (IC 95%1.02-3.08)

El riesgo de parto pretérmino se define como aquellas pacientes entre las 22 a 36.6 semanas de gestación con o sin actividad uterina (sintomáticas o asintomáticas) con acortamiento cervical para su edad gestacional medido por ultrasonido transvaginal y/o fibronectina fetal positiva, además de antecedente o sin este de nacimiento prematuro (3).

2.4 FISIOPATOLOGÍA

La amenaza de parto prematuro y el parto prematuro tienen relación con cuatro procesos patológicos que se exponen a continuación (3)(6)(12):

- Activación prematura del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal materno o fetal: el incremento en la producción placentaria y liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) con el consiguiente aumento en la secreción y liberación de la hormona adrenocorticotrópica hipofisiaria fetal (ACTH) estimulan la producción de estrógenos placentarios y prostaglandinas que actúan en el miometrio favoreciendo el inicio del trabajo de parto.
- Inflamación decidual y amniocoriónica
 - La infección intraamniótica subclínica sucede en el 14% de los casos con membranas íntegras y el 28% con rotura prematura de membranas. Si se sospecha, se sugiere la determinación de marcadores inflamatorios en líquido amniótico (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF). Gérmenes asociados: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*; *Peptostreptococcus* y bacteroides.
 - La infección bacteriana clínica materna o fetal generan liberación de endo y exotoxinas que estimulan la liberación fetal/materna de citocinas y prostaglandinas que al final generan actividad uterina. Los mecanismos de infección incluyen la vía ascendente desde vagina y cérvix, inoculación iatrogénica por procedimientos invasivos, hematógica y por contigüidad de la cavidad abdominal y trompas uterinas hacia amnios y corion.
- Hemorragia o isquemia decidual
- Distensión uterina patológica: induce la formación de uniones gap para estrógenos y receptores de oxitocina, incrementa la producción de citocinas proinflamatorias y la cinasa de cadena ligera de la miosina.

Estos 4 procesos fisiopatológicos convergen en una vía común que consiste en la activación del eje hipófisis adrenal-fetal: la secreción de cortisol genera una cascada donde disminuye la concentración de progesterona y se incrementa la de 17 β -estradiol, lo anterior favorece la degradación de colágeno tipo 1 de la matriz extracelular del cuello uterino y de las membranas fetales, activación miometrial por aumento de las uniones gap y receptores de oxitocina además de una cascada proinflamatoria. Lo anterior se manifiesta ya en la

clínica como actividad uterina y modificaciones cervicales. La dilatación cervical a su vez se favorece por la actividad uterina y la respuesta inflamatoria expensas de las concentraciones de IL-1, y de esta forma se perpetúa la activación del eje (3)(12).

2.5 DIAGNÓSTICO AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

La Guía de Práctica Clínica IMSS 2017, la define como la presencia de contracciones uterinas 2/10 minutos, 4/20 minutos u 8/60 minutos asociado a una dilatación menor o igual a 3 cm y borramiento cervical menor o igual al 50% o cambios cervicales medidos por ultrasonido transvaginal (8). Otras fuentes la asocian a una dilatación igual o menor de 2 cm y borramiento cervical o menor del 80% (8).

La exploración física se inicia con un examen con espéculo seguido de tacto vaginal para determinar las características del cérvix (10).

Tabla 4. Signos y síntomas asociados a parto pretérmino (13)

<p>Contracciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Calambres que se sienten como cólico menstrual • Sentir al bebé como levantarse • Contracciones regulares y cada vez más frecuentes (a veces dolorosas)
<p>Descarga vaginal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la cantidad de descarga • Rotura de membranas o salida de líquido vaginal (chorrear o gotear) • Descarga acuosa, mucosa o sanguinolenta
<p>Malestar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor de espalda constante, bajo y sordo • Presión abdominal baja o pélvica

2.6 PREDICCIÓN

“El sistema de cuantificación de Papiernik modificado por Gonik y Creasy asigna puntos del 1 al 10 para valorar los factores de riesgo. Una puntuación mayor a 10 se clasifica como de alto riesgo” ya que incrementa del 8 al 24% la tasa de prematuridad. Sin embargo, el 55% de los nacimientos prematuros se produce en embarazos con una puntuación menor a 10 puntos por lo que no se recomienda como herramienta única para predecir parto pretérmino (10).

Tabla 5. Estratificación de riesgo Papiernik-Berhauer, modificado por Gonik-Creasy (1986) (10)

Puntaje	Estatus socioeconómico	Historia Obstetrica previa	Hábitos diarios	Embarazo actual
1	2 hijas(os) en casa Bajo estatus socioeconómico	1 aborto con intervalo intergestacional < 1 año	Trabajo fuera de casa	Fatiga no usual
2	< 20 años > 40 años Madre soltera	2 abortos	Tabaquismo >10 cigarrillos diarios Subir > 3 pisos por escaleras sin elevador	Ganancia de peso < 13 kg a las sem 32 Albuminuria Hipertensión Bacteriuria
3	Muy bajo nivel socioeconómico Talla < 150 cm Peso <45 kg	3 abortos	Trabajo pesado Viajes diarios con trayectos largos fatigantes	Pérdida de peso > 2 kg Cabeza fetal encajada a las 32 semanas
4	<18 años	Pielonefritis		Sangrado después de la semanas 12 Cérvix corto Borramiento y dilatación cervical Actividad uterina
5		Malformación Mulleriana Aborto de 2do. Trimestre Exposición a dietilestilbestrol		Placenta previa Polihidramnios
10		Parto pretérmino previo Aborto del 2do trimestre de repetición.		Embarazo gemelar Cirugía abdominal

La evaluación ultrasonográfica transvaginal de la longitud cervical y la prueba de fibronectina tienen un alto valor predictivo negativo por lo que permiten conocer que pacientes no ameritan tratamiento tocolítico (8).

- Fibronectina fetal: proteína de la matriz extracelular que se localiza entre el corion y la decidua cuya presencia después de las 22 semanas de gestación es un marcador de disrupción de la interfase coriodecidual, su presencia se relaciona a un aumento del riesgo de parto prematuro hasta 6 veces antes de las 35 semanas y un incremento del riesgo hasta 15 veces antes de las 28 semanas. Tiene una sensibilidad del 63%, especificidad del 98% con un VPP 13% y excelente valor predictivo negativo para parto pretérmino entre las 48 horas a 7-14 días de realizarse la prueba (10). Se realiza entre las “24 a 34 semanas de gestación en pacientes con riesgo de parto pretérmino” (8).
- Medición de longitud cervical: se realiza de las 14 a 24 semanas de gestación en pacientes con parto pretérmino. La longitud cervical debajo de 15 mm entre las 14-24 semanas de gestación se asocia a una tasa de parto antes de las 32 semanas del 48%. “La longitud cervical menor de 25 mm entre las 22 a 24 semanas se asocia a 2 veces el riesgo de parto pretérmino antes de las 35 semanas” (8). Por lo tanto,

su medición se asocia a un buen predictor de parto pretérmino espontáneo menor de 34 semanas en mujeres asintomáticas, sobre todo en aquellas con antecedente de parto pretérmino (10).

Tabla 6. Probabilidad de nacimiento a 7 días en relación con la medición de longitud cervical (10)

Longitud Cervical (mm)	Probabilidad de nacimiento a 7 días (%)
> 20	0
20 - 16	5.0
15 - 11	6.7
10 - 6	46.2
5 - 1	91.7

2.7 PREVENCIÓN

La progesterona se descubrió por primera vez en 1934 y su capacidad para causar quiescencia uterina se informó por primera vez en 1954 (14).

La progesterona micronizada natural vía vaginal se indica desde las 16 a 24 semanas hasta las 36 semanas de gestación en pacientes asintomáticas, reduce el riesgo de parto prematuro en mujeres con embarazo único y cérvix menor de 20 mm antes de las 34 semanas de gestación hasta en un 44% (7)(10).

Para pacientes con antecedente de parto pretérmino, la FDA aprobó en febrero de 2011 el uso de 17P a dosis de 250 mg administrados de forma intramuscular y semanal a partir de las 16 a 20 semanas hasta las 36 semanas de gestación (14).

2.8 TRATAMIENTO DE LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

El tratamiento antibiótico profiláctico en el segundo o tercer trimestre en pacientes con antecedente de parto pretérmino no prolonga el embarazo ni reduce el riesgo de parto pretérmino o la morbilidad asociada (2)(6).

“La hidratación materna oral y/o intravenosa además del reposo son medidas iniciales comunes en las pacientes con amenaza de parto pretérmino. La hidratación puede reducir la contracción uterina al incrementar el flujo sanguíneo y disminuir la secreción de la hormona antidiurética y oxitocina por la hipófisis” (6).

TRATAMIENTO Tocolítico

Los medicamentos tocolíticos se usan desde hace aproximadamente 60 años, están indicados para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, especialmente entre las 24 a 33.6 semanas de gestación (4).

El objetivo del tratamiento es prolongar el embarazo de 2 a 7 días permitiendo la administración de esteroides para maduración pulmonar fetal, sulfato de magnesio para reducir el riesgo de parálisis cerebral y el traslado de la paciente a un centro de tercer nivel de atención. La terapia de mantenimiento definida como aquella que dura más de 48 horas no está indicada ya que no mejora los resultados perinatales, sin embargo, puede administrarse nuevamente en caso de reaparición del cuadro, aunque no hay datos de seguridad acerca del número máximo de ciclos que se pueden administrar (8).

La terapia de primera línea en Europa y otras partes del mundo fuera de Estados Unidos y Australia se limita a los calcio-antagonistas y los antagonistas de los receptores de oxitocina. Con respecto a la eficacia, atosiban y nifedipino son similares, pero los estudios favorecen al atosiban por los efectos adversos del nifedipino (15).

Los betamiméticos, los bloqueadores de receptores de oxitocina y los calcio-antagonistas han mostrado eficacia similar en la prolongación del embarazo más allá de las 48 horas. Sin embargo, los últimos dos tienen una mejor tolerancia materna comparado con los betamiméticos (3).

Los inhibidores de prostaglandinas y los bloqueadores de canales de calcio según diversos estudios son los mejores tocolíticos basados en 4 aspectos: retrasar el nacimiento 48 horas, efectos maternos adversos, mortalidad neonatal y síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido. Los primeros, fueron más efectivos en para retardar el parto 48 horas con menos efectos adversos, pero no mejoran los resultados perinatales. Los segundos si mejoran los resultados perinatales, pero tienen más efectos adversos maternos (3)(16).

La evidencia sugiere que el tratamiento de primera línea debe ser con betamiméticos, calcio-antagonistas o AINE para la prolongación a corto plazo (48 horas) del embarazo (2).

Aún no está establecido el tratamiento de elección para el manejo de parto pretérmino. “La selección del tocolítico debe individualizarse en base a la edad gestacional,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

morbilidad materna y fetal, disponibilidad de medicamentos y efectos adversos maternos y fetales”. De forma general, no disminuyen directamente la morbimortalidad neonatal (3). En el Anexo 1, se describen los principales fármacos tocolíticos disponibles en el sector salud de México.

No se recomienda el tratamiento a mediano o largo plazo con tocolíticos, es decir, más allá de 48 horas de duración ya que no mejora las tasas de parto pretérmino ni los resultados perinatales (19).

a) *BETAMIMÉTICOS* (2)(4)(14)

Esta categoría incluye los siguientes medicamentos: ritodrina, terbutalina, isoxuprina, hexoprenalina, fenoterol, orciprenalina y salbutamol.

Mecanismo de acción: actúan sobre los receptores B2 aumentando la adenilato ciclasa intracelular con la consecuente activación de la proteína cinasa que fosforila las proteínas involucradas en la contracción uterina. La disminución global del calcio libre intracelular interrumpe la actividad de la cinasa de cadena ligera de la miosina dando como consecuencia la relajación miometrial. Los receptores B2 también están ubicados en los vasos sanguíneos y bronquiolos además de que participan en la glucogenólisis. También actúan sobre los receptores B1.

Farmacocinética:

- Ritodrina: alcanza un 60-75% de los niveles máximos en plasma a los 20 minutos de su administración con una vida media inicial de 6 horas seguida de una segunda fase con una semivida de 25 horas con una variación de 1 a 4 horas. Se conjuga en el hígado y se elimina de forma libre y conjugada por el riñón.
- Terbutalina: sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado y pared intestinal, se elimina a través de la orina y heces con una vida media de 16 a 20 horas.

Dosis y administración:

- Ritodrina:
Intravenosa: Dosis de infusión de 50 mcg/min, se puede incrementar cada 20 minutos hasta una dosis máxima de 250 mcg/min. Una vez lograda la uteroinhibición

se mantiene por 1 hora y se disminuye 50 mcg/min la dosis cada 30 minutos hasta la mínima dosis efectiva (mantener por 12 horas).

Intramuscular: 5-0 mg cada 2 a 4 horas.

- Terbutalina

Intravenosa: solución con glucosa al 5%. Dosis inicial de 5 mcg/min, se puede aumentar 2.5 mcg a intervalos de 20 minutos hasta la uteroinhibición con cuidado de no sobrepasar los 20 mcg/min. Una vez lograda la uteroinhibición se mantiene la infusión por 1 hora, luego se disminuye la dosis 2.5 mcg/min a intervalos de 20 minutos hasta la dosis de mantenimiento más baja.

Vía subcutánea: 0.25 mg cada 20 a 30 minutos, máximo 4 dosis o hasta que se logre la uteroinhibición.

Efectos adversos: la estimulación de los receptores B1 genera aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la demanda de oxígeno por lo que puede producir isquemia cardíaca. La estimulación de los receptores B2 genera vasodilatación periférica, relajación bronquial e hipotensión. Generan taquifilaxia y se debe tener control de la frecuencia cardíaca, tensión arterial y control de líquidos.

- Maternos: “náusea, vómitos, palpitaciones, taquicardia, arritmias cardíacas, hipotensión, temblor, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipocalcemia, cefalea, disnea, alteración de la función tiroidea, dolor torácico, edema agudo de pulmón”.
- Fetales: cruza la barrera placentaria generando taquicardia fetal, hiperinsulinemia, hiperglucemia fetal e hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular, hipotensión, hipertrofia septal y miocárdica, isquemia miocárdica e íleo.

Contraindicaciones: enfermedad cardíaca, diabetes mellitus, patología tiroidea mal controlada, frecuencia cardíaca materna mayor de 120 latidos por minuto.

b) ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (INDOMETACINA) (3)(4)(14)

Se puede usar en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, diabetes o hipertensión. Se recomienda durante el segundo trimestre como tocolítico a corto plazo.

Mecanismo de acción: “inhibe de forma no selectiva a la enzima ciclooxigenasa (COX) que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, se bloquea el flujo de calcio intracelular, la interacción del complejo actina-miosina y la formación de uniones gap dando

como resultado la relajación del músculo uterino”. Existen 2 isoformas de la COX. La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos gestacionales y la COX-2 únicamente en decidua y miometrio.

Farmacocinética: los niveles plasmáticos se alcanzan en 1 a 2 horas y con mayor rapidez si la administración es vía rectal. Se metaboliza en hígado, el 10% se elimina en orina. En la circulación fetal, la concentración es 50% mayor que la materna con una vida media más larga (15 horas vs 2.2 horas, respectivamente).

Dosis y administración:

- Primer esquema: 50-100 mg vía oral, seguido de 25 a 50 mg cada 4-6 horas por 48 horas.
- Segundo esquema: 100-200 mg vía rectal, seguido de 100 mg cada 12 horas por 48 horas.

Efectos adversos:

- Maternos: náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastritis y plaquetopenia.
- Fetales: cierre prematuro del ductus arterioso especialmente en mayores de 32 semanas y oligoamnios. Si se administra por más de 48 horas se recomienda realizar ultrasonido obstétrico para valorar estos efectos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco, alteraciones de la coagulación, disfunción hepática o renal, enfermedad ulcerosa gastrointestinal, asma, embarazo igual o mayor a 32 semanas de gestación.

c) *BLOQUEADOR DEL RECEPTOR DE OXITOCINA (ATOSIBÁN) (4)(8)(14)*

Es el único fármaco desarrollado exclusivamente para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, tiene pocos efectos adversos, pero un alto costo y se requiere hospitalización para su administración.

Mecanismo de acción: “nonapéptido que bloquea selectivamente los receptores de oxitocina y vasopresina del miometrio y decidua. Inhiben la liberación mediada por la oxitocina del inositol trifosfato, reduce las concentraciones de calcio intracelular además de que no permite la entrada de calcio desde el espacio extracelular. Suprime la liberación mediada por oxitocina de prostaglandina E”.

Farmacocinética: se obtienen concentraciones en sangre a los 60 minutos del inicio de la infusión con una vida media de 18 minutos y terminal de 1.7 horas después de suspender la misma. Atraviesa la placenta. Tiene un metabolismo activo con excreción vía renal.

Dosis y administración: intravenoso

- Primera fase: 1 ampula de 6.75 mg/0.9 ml en bolo.
- Segunda fase: 2 ampulas de 37.5 mg/5 ml + 90 ml de SSF para 24 ml/hora (18 mg/hora, 300 mcg/min) por 3 horas.
- Tercera fase: 2 ampulas de 37.5 mg/5ml + 90 ml de SSF para 8 ml/hora (6mg/hora, 100 mcg/min) por 45 horas.

Efectos adversos: “reacción en el sitio de inyección, cefalea, náusea, dolor torácico e hipotensión”.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco.

d) *BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (NIFEDIPINO) (4)(10)(17)*

Es el tocolítico que se asocia a una menor probabilidad de parto en los siguientes 7 días. Además, reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y síndrome de dificultad respiratoria de forma indirecta. “Se considera un tocolítico eficiente con pocos efectos adversos maternos y complicaciones neonatales además de facilidad para la administración”.

Mecanismo de acción: bloqueador de los canales de calcio tipo II que inhibiendo el flujo transmembrana de calcio a través de los canales lentos de tipo L voltaje dependientes. Inhibe la liberación de calcio del retículo endoplásmico rugoso, reduce la concentración de calcio intracitoplasmático y un aumento en el flujo de salida del calcio celular. Interfiere en la interacción actina-miosina, reduciendo el tono basal, amplitud y frecuencia de las contracciones uterinas de diversas etiologías.

Los canales de calcio tipo II también se encuentran en bronquios, tracto gastrointestinal y urinario, músculo liso vascular, páncreas, hipófisis, glándulas suprarrenales y salivales, leucocitos, plaquetas y tejido lagrimal.

Farmacocinética:

- Vía oral: absorción del 90%, comienza la acción a los 20 minutos de administrada la dosis, pico máximo a los 30-60 minutos con una vida media de 2 a 3 horas. El 30-40% de la dosis sufre metabolismo de primer paso y se excreta vía renal.
- Sublingual: concentración plasmática se alcanza a los 3-5 minutos, inicio de acción a los 3-5 minutos con una semivida de 81 minutos y niveles en sangre hasta por 6 horas.

Cruza la barrera placentaria, 70% es eliminado vía renal y 30% por heces.

Dosis y administración: previa carga de 500 ml para evitar hipotensión.

- Primer esquema: 10 a 20 mg vía oral, seguido de 10 mg cada 15-20 minutos. Máximo 40 mg la primera hora y luego 10 a 20 mg cada 6-8 horas por 48 horas.
- Segundo esquema: 30 mg vía oral, continuar con 10-20 mg cada 4-6 horas con una dosis máxima de 180 mg/día.
- Tercer esquema: solución 2 ml vía oral, seguido de 3 ml cada 6-8 horas. Se puede añadir 1.5 ml cada 15 minutos la primera hora. Máximo 32 ml/día.

Efectos adversos: náuseas, rubor, sofoco, mareo, edema de miembros inferiores, cefalea, hipotensión arterial (supina, leve y transitoria a los 10 minutos de su administración vía sublingual y 20 minutos vía oral). Relación con dosis mayores de 60 mg/día.

Contraindicaciones: "arritmias y enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, hipotensión menor de 90/50 mmHg. Combinado con sulfato de magnesio se asocia a hipocalcemia, bloqueo neuromuscular, toxicidad cardíaca y muerte materna".

e) *DONADORES DE ÓXIDO NÍTRICO (NITROGLICERINA) (3)(4)*

"Es un vasodilatador, neurotransmisor y agente citotóxico citostático que tiene una rápida y reversible inhibición de la contracción uterina". No se indica de rutina ya que no se ha comprobado su efectividad.

Mecanismo de acción: el óxido nítrico interactúa con la guanilciclase aumentando el GMP cíclico, "activa la proteincinasa de la cadena ligera de la miosina e inhibe el flujo de calcio desde el espacio extracelular".

Farmacocinética: efecto terapéutico en 30 a 60 minutos.

Dosis y administración:

- Parche transdérmico de 10 mg, si no hay efecto en 1 hora, se aplica un segundo parche, se mantienen por 24 horas.
- Intravenoso: 20 mg/min hasta que cesen las contracciones.

Efectos adversos: cefalea, mareo, náusea, vómitos, rubor facial, palpitaciones o hipotensión materna.

f) *SULFATO DE MAGNESIO* (3)(4)(14)(18)

La ACOG y la Sociedad de Medicina Materno Fetal consideran que es una opción razonable para la prolongación del embarazo por 48 horas para permitir la administración de corticoesteroides prenatales. Se recomienda que “no se use por más de 48 horas y solo entre las 24 a 34 semanas de gestación con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino”. Se considera un medicamento con poco efecto tocolítico y cuyo principal uso es la neuroprotección.

Mecanismo de acción: inhibe la entrada de calcio a la célula actuando sobre los canales de calcio voltaje dependientes de la membrana plasmática, “compite con el calcio intracelular inhibiendo la actividad de la cinasa de cadena ligera de miosina. Genera cambios en la captación, unión y distribución del calcio en las células del músculo liso”.

Farmacocinética: niveles séricos eficaces de 5.5 a 7.5 mg/dl o 6-8 mEq/litro (1.2 mg/dl = 1 mEq/litro). Se elimina por completo por vía renal. Cruza la barrera placentaria, los niveles en el feto persisten por 7 días con una vida media de eliminación de 43.2 horas.

Dosis y administración: Bolo intravenoso de 4 a 6 gr durante 20 a 30 minutos, seguido de una infusión intravenosa continua de 1 a 2 gr/h.

Efectos adversos:

- Maternos: diaforesis, bochornos, náuseas, vómitos, cefalea, letargia, nistagmus, diplopía, palpitaciones, edema agudo de pulmón.
- Fetales: disminución de los movimientos respiratorios y la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, somnolencia, disminución de la succión o necesidad de ventilación asistida.

Se recomienda mantener una uresis de 30 mg/hora, vigilancia de reflejos osteotendinosos, frecuencia cardíaca y respiratoria, auscultar campos pulmonares, niveles séricos de magnesio cada 6 a 8 horas. “La disminución del reflejo patelar se puede presentar con niveles séricos de 8 a 12 mg/dl y la dificultad respiratoria con niveles mayores de 15 mg/dl”. En caso de insuficiencia renal la dosis de carga no cambia, pero la de mantenimiento no se administra. En caso de intoxicación se administra 1 gramo de gluconato de calcio durante 5-10 minutos.

Contraindicaciones: miastenia gravis y compromiso miocárdico.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO TOCOLÍTICO (10)

- Embarazo menor de 36.6 semanas de gestación
- Posibilidades de éxito de uteroinhibición (Índice de Gruber-Baumgarten menor de 4 puntos)

Las guías de práctica clínica del ACOG recomiendan el tratamiento tocolítico para mujeres “entre las 24 y 34 semanas de gestación con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino” (18).

Tabla 7. Índice tocolítico de Gruber-Baumgarten (10)

Factor	0	1	2	3	4		
Actividad uterina		Irregular	Regular				
Ruptura de membranas			Alta o sospecha				
Hemorragia		Escasa o moderada	Severa				
Dilatación cervical		1	2	3	4 o más		
Puntaje	1	2	3	4	5	6	7
Probabilidad	100%	90%	84%	38%	11%	7%	Ninguna

La administración del tocolítico se da en 2 fases (10):

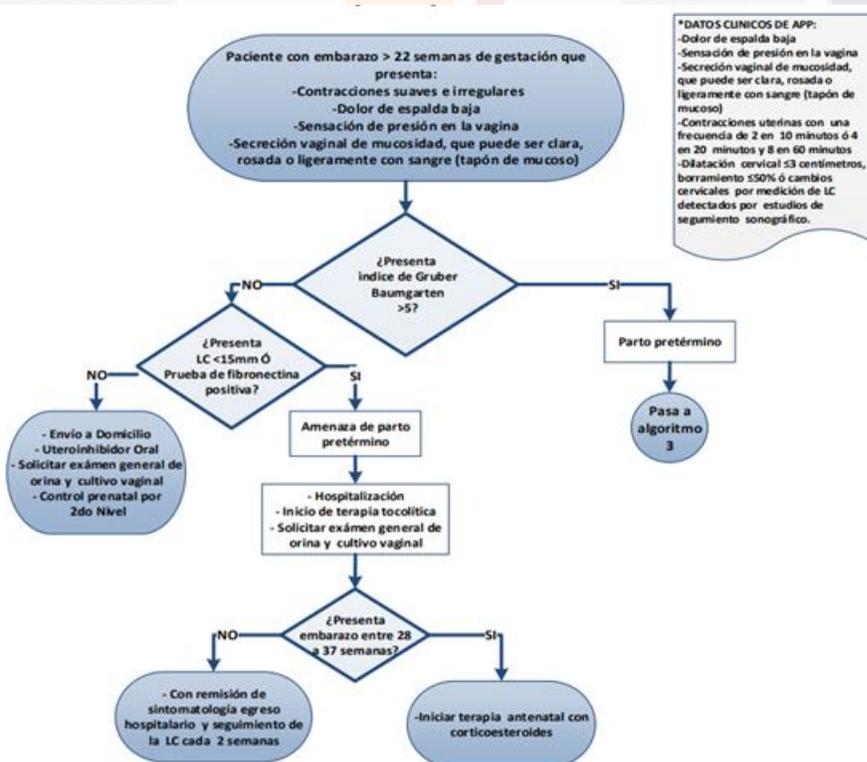
- Dosis de impregnación o ataque: el objetivo es yugular la actividad uterina, se administra una vez diagnosticado el cuadro de amenaza de parto pretérmino de forma inmediata.
- Mantenimiento: se administra cuando la actividad uterina ya ha sido controlada como método de prevención.

CONTRAINDICACIONES (10)

Tabla 8. Contraindicaciones del tratamiento tocolítico

Fetales
<ul style="list-style-type: none"> • Muerte intrauterina • Malformación fetal incompatible con la vida • Deterioro del grado de bienestar fetal • Embarazo ≥ 37 semanas de gestación
Maternas
<ul style="list-style-type: none"> • Preeclampsia con datos de severidad • Eclampsia • Contraindicaciones para el uso de cada fármaco de acuerdo a la patología materna.
Obstétricas
<p>Absolutas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta • Corioamnionitis • Placenta Previa con hemorragia • Trabajo de parto avanzado (Dilatación \geq o igual a 5cm, membranas amnióticas prominentes) <p>Relativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruptura prematura de membranas

Figura 1. Diagnóstico y tratamiento de la paciente con amenaza de parto pretérmino (10)



3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

“Desde que Guyetvai et al, en la década de los 90, demostraron mediante un metaanálisis que los tocolíticos disminuyen el riesgo de parto pretérmino dentro de las primeras 24 horas (OR 0,47 IC 95% 0,29-0,77), 48 horas (OR 0, 57 IC 95% 0,38-0,83) y 7 días (OR 0,6 IC 95% 0,38-0,95), se han reportado numerosos estudios que avalan el uso de tocolíticos en las gestaciones únicas para retrasar el parto pretérmino” (20).

En el 2012, un metaanálisis reportó que la “indometacina y los bloqueadores de canales de calcio fueron los tocolíticos con la mejor probabilidad de retrasar el embarazo por lo menos 48 horas con un buen perfil de seguridad” (21).

Un estudio aleatorizado de 2014 que incluyó 301 mujeres con amenaza de parto pretérmino entre las 24 a 32 semanas de gestación comparó los resultados con el sulfato de magnesio, indometacina y nifedipino, se obtuvieron los siguientes resultados: la edad gestacional al momento del parto y el intervalo hasta el parto fueron similares entre los 3 grupos y la morbilidad neonatal compuesta no difirió entre los grupos. Las mujeres que recibieron cualquier tocolítico tuvieron significativamente más probabilidades de estar embarazadas al menos 48 horas después del ingreso. Los inhibidores de la COX y los calcio-antagonistas tuvieron mayor probabilidad de retrasar el parto por lo que el sulfato de magnesio quedaría como tocolítico de segunda línea (19).

En el Hospital José María Velasco Ibarra en la ciudad de Tena se llevó a cabo un estudio durante el periodo de 2021-2022 para determinar la efectividad del nifedipino tomando en cuenta “variables como la disminución de las contracciones uterinas, número de dosis administradas, semanas de gestación al ingreso, embarazo gemelar/único y presencia de infecciones genitales o del tracto urinario”. El tratamiento con nifedipino tuvo una tasa de éxito del 73.50% como tocolítico siendo la dosis de impregnación (10 mg cada 20 minutos por 3 dosis) efectiva en un 89.81% y la dosis de mantenimiento (20 mg cada 8 horas por 48 horas) en un 75.80%, el nacimiento a término se dio en un 66.87% ocurriendo el nacimiento vía vaginal en un 56.69% de estas. El sulfato de magnesio fue usado como tratamiento de respaldo siendo “efectivo en las primeras 24 horas de su aplicación en un 6.37% de los casos decayendo su efectividad hasta un 0.64% a las 48 horas” (22).

En un metaanálisis realizado en el 2022 se reporta que el nifedipino y el atosiban son los dos agentes tocolíticos más utilizados para el tratamiento de la amenaza de parto

prematuro en el mundo. Se concluyó que ambos fármacos son eficaces en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, sin embargo, el nifedipino tiene una aparente superioridad con respecto al atosiban para la prolongación del embarazo logrando una edad gestacional más alta al momento del nacimiento, pero no da lugar a mejores resultados perinatales (23).

Otro metaanálisis realizado en el mismo año incluyó 122 estudios aleatorizados con un total de 13, 697 pacientes, se evaluó la efectividad y efectos adversos de 6 clases de tocolítics, combinación de los mismo, placebo y no tratamiento. En cuanto a efectividad se reporta que los donadores de óxido nítrico ocuparon el primer lugar para retrasar el parto pretérmino a corto y mediano plazo, seguidos de los calcio-antagonistas y los antagonistas de los receptores de oxitocina. Se reportaron más efectos adversos con los betamiméticos, seguidos de los bloqueadores de canales de calcio, sulfato de magnesio y la combinación de tocolítics. Se informa que el nifedipino reduce el riesgo de morbilidad neonatal, pero da como resultado recién nacidos con un peso al nacer inferior a 2000 gramos. “Se concluyó que en comparación con placebo o ningún tratamiento, todas las clases de tocolítics que evaluaron y sus combinaciones fueron probablemente eficaces para retrasar el parto pretérmino por 48 horas y 7 días” (24).

Una revisión sistemática realizada en 2022 que incluyó 44 estudios controlados aleatorizados de 4 bases de datos (PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science) con un total de 6939 pacientes concluye que el nifedipino es el mejor tocolítico para retrasar el nacimiento con una menor probabilidad de reacciones adversas (25).

En la biblioteca Cochrane se han publicado 2 metaanálisis: el primero incluye un total de 1700 gestaciones donde se compara atosiban vs placebo y atosiban vs otros tocolítics, se concluyó que atosiban causó menos efectos adversos que los betamiméticos, pero no logró mostrar superioridad en cuanto a eficacia; el segundo reporta que se prefieren los calcio-antagonistas debido a que tienen menos efectos adversos y mejores resultados perinatales (16).

Los metaanálisis de Cochrane recientes sobre agentes tocolítics indican que los calcio-antagonistas y los antagonistas de la oxitocina son los más efectivos para retrasar el parto pretérmino hasta por 7 días, los betamiméticos retrasan el parto pretérmino hasta por 48 horas pero reportan mayores efectos adversos, la indometacina se restringe para

edades gestacionales tempranas y el sulfato de magnesio es ineficaz para retrasar el parto prematuro aunque si ha demostrado su eficacia para neuroprotección fetal (4).

Eficacia de los calcio-antagonistas:

- Hawkins y colaboradores realizaron un estudio controlado y aleatorizado en el 2021 que evaluó la efectividad de la uteroinhibición aguda con nifedipino vs placebo en embarazos entre 28 y 36.6 semanas con una dilatación cervical de 2 a 4 cm sin encontrar diferencias significativas entre ambos tratamientos ya que no afectó las tasas de parto pretérmino (26).
- “El nifedipino reduce el riesgo de parto antes de las 37 semanas y se asocia a una prolongación mayor del embarazo con un beneficio neonatal demostrado” (11).
- El estudio controlado, aleatorizado, prospectivo, no ciego y unicéntrico realizado por Veena Bikkolli Teekappa Gowda y colaboradores en el 2021 demuestra que el nifedipino prolonga el embarazo hasta el término en un 88% con una edad gestacional media al momento del tratamiento de 32.5 +/- 1.95 semanas con pocos efectos adversos por lo que se considera un fármaco tocolítico efectivo (27).
- Srisuda Songthamwat y colaboradores realizaron en el 2018 un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El nifedipino tuvo un tratamiento exitoso en el 77.6% de las pacientes versus el 49.5% en el grupo de placebo y el resto requirió un segundo tocolítico (28).
- El estudio de Parag Hangekar y colaboradores realizado en 2016 fue llevado a cabo con pacientes entre las 21 a 36.6 semanas de gestación. De las 252 pacientes tratadas con nifedipino, 214 llegaron a término con una tasa general de éxito del 84.92% sin efectos secundarios importantes tanto maternos como neonatales (29).
- Revisiones bibliográficas:
 - Gaunekar y colaboradores (30), 2013: evaluaron la capacidad del nifedipino como “tratamiento tocolítico de mantenimiento y se reporta que no hubo diferencia en la incidencia de parto pretérmino ni en la tasa de mortalidad neonatal comparado con placebo o ningún tratamiento”.
 - Revisión de Cochrane: 38 estudios controlados aleatorizados comparan a los calcio-antagonistas con placebo o ningún tratamiento y se concluye que prolongan el embarazo a corto plazo hasta en un 90% de los casos (31).

- Maisonneuve y colaboradores, 2015: reportan que la terapia de mantenimiento no reduce el riesgo de parto pretérmino tras el tratamiento agudo efectivo (30).

Eficacia de los betamiméticos:

- Un metaanálisis de 2019 que incluyó 12 estudios con un total de 1367 gestantes comparó a los betamiméticos con placebo reportándose una disminución del número de gestantes que tuvieron un nacimiento antes de las 48 horas del tratamiento (32).
- Neilson y colaboradores en el 2014 demostraron una “disminución en el número de nacimientos antes de los 7 días, pero sin evidencia significativa de la reducción de parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación” (33).
- Una revisión bibliográfica del año 2014 realizada por Chawanpaiboon y colaboradores concluye que la administración de terbutalina a dosis de mantenimiento no ofrece ventajas sobre otras terapias para prolongar el embarazo y por lo tanto, no se recomienda (30).

Eficacia de los inhibidores de la ciclooxigenasa:

- La revisión sistemática de 2014 realizada por Hammers y colaboradores, “evaluó los efectos de la tocólisis con indometacina sobre los resultados neonatales encontrando mayor riesgo de hemorragia intraventricular severa, enterocolitis necrotizante y leucoencefalomalacia periventricular” (30).
- Reinebrant y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica de 20 artículos con un total de 684 mujeres en el 2015 donde se demostró disminución del parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación, pero sin diferencias con respecto a los resultados adversos neonatales (34).

Eficacia de los antagonistas del receptor de oxitocina:

- Un metaanálisis que incluyó 4 estudios con 854 gestantes comparó al atosiban con placebo y demostró que no reduce el riesgo de parto pretérmino dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento ni el riesgo de parto pretérmino antes de las 37 semanas de gestación (35).
- El ensayo APOSTEL III asignó al azar (1:1) a mujeres con amenaza de parto pretérmino a nifedipino (254 pacientes) vs atosiban (256 pacientes) durante 48

horas. El resultado primario (prolongar el embarazo a corto plazo) ocurrió en un 14% vs 15% (36).

- Revisiones bibliográficas (30):
 - Papatsonis y colaboradores, 2013: “la evidencia no respalda el uso de estos fármacos como tratamiento de mantenimiento tras un episodio agudo de amenaza de parto pretérmino”.
 - Flenady y colaboradores, 2014: estos fármacos “no son superiores a otros tocolíticos o placebo cuando se busca prolongar el embarazo o mejorar los resultados neonatales, aunque si tienen menos efectos adversos”.

Eficacia de los donares de óxido nítrico:

- Una revisión de Cochrane donde se incluyeron 12 estudios con un total de 1227 gestantes concluye que los fármacos donadores de óxido nítrico no prolongan el embarazo más de 48 horas (30).

Eficacia del sulfato de magnesio:

- Una revisión sistemática de Cochrane encontró que el sulfato de magnesio no disminuyó de forma significativa la tasa de parto prematuro a corto ni mediano plazo (37).
- Revisiones bibliográficas (30):
 - Han y colaboradores, 2013: “no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la incidencia de parto pretérmino ni en la mortalidad perinatal cuando se comparó el tratamiento con sulfato de magnesio con placebo o ningún tratamiento”.
 - McNamara y colaboradores, 2015: no existen diferencias en cuanto a la efectividad a la hora de emplear un régimen de bajas o altas dosis.

Eficacia de la combinación de tocolíticos:

- Vogel y colaboradores, 2014: “el uso de dos tocolíticos no está recomendado ya que no ha sido demostrada su eficacia ni seguridad, pero si se ha visto que incrementan la morbilidad materna” (38).

Eficacia de la tocólisis de mantenimiento por más de 48 horas:

- “El tratamiento de mantenimiento con nifedipino (39)(40) o betaadrenérgicos (41) para prevenir la recurrencia de la amenaza de parto pretérmino después de un ciclo inicial de tratamiento efectivo no mejora los resultados perinatales ni prolonga de forma exitosa el embarazo” (42).
- En un metaanálisis de 2016 no se demostró que el nifedipino por más de 48 horas sea más efectivo para prolongar el embarazo comparado con placebo. No existen estudios aleatorizados con el uso de indometacina, sin embargo, no se recomienda en gestaciones mayores de 32 semanas ni por más de 48 horas (11).
- Ajay Aggarwal y colaboradores llevaron a cabo un estudio aleatorizado en 2017 que incluyó 50 pacientes con embarazos únicos entre las 26 y 33.6 semanas de gestación. El primer grupo recibió nifedipino durante 12 días y el segundo hasta las 34 semanas de gestación encontrando que la tocólisis de mantenimiento no prolongó el embarazo (43).

Por lo tanto, “eliminar o reducir la terapia de mantenimiento de rutina podría disminuir los costos y los efectos secundarios asociados con el manejo de la amenaza de parto pretérmino sin comprometer los resultados perinatales”.

Según el Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia los antagonistas de los receptores de oxitocina, los calcio-antagonistas y los betamiméticos son los medicamentos más eficaces para el tratamiento tocolítico de la amenaza de parto pretérmino. El que mejor perfil de seguridad presenta es el grupo de los antagonistas de los receptores de oxitocina. En cuanto a los calcio-antagonistas, el nifedipino es el más seguro y eficaz, sin embargo, no está aprobado para este fin; y los betamiméticos dado los efectos adversos que tienen deben ser usados con precaución (30).

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia considera como tocolíticos de primera línea a los betamiméticos, los calcio-antagonistas y los inhibidores de la COX ya que los antagonistas del receptor de oxitocina no se encuentran autorizados por la FDA. En cuanto al sulfato de magnesio se considera que la eficacia del tratamiento agudo es limitada y la del tratamiento de mantenimiento es prácticamente nula con un incremento en las tasas de mortalidad perinatal por lo que no es recomendable su uso como fármaco tocolítico (30).

La Organización Mundial de la Salud “considera como tocolítico de primera línea al nifedipino, desaconseja el uso de los betamiméticos y no se pronuncia con respecto a los antagonistas de los receptores de oxitocina. Con respecto a la tocólisis de mantenimiento por más de 48 horas considera que no existe ningún fármaco efectivo para la prevención de la amenaza de parto pretérmino” (30).

4. JUSTIFICACIÓN

En el 2020, a nivel mundial según información de la Organización Mundial de la Salud se estima que nacieron aproximadamente 13.4 millones de prematuros equivalente a una tasa de prematuridad que varía entre el 4 y 16% dependiendo del país de donde se obtenga la información. Del total de nacimientos pretérminos aproximadamente el 90% ocurren en países de medianos y escasos recursos (10).

“El parto pretérmino es la causa de muerte de 1.12 millones de neonatos por año, representando la principal causa de muerte neonatal (3) y las complicaciones que acompañan a la prematuridad son la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años” (10). Del total de nacimientos prematuros el 70% son muertes neonatales, 36% muertes infantiles menores a 5 años y 25-50% tienen parálisis cerebral infantil como secuela neurológica (2). Otras complicaciones asociadas a la prematuridad que ocurren en un 10 a 30% son: convulsiones, ceguera o retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar (3).

En México, según la OMS, la tasa de parto pretérmino representa aproximadamente el 8.6% de los nacidos vivos equivalente a 180-200 mil nacimientos antes de las 37 semanas de gestación por año (3). La Universidad Iberoamericana a través del Observatorio Materno-Infantil detectó en el 2021 que “las entidades que registran mayor incidencia de parto pretérmino son Aguascalientes (10.3%) en primer lugar, Zacatecas (10%) en segundo lugar y la Ciudad de México (9.4%) en tercer lugar” (44).

En el año 2022, en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes, se reportan un total de 5,368 nacidos vivos de los cuales 694 fueron prematuros (12.9%), siguiendo la siguiente distribución:

- Menores de 28 semanas de gestación: 28 recién nacidos vivos (4.03%)
- 28.1 a 29.6 semanas de gestación: 7 recién nacidos vivos (1.0%)

- 30 a 34.6 semanas de gestación: 218 recién nacidos vivos (31.4%)
- 35 a 36.6 semanas de gestación: 441 recién nacidos vivos (63.54%)

Del total de nacidos vivos prematuros, el 59% de ellos fueron hospitalizados (410 pacientes), siendo aproximadamente el 92 % del total los recién nacidos entre las 30 y 36.6 semanas de gestación.

Si comparamos la información del 2021 con la del 2022 antes descrita podemos establecer un incremento del 2.6% en el total de recién nacidos vivos prematuros representando un problema de salud pública por las implicaciones sociales y económicas que conlleva.

Los tocolítics tienen como objetivo prolongar el embarazo a corto plazo, es decir, durante 48 horas por lo que la eficacia a mediano y largo plazo de estos es prácticamente desconocida, excepto para los calcio-antagonistas de los cuales se reporta que hasta el 66.87% de las pacientes tratadas con este medicamento por diagnóstico de amenaza de parto pretérmino llega a término según un estudio realizado entre 2021-2022 en el Hospital José María Velasco Ibarra en la ciudad de Tena (22). Las mujeres que reciben cualquier tocolítico tienen según la literatura más probabilidades de estar embarazadas al menos durante 48 horas después de su ingreso hospitalario, siendo los inhibidores de la ciclooxigenasa y los calcio-antagonistas los que más probabilidad tienen del lograrlo, dejando al sulfato de magnesio como tocolítico de segunda línea (19) en países de bajos recursos o en caso de falla a tratamiento de primera línea con una eficacia reportada del 6.37% únicamente durante las primeras 24 horas de su aplicación (22). Por lo tanto, es importante conocer la eficacia de los medicamentos no solo a corto plazo, sino también a mediano y largo plazo y aún más importante el porcentaje de gestaciones que llegan a término.

La investigación propuesta tiene como propósito analizar la eficacia de los tocolítics para el tratamiento de las gestaciones con amenaza de parto pretérmino y determinar si existen factores asociados por los cuáles estas gestaciones no llegan a término, además de proporcionar información que permita un mejor manejo de la patología con el objetivo de prolongar la gestación lo más cercano al término y así disminuir de forma indirecta la morbimortalidad asociada a la prematuridad y las implicaciones económicas derivadas de la misma.

Con los resultados del estudio se busca proponer estrategias para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino y con ello generar una mayor conciencia en el personal de salud acerca de la importancia de un tratamiento completo y adecuado buscando siempre el bienestar tanto del feto como de la madre.

El desarrollo de la presente investigación es posible y factible ya que se cuenta con la autorización del Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes para la recolección de datos y a su vez se cuenta con los recursos tecnológicos y materiales para el análisis estadístico de los datos sin existir dilema ético, costo o conflicto de intereses y limitaciones.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El parto pretérmino es una patología obstétrica y de salud pública con consecuencias económicas, sociales y demográficas ya que genera un impacto directo en la morbimortalidad perinatal, neonatal e incluso en menores de 5 años. La supervivencia neonatal depende de las semanas de la gestación al momento del nacimiento, entre menos semanas de gestación mayores serán las complicaciones.

La amenaza de parto pretérmino y el parto prematuro son patologías multifactoriales y es imperativo el tratamiento del origen, sin embargo, la inhibición farmacológica seguirá siendo el tratamiento de primera línea ya que aproximadamente un 50% de los casos son idiopáticos.

El objetivo principal de la tocólisis es prolongar el embarazo a corto plazo, es decir, durante 48 horas para que sea posible la administración de corticoesteroides para maduración pulmonar fetal, neuroprotección fetal con sulfato de magnesio y el traslado de la paciente a un hospital de tercer nivel para su resolución. Las medidas anteriores tienen como fin mejorar las condiciones al nacimiento y se ha visto que si la tocólisis se prolonga por al menos 7 días se obtiene un tiempo más de maduración fetal.

El Hospital de la Mujer de Aguascalientes es un hospital de segundo nivel dentro del estado encargado de brindar atención médico-quirúrgica en las áreas de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, se encuentra ubicado en el Desarrollo Especial Centro de Morelos, Avenida Siglo XXI, número 109, Fraccionamiento Ciudad Satélite Morelos. En la actualidad cuenta con 3 quirófanos, 1 sala de partos con 2 mesas de expulsión, 12 consultorios y 60 camas. En el 2022, se atendieron un total de 5602 nacimientos, de los

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cuales 5368 fueron recién nacidos vivos y el 12.9% de éstos fueron pretérmino. La cartera de servicios incluye:

- Ginecología y Obstetricia
- Neonatología
- Medicina Interna
- Clínica de displasias
- Urgencias
- Laboratorio e imagenología
- Terapia intensiva neonatal
- Terapia intensiva adultos
- Clínica de embarazo de alto riesgo
- Nutrición
- Epidemiología
- Farmacia

La población de estudio incluye pacientes embarazadas y hospitalizadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro entre las 23 a 33.6 semanas de gestación en el Hospital de la Mujer Aguascalientes en un periodo de estudio del año (enero de 2022 a diciembre de 2022).

Como se ha mencionado anteriormente, el efecto a corto plazo de los tocolíticos es bien conocido y descrito en la literatura, sin embargo, no existe información bien establecida acerca del efecto a mediano y largo plazo excepto para los calcio-antagonistas por lo que es necesario evaluar y comparar la efectividad de éstos bajo el contexto del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino para prolongar la gestación hasta el término con un buen perfil de seguridad tanto para el feto como la madre.

Además, las guías de práctica clínica del ACOG recomiendan el tratamiento tocolítico para mujeres entre las 24 y 34 semanas de gestación con diagnóstico de amenaza de parto prematuro (18), mientras que la guía de práctica mexicana menciona dentro de las indicaciones para tratamiento tocolítico embarazos menores de 36.6 semanas de gestación (10). Del total de nacimientos prematuros en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes aproximadamente un 63.54% representa embarazos entre las 34 y 36.6 semanas de gestación siendo en proporción el mayor número de recién nacidos vivos

prematuros hospitalizados por esta causa (92%) por lo que es importante analizar cuántas de las pacientes embarazadas hospitalizadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro y tratadas con fármacos tocolíticos llegaron a término.

La finalidad de este proyecto es determinar el éxito de los fármacos uterotónicos en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes principalmente indometacina, nifedipino y sulfato de magnesio para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro entre las 23 a 33.6 semanas de gestación.

Surge de la necesidad de evaluar la eficacia de los tocolíticos contrastando con variables socioeconómicas, factores de riesgo y antecedentes de la paciente con el fin de establecer si existen relaciones estadísticamente significativas entre ellas, además de determinar el porcentaje de efectividad de cada uno de los fármacos.

¿Cuál es la eficacia de los fármacos tocolíticos (nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio) a corto, mediano y largo plazo en la prolongación del embarazo e incluso hasta el término en mujeres embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino entre las 23 a 36 semanas de gestación en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes?

6. HIPÓTESIS

- Hipótesis alterna: La eficacia de los fármacos uteroinhibidores (nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio) para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es diferente entre ellos para la prolongación del embarazo.
- Hipótesis nula: La eficacia de los fármacos uteroinhibidores (nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio) para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es igual entre ellos para la prolongación del embarazo.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL:

- Comparar la eficacia de los fármacos uteroinhibidores (nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio) a corto, mediano y largo plazo para la prolongación del embarazo con el mejor perfil de seguridad.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar el tiempo de prolongación del embarazo con el uso de fármacos tocolíticos.
- Identificar las causas más comunes relacionadas al diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.
- Estimar los días de estancia de las pacientes hospitalizadas por amenaza de parto pretérmino para el tratamiento del cuadro agudo.
- Determinar los efectos adversos más comunes maternos y fetales asociados al uso de fármacos tocolíticos.
- Establecer cuál/es son los fármacos uteroinhibidores más seguros para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro.
- Identificar la edad gestacional media al momento de la resolución del embarazo.
- Estimar los días de estancia de las recién nacidos hospitalizados posteriores a la resolución del embarazo por complicaciones relacionadas a la prematuridad.

8. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

8.1. TIPO, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

El tipo del estudio será de campo, cuantitativo y no experimental con un diseño observacional descriptivo de corte transversal y retrospectivo ya que se obtendrá información del Hospital de la Mujer de Aguascalientes a través del análisis de las historias clínicas de las pacientes embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro en un periodo de tiempo determinado y que cumplen los criterios de inclusión.

8.2. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Mujeres embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto prematuro hospitalizadas y tratadas con fármacos tocolíticos entre las 23 a 36 semanas de gestación en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes del 01 de enero al 31 de diciembre de 2022.

8.3. DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y CARACTERÍSTICAS DE LAS VARIABLES	INDICADORES	UNIDADES
Fármaco tocolítico	Fármaco usado para lograr la inhibición de la actividad uterina	Cualitativa nominal	Tipo de fármaco	Indometacina (1) Nifedipino (2) Sulfato de magnesio (3)
Dosis	Cantidad de fármaco usado para lograr el efecto deseado.	Cuantitativa discreta	Dosis de impregnación Dosis de mantenimiento	Mg/día
Prolongación del embarazo	Tiempo transcurrido entre el inicio de la uteroinhibición y la finalización del embarazo	Cuantitativa continua	Tiempo hasta el nacimiento	Semanas – días
Éxito de tocólisis	Cantidad de tiempo que se logró la inhibición de la actividad uterina	Cuantitativa continua	*Corto plazo: mínimo 48 horas *Mediano plazo: de 3 a 7 días *Largo plazo: más de 7 días *A término: 37 semanas o más	Horas y días
Edad de la paciente	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la evaluación clínica	Cuantitativa discreta	Grupo etéreo <15 años 16-20 años 21-25 años 26-30 años 31-35 años >35 años	Años
Peso	Medida de la masa corporal	Cuantitativa continua	*Paciente embarazada *Recién nacido	Kilogramos
Escolaridad	Nivel académico de la paciente hasta el momento de la gestación.	Cualitativa ordinal	Nivel de estudios -Completo -Incompleto	*Analfabeta *Leer y escribir *Primaria *Secundaria *Preparatoria *Universidad
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la de	Cualitativa ordinal	Comorbilidad	*Tabaquismo *Alcoholismo

	la amenaza de parto prematuro.			*Toxicomanías *Diabetes Mellitus *Hipertensión arterial *Hipotiroidismo *Otras
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último periodo menstrual de la madre y la fecha de parto	Cuantitativa continua	*Al momento de la amenaza de parto pretérmino *Al momento de la resolución del embarazo	Semanas y días
Consulta prenatal	Visita de parte de la embarazada a la institución de salud de forma programada para vigilancia de la gestación.	Cuantitativa discreta	*Mes al inicio del control prenatal *Número de consultas	Variable del 0 al 9 Variable del 0 al 10
Amenaza de parto pretérmino	Presencia de actividad uterina con o sin modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación cumplidas	Cuantitativa discreta	Antecedente de amenaza de parto pretérmino durante la gestación analizada	Variable del 0 al 10
Parto pretérmino	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación cumplidas	Cuantitativa discreta	Antecedente de parto pretérmino	Variable del 0 al 10
Gestas	Embarazos que la paciente ha tenido a lo largo de su vida reproductiva, incluye: partos, cesáreas y abortos.	Cuantitativa discreta	Número de gestas	Variable del 0 al 10
Modificaciones cervicales	Dilatación y borramiento al	Cuantitativa discreta	*Al ingreso *Al egreso	Dilatación: Variable del 0 al 4

	momento de la exploración física			Borramiento: variable del 0-90%
Estancia hospitalaria	Tiempo que transcurre desde el ingreso en una unidad de hospitalización hasta el egreso	Cuantitativa discreta	Número de días *Madre *Recién nacido	Varía del 1 al 7
Vía de resolución del embarazo	Tipo de evento obstétrico relacionado con el nacimiento	Cualitativa nominal	Vía de nacimiento	Parto Cesárea
Etiología de la amenaza de parto pretérmino	Causa relacionada al cuadro de amenaza de parto pretérmino	Cualitativa nominal	Causa relacionada	*Infección de vías urinarias *Cervicovaginitis *Anemia *Polihidramnios *Toxicomanías *Tabaquismo
Efectos adversos a medicamentos	Suceso indeseable relacionado al uso de algún fármaco	Cualitativa nominal	*Maternos *Fetales	Mencionar efecto adverso

8.4. SELECCIÓN DE MUESTRA

a. TIPO DE MUESTREO

El muestreo es de tipo probabilístico por casos consecutivos, es decir, conforme se cumplen los criterios de inclusión se van agregando al estudio hasta alcanzar la muestra necesaria.

b. TAMAÑO DE MUESTRA

El objetivo del estudio es estimar un parámetro de la población a través de una muestra de esta, en este caso la eficacia del tratamiento de los fármacos tocolíticos. Se acepta que la medición realizada en la muestra nos dará una evaluación de la población con cierto grado de variabilidad o error que puede manejarse a través de los intervalos de confianza, por lo que en estudios descriptivos se usa la siguiente fórmula para su determinación (45):

$$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$$

“En donde:

N = tamaño de la muestra que se requiere

p = proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio

q = 1 – p (complementario, sujetos que no tienen la variable en estudio)

δ = precisión o magnitud de error que se está dispuesto a aceptar

Zα = distancia de la medida del valor de significación propuesto, se utiliza un valor α de 0.05, al que le corresponde un valor de Z de 1.96”.

Para determinar la eficacia de los fármacos tocolíticos se usa como valor de p el sulfato de magnesio con una eficacia reportada en un estudio realizado entre 2021-2022 en el Hospital José María Velasco Ibarra en la ciudad de Tena (22) del 6% (0.06), siendo el valor de q de 94% (0.94). Se acepta una precisión de ±5% (δ = 0.05%) con un intervalo de confianza del 95% (α = 0.05, Zα = 1.96). Se sustituyen estos valores en la fórmula hasta obtener 87 sujetos de estudio.

$$N = \frac{(1.96)^2(0.06)(0.94)}{0.05^2} = \frac{(3.84)(0.0564)}{0.0025} = \frac{0.2165}{0.0025} = 87$$

c. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- *Criterios de inclusión:*

- I. Pacientes con diagnóstico de amenaza de parto prematuro hospitalizadas en el Hospital de la Mujer del estado de Aguascalientes.
- II. Pacientes con un embarazo entre las 23 a 36 semanas de gestación.
- III. Pacientes tratadas con fármacos tocolíticos (nifedipino, indometacina o sulfato de magnesio).
- IV. Pacientes atendidas durante el periodo de estudio 01 de enero al 31 de diciembre de 2022.
- V. Pacientes con expediente clínico completo.
- VI. Pacientes con embarazos únicos.

- *Criterios de exclusión:*
 - I. Pacientes con expediente clínico incompleto.
 - II. Pacientes con embarazos gemelares o de alto orden fetal.
 - III. Pacientes con fetos óbitos al ingreso o malformaciones incompatibles con la vida.
 - IV. Pacientes con diagnóstico de incompetencia ístmico-cervical y/o portadores de cerclaje cervical.
 - V. Pacientes con anomalías de la inserción placentaria al momento de la hospitalización como desprendimiento prematuro de placenta normoinserta o placenta previa.
 - VI. Pacientes con rotura prematura pretérmino de membranas.
 - VII. Pacientes tratadas con fármacos tocolíticos por otro diagnóstico diferente a amenaza de parto prematuro.
 - VIII. Pacientes no tratadas con fármacos tocolíticos para el cuadro de amenaza de parto prematuro.

- *Criterios de eliminación:*
 - I. Pacientes embarazadas que solicitan alta voluntaria durante el internamiento.
 - II. Pacientes referidas a otra unidad durante el internamiento.
 - III. Pacientes cuya gestación no se haya resuelto en la unidad.
 - IV. Pacientes que durante el internamiento hayan tenido que interrumpirse por enfermedades que pongan en peligro la vida materna.
 - V. Pacientes que durante el internamiento se hayan tratado con un segundo fármaco por falla al tratamiento de primera línea o como coadyuvante.
 - VI. Pacientes tratadas por amenaza de parto pretérmino de forma ambulatoria entre la hospitalización estudiada y la resolución del embarazo.
 - VII. Pacientes que ameritaron suspender el tratamiento tocolítico por presentar efecto adverso tanto materno como fetal.

8.5. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- INSTRUMENTO

El instrumento usado para recolectar los datos de las variables es una cédula de llenado (Anexo 2) creada por la autora de este estudio y validada por el asesor adjunto experto en el tema. La cédula se divide en 5 apartados: datos de la paciente, datos de la gestación, datos de la hospitalización por amenaza de parto pretérmino, datos del evento obstétrico y datos del recién nacido.

En cuanto a los datos de la paciente se incluyen el número de expediente, edad, peso, escolaridad, presencia o no de comorbilidades y cuáles incluyendo alcoholismo, tabaquismo y toxicomanías. Los datos anteriores se obtienen de la historia clínica incluida en el expediente clínico.

De la historia clínica también se obtienen los datos de la gestación, tales como el mes de inicio y número de consultas prenatales, el número de gestas (abortos, cesáreas y partos), antecedente de parto pretérmino en gestaciones anteriores, antecedente de amenaza de parto pretérmino durante la gestación estudiada y si durante la misma presentaron cuadros de infección de vías urinarias o cervicovaginitis.

En los datos de la hospitalización se incluyen semanas de gestación al ingreso y al egreso, fármaco tocolítico administrado tomando en cuenta la dosis de impregnación y la dosis de mantenimiento, modificaciones cervicales al ingreso y al egreso, días de estancia hospitalaria, etiología asociada al cuadro de amenaza de parto pretérmino, efectos adversos reportados tanto maternos como fetales. Los datos anteriores se obtienen de la nota de ingreso, notas de evolución durante la hospitalización y de la nota de egreso incluidas en el expediente clínico.

Los datos del evento obstétrico se obtienen a través de la nota de este, se incluye la vía de resolución del embarazo y las semanas de gestación al momento del nacimiento.

Y por último, los datos del recién nacido engloban APGAR y peso al nacimiento, si requirieron o no hospitalización y durante cuántos días además del diagnóstico durante el mismo. La información anterior fue obtenida del expediente del recién nacido.

- LOGÍSTICA

De primera instancia se generó con el apoyo del servicio de Estadística del Hospital de la Mujer Aguascalientes una base de datos por mes de todas las pacientes egresadas independientemente del diagnóstico durante el año 2022. La información de la base de datos se filtró usando los siguientes códigos del CIE-10:

- a. O470: falso trabajo de parto antes de las 37 semanas completas de gestación
- b. O600: trabajo de parto prematuro sin parto
- c. O601: trabajo de parto prematuro espontáneo con parto pretérmino
- d. O602: trabajo de parto prematuro espontáneo con parto a término

Una vez filtrada la información se obtuvo una lista de 419 pacientes y usando el número de afiliación se solicitaron los expedientes clínicos en el área de Archivo Clínico de la unidad. Cada uno de los expedientes clínicos fueron revisados por la autora de este estudio tomando en cuenta los criterios de selección para su inclusión.

De los 144 expedientes clínicos incluidos de forma inicial, 51 se eliminaron tomando en cuenta los criterios de eliminación y del resto (93 expedientes) se obtuvo la información necesaria para el llenado de la célula descrita anteriormente y usada como instrumento en este estudio.

Figura 2. Estrategia de selección



9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación está de acuerdo con las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1964, enmendada Tokio en 1975. No existe dilema ético, costo o conflicto de intereses y limitaciones para la realización de este.

10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Recursos humanos: personal del servicio de estadística para la generación de las bases de datos usadas de forma inicial para este proyecto, así como el apoyo del personal del servicio de Archivo Clínico para la búsqueda de cada uno de los expedientes clínicos analizados.
- Recursos materiales: expedientes clínicos, programa Excel para generar las bases de datos.

11. RESULTADOS

En relación con los datos obtenidos, se registra una edad mediana de 21 años con rangos intercuartílicos de 19 hasta 25.5 años, el peso medio de las mujeres atendidas fue de 65.5 ± 13 kg, la gran mayoría de ellas contaba con secundaria completa con 42 casos (45%), seguido de secundaria incompleta con 13 casos (14%), primaria y preparatoria completas con 9 casos (10%) cada uno y en proporciones menores los demás niveles. La comorbilidad más reportada en las pacientes al momento de la valoración fue diabetes gestacional con un total de 3 casos (3%), seguida de psoriasis, enfermedad renal crónica por monorreno, preeclampsia y epilepsia todos ellos con un caso (1%), se reportaron tres casos de alcoholismo (3%), y tres de toxicomanías de los cuales uno era a cocaína y dos a metanfetaminas. El 70% de las pacientes (65) iniciaron control prenatal en el primer trimestre y el 30% restante entre segundo y tercer trimestre. La mediana de consultas prenatales realizadas fue de 4 con rangos intercuartílicos de 3 a 5. La mediana de gestas reportadas fue de 3 con rangos intercuartílicos de 1 a 3 embarazos previos, con un total de 25 abortos, 35 embarazos por cesárea y 78 embarazos por parto. El antecedente de amenaza de parto prematuro estuvo presente en 33 pacientes (35%), varias de ellas con más de una amenaza dando un total de 42 amenazas de parto prematuro. En cuanto al antecedente de parto prematuro estuvo presente en 12 pacientes (13%). Se exploró sobre

algunas causas desencadenantes de parto prematuro durante el embarazo, se encontró que 45 pacientes (47%) tuvieron antecedente de infecciones de vías urinarias durante la gestación, tomando en cuenta que algunas de ellas tenían más de un evento de infección; el antecedente de cervicovaginitis se reportó en 38 pacientes (41%). Se realizó un análisis comparativo de las diferentes fármacos tocolíticos comparando edad (figura 3), peso (figura 4), número de consultas prenatales (figura 5), antecedente de amenaza de parto prematuro (figura 6). La información referente a lo anterior se encuentra en la tabla 10.

Tabla 9. Características clínicas de las pacientes y de la gestación y comparativa de acuerdo con el tocolítico utilizado

	Total N = 93	Nifedipino n = 45	Sulfato de magnesio n = 28	Indometacina n = 20	p
Edad, años	21 (19 – 25.5)	20 (18 – 259)	20 (10 – 25)	22 (19.25 – 28)	0.899
Peso, kg	65.5 ± 13	67.3 ± 16	65.5 ± 12	61.5 ± 10	0.283
Escolaridad					0.7537
Analfabeta					
Primaria incompleta					
Primaria completa	2 (2%)	1 (2%)	0	1 (5%)	
Secundaria incompleta	2 (2%)	3 (7%)	0	2 (10%)	
Secundaria incompleta	9 (10%)	5 (11%)	5 (18%)	2 (10%)	
Secundaria completa	13 (14%)	7 (16%)	4 (14%)	2 (10%)	
Preparatoria completa	42 (45%)	22 (49%)	12 (43%)	9 (45%)	
Preparatoria incompleta	7 (8%)	3 (7%)	2 (7%)	2 (10%)	
Preparatoria incompleta	9 (10%)	4 (8%)	3 (11%)	2 (10%)	
Preparatoria completa	3 (3%)	0	1 (4%)	0	
Licenciatura incompleta	1 (1%)	2 (4%)	1 (4%)	0	
Licenciatura completa	2 (2%)	1 (2%)	0	0	
Se desconoce					
Comorbilidades					0.2378
Ninguna	86 (93%)	41 (91%)	27 (96%)	18 (90%)	
Psoriasis	1 (1%)	0	0	1 (5%)	
Monorreno	1 (1%)	0	0	1 (5%)	
Diabetes gestacional	3 (3%)	3 (7%)	0	0	
Preeclampsia	1 (1%)	1 (2%)	0	0	
Epilepsia	1 (1%)	0	1 (4%)	0	
Alcoholismo	3 (3%)	2 (4%)	1 (4%)	0	0.6404
Toxicomanías	3 (3%)	1 (2%)	2 (7%)	0	0.4213

Mes de inicio de control					
Primer	21 (23%)	9	9	3	0.218
Segundo	30 (32%)	18	7	5	
Tercer	14 (15%)	3	3	8	
Cuarto	10 (11%)	5	4	1	
Quinto	7 (8%)	4	1	2	
Sexto	3 (3%)	2	1	0	
Séptimo	1 (1%)	1	0	0	
Sin control	7 (8%)	3	3	1	
Consultas prenatales	4 (3 – 5)	5 (3 – 6)	5 (3 – 6)	4 (3 – 5)	0.612
Gestas	3 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	2 (1 – 3)	0.149
Abortos	25	10	8	7	0.247
Cesáreas	35	17	15	3	0.465
Partos	78	32	31	15	0.709
Antecedente de amenaza parto pretérmino	33 (35%)	15 (33%)	14 (50%)	4 (20%)	0.092
Número de amenazas	42	23	14	5	0.213
Antecedente de parto pretérmino	12 (13%)	3 (7%)	9 (32%)	0	0.001
Infección de vías urinarias en embarazo	42 (45%)	22 (48%)	8 (29%)	12 (60%)	0.076
Número de IVU previa	56	26	21	9	0.121
Cervicovaginitis durante embarazo	38 (41%)	16 (36%)	13 (46%)	9 (45%)	0.599
Número de CV previa	43	20	14	9	0.553

De los datos explorados, solo encontramos en forma significativa que se prefirió el uso de sulfato de magnesio en pacientes con antecedente de parto pretérmino con un total de 13 casos (46%) a comparación de 2 casos donde se usó nifedipino y ninguno de ellos con indometacina ($p = 0.001$) (Figura 4).

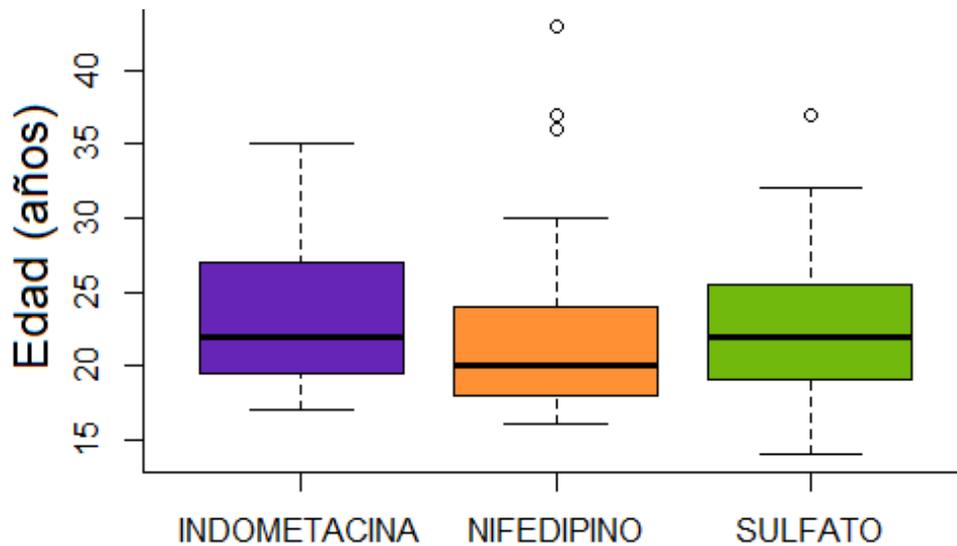


Figura 3. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad de las pacientes

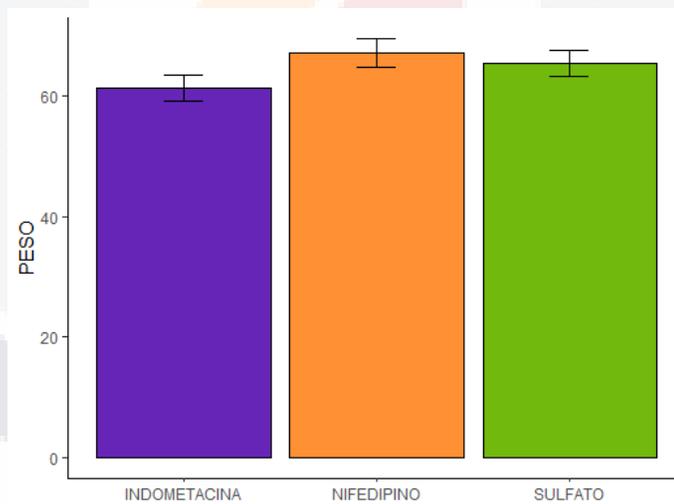


Figura 4. Gráfica de barras y error medio de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad de las pacientes

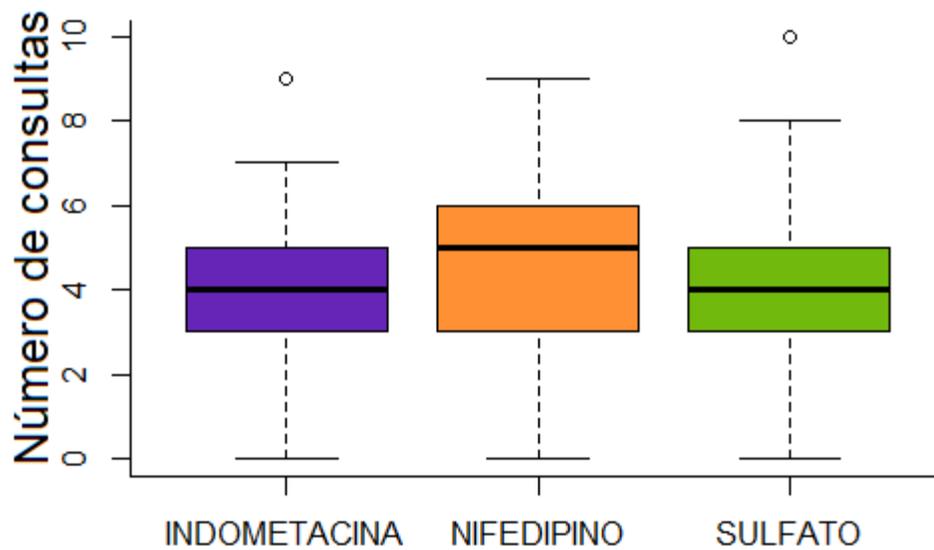


Figura 5. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y el número de consultas prenatales

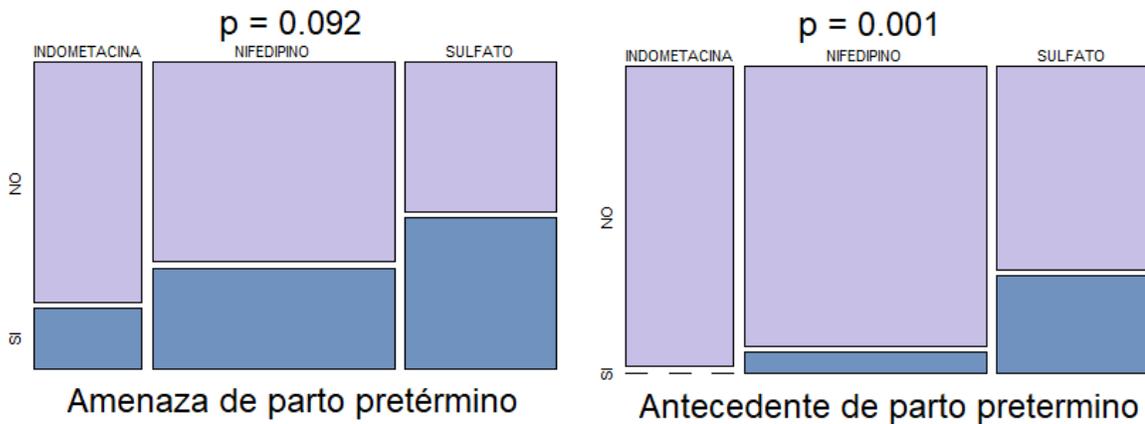


Figura 6. Gráfica de mosaico que muestra diferentes tocolíticos y el parto pretérmino

Una vez documentado el ingreso a hospitalización por amenaza de parto prematuro se procedió a analizar las características de las pacientes en relación con el evento actual, donde se documenta una menor proporción en las edades gestacionales de las pacientes tratadas con indometacina con una edad de gestación mediana de 204 días contra 241 días del nifedipino y 227 días del sulfato de magnesio ($p = 0.001$) (figura 7) (tabla 11).

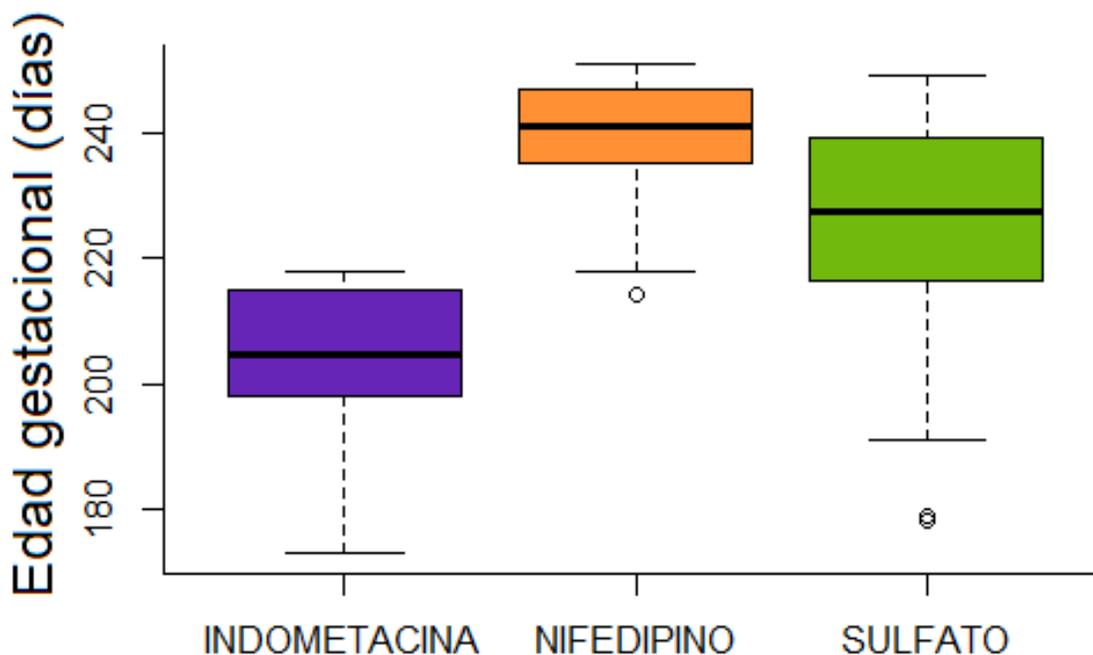


Figura 7. Gráfica de cajas y bigotes de la comparación de diferentes tocolíticos y la edad gestacional al momento de la amenaza de parto pretérmino

Del total de pacientes hospitalizadas el 80% fue egresado por inhibición uterina exitosa a días (1 a 3), al analizar el fármaco utilizado se encontró que el sulfato de magnesio se asocia a una menor tasa de éxito en inhibición uterina pudiendo egresar solo a 12 de las 28 pacientes (43%), por lo que los resultados se consideran significativos (tabla 11).

Tabla 10. Características de embarazo a su ingreso y datos del evento obstétrico y su relación con el uso de diferentes agentes tocolíticos

	Total N = 93	Nifedipino n = 45	Sulfato de magnesio n = 28	Indometacina n = 20	p
Días de gestación al ingreso	233 (215 – 243)	241 (234 – 247)	227 (215 – 239)	204 (198 -215)	0.001
Egreso con inhibición uterina exitosa	74 (80%)	42 (93%)	12 (43%)	20 (100%)	0.001
Dilatación uterina					
Cerrado	34 (37%)	17	4	13	0.001
1 cm	20 (22%)	14	1	5	
2 cm	17 (18%)	12	3	2	
3 cm	18 (19%)	2	16	0	
4 cm	4 (4%)	0	4	0	

Borramiento < 50% ≥ 50%	51 (55%) 42 (45%)	28 17	7 21	16 4	0.001
Infección de vías urinarias asociada	39 (42%)	20	9	10	0.397
Infección por cervicovaginitis asociada	57 (61%)	30	11	16	0.008
Efectos adversos Maternos Fetales	2 0	1 0	1 1	0 0	0.723
Días de gestación al nacimiento	260 (248 – 278)	266 (256 – 279)	242 (226 – 257)	276 (260 – 279)	0.001
Vía de resolución Parto Cesárea	44 49	26 19	7 21	11 9	0.017
Inhibición uterina fallida	15	0	0	15	0.001
Calculo por Capurro	37 (35 – 39)	37.5 (36 – 39)	35 (33 – 36.6)	39 (38.1 – 40)	0.001
Apgar 1 minuto 5 minutos	8 9	8 9	7 9	8 9	0.187
Peso al nacer, gramos	2727 ± 615	2882 ± 569	2297 ± 610	2978 ± 393	0.001
Ingreso a UCIN	30 (32%)	9	20	1	0.001
Muerte neonatal	0	0	0	0	N/A
Prolongación embarazo Corto plazo Mediano plazo Largo plazo A término	74 (80%) 71 (76%) 69 (74%) 52 (56%)	42 40 38 31	12 11 11 5	20 20 20 16	0.001 0.001 0.001 0.001

En lo que respecta a las características del cérvix al momento de la evaluación por la amenaza de parto pretérmino, se documenta que el 70% de las pacientes en las que se administró sulfato de magnesio presentaban una dilatación del cérvix > 3 cm ($p = 0.001$) (figura 8) y hasta un 75% de los pacientes del grupo con un borramiento mayor al 50% ($p = 0.001$) (figura 9). Hasta 39 (42%) de las pacientes analizadas presentaron infección de vías urinarias con una distribución homogénea entre los tres tocolítics analizados.

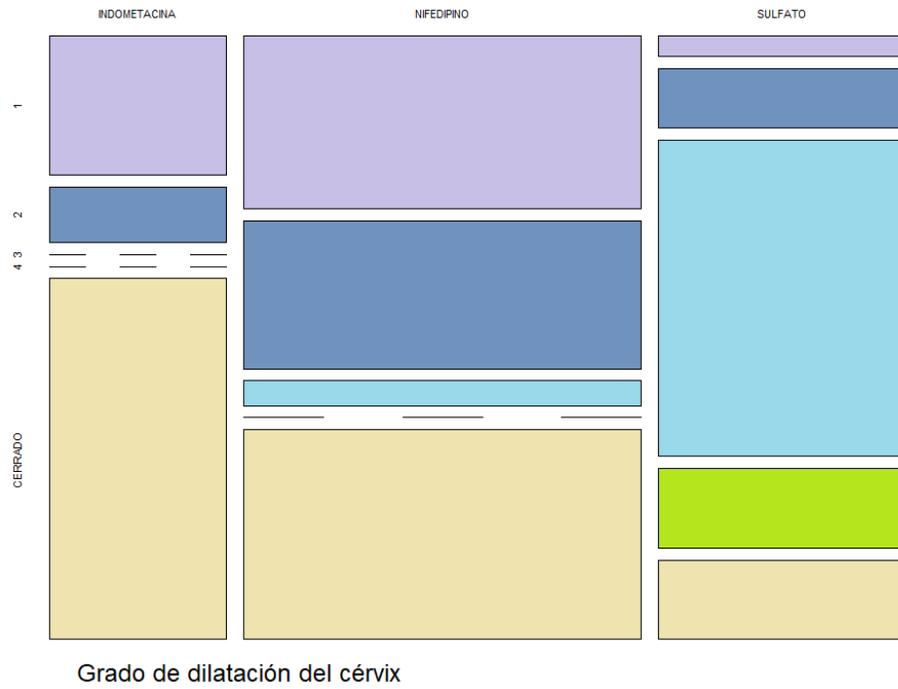


Figura 8. Gráfica de mosaicos con los diferentes grados de dilatación del cérvix y diferentes tocolíticos utilizados

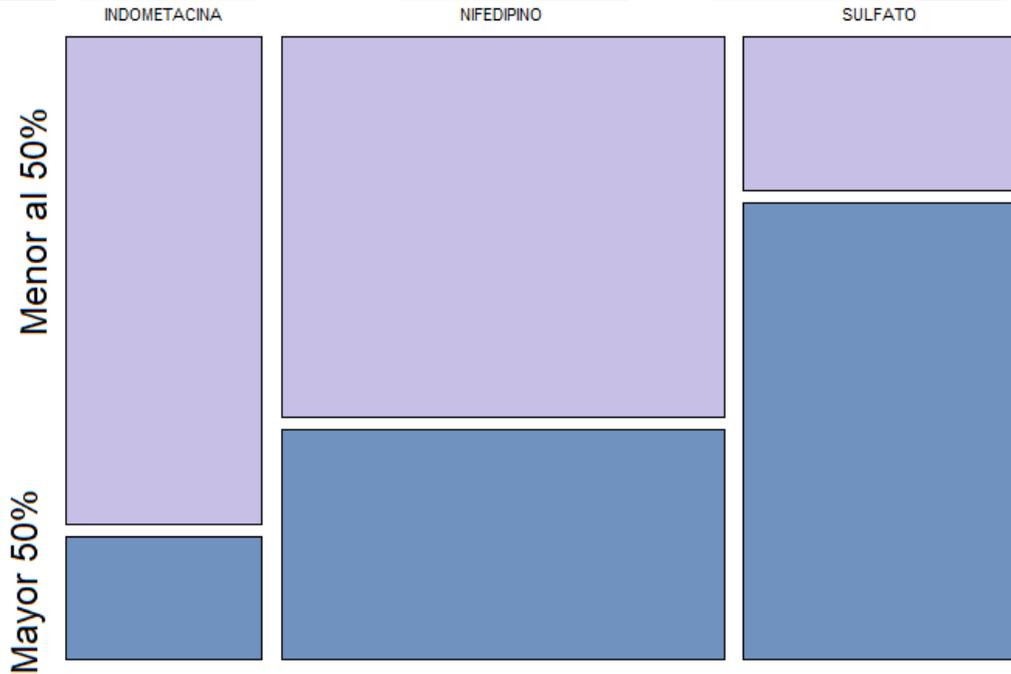


Figura 9. Gráfica de mosaicos con los diferentes grados de borramiento del cérvix y diferentes tocolíticos utilizados

Por otro lado 57 pacientes (61%) contaban con el diagnóstico de cervicovaginitis al momento de la hospitalización, siendo mucho más frecuente en el grupo donde se utilizó

indometacina y nifedipino que en el grupo con sulfato de magnesio (Figura 10) ($p = 0.008$). En relación con los efectos adversos asociados con la administración de los diferentes tocolíticos, se registraron 2 taquicardias maternas y como efecto fetal un producto con alteración de la frecuencia fetal, sin llegar a ser representativos.

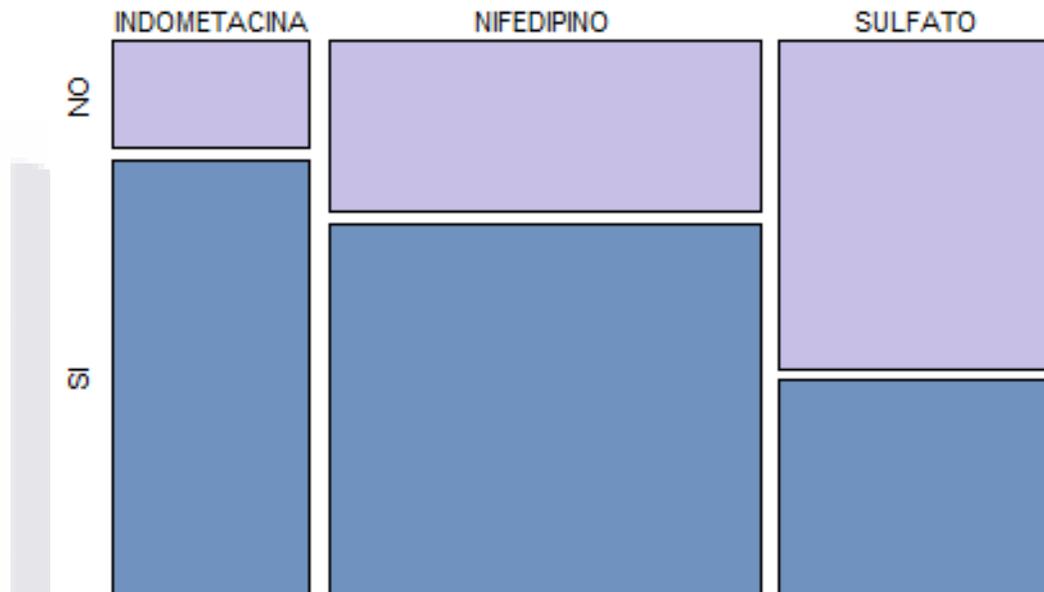


Figura 10. Gráfica de mosaicos de diferentes tocolíticos utilizados y la presencia de cervicovaginitis

Una vez finalizada la gestación se hizo evidente una menor edad gestacional en el grupo de sulfato de magnesio registrando una mediana de 242 días con rangos intercuartiles de 226 a 257, que comparados con los otros dos grupos las medianas de días al momento del nacimiento fueron de 266 y 276 para el grupo nifedipino e indometacina respectivamente ($p = 0.001$) (Figura 11). La vía de resolución del embarazo también tuvo descripciones diferentes en los tres grupos con una mayor proporción de cesáreas por inhibición uterina fallida ($p = 0.017$) (figura 12). Se observó menor edad gestacional al nacimiento y menor estimación al utilizar la escala de Capurro con el grupo de sulfato de magnesio presentando una mediana de 35 mucho menor que lo observado en el grupo indometacina con 39 o en el grupo nifedipino con 37.5 ($p = 0.001$) (figura 13). De manera anecdótica se percibe un menor puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos que a la hora de realizar la estadística no es significativo.

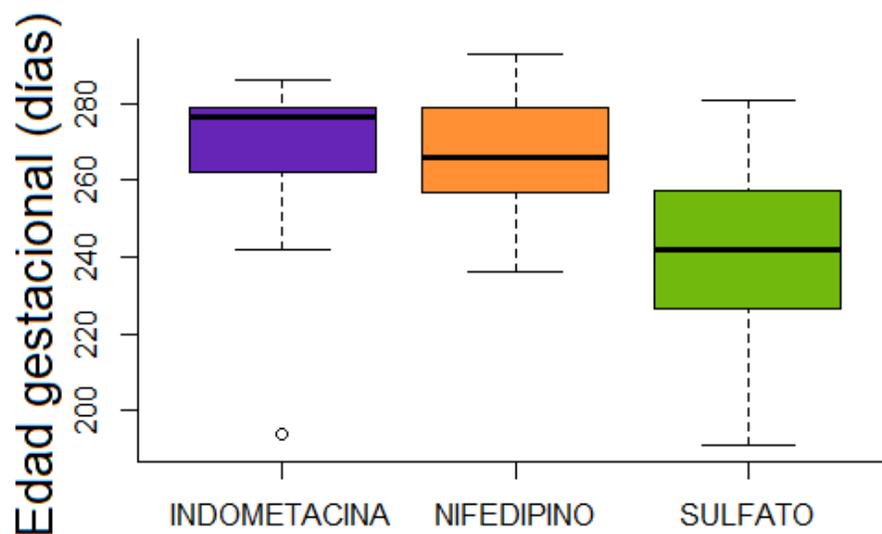


Figura 11. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolíticos y la edad gestacional en días al nacimiento

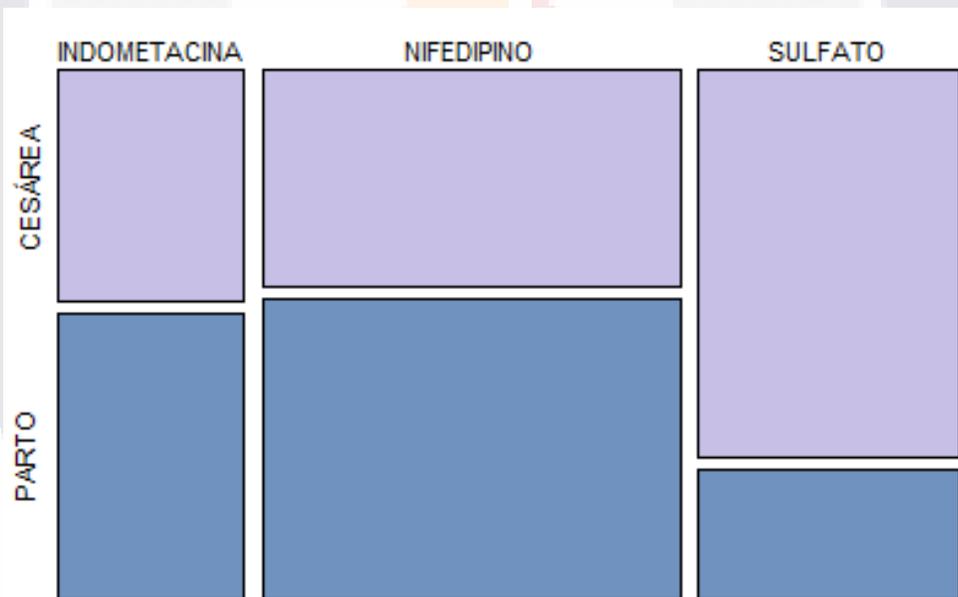


Figura 12. Gráfica de mosaicos de la comparación del tipo de vía de nacimiento con los tocolíticos

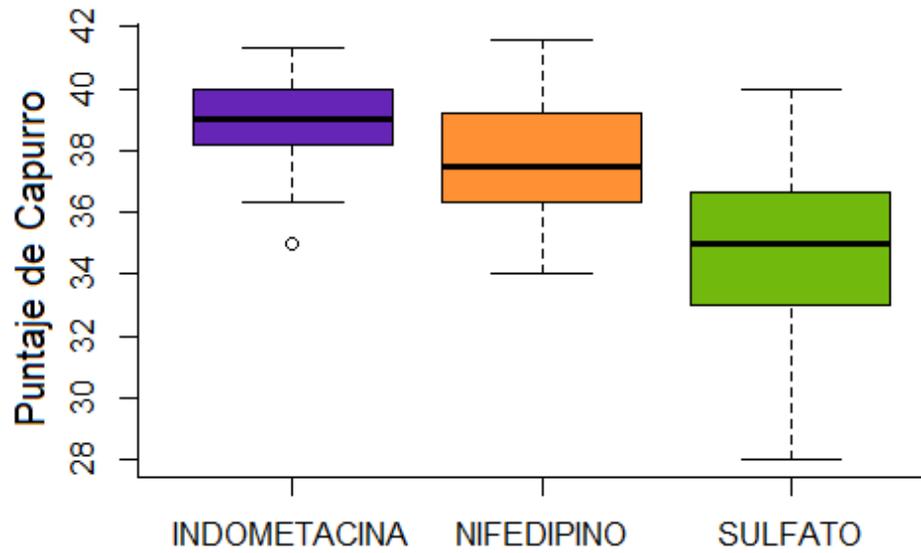


Figura 13. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolícticos y la edad gestacional por Capurro

Otro de los parámetros de peso al compararlos por grupos de tocolícticos es el menor peso registrado en los nacimientos del grupo al que se administró sulfato de magnesio con un peso medio de 2297 ± 610 que resulta inferior al grupo nifedipino con una media de 2882 y al grupo indometacina con una media de 2978 gramos ($p= 0.001$) (figura14). Además es de importancia mencionar que el 71% de los productos atendidos con sulfato de magnesio requirieron de algún tipo de asistencia neonatal avanzada y que fue totalmente diferente a lo descrito en los otros dos grupos (figura 15) ($p = 0.001$). No se registraron muertes neonatales.

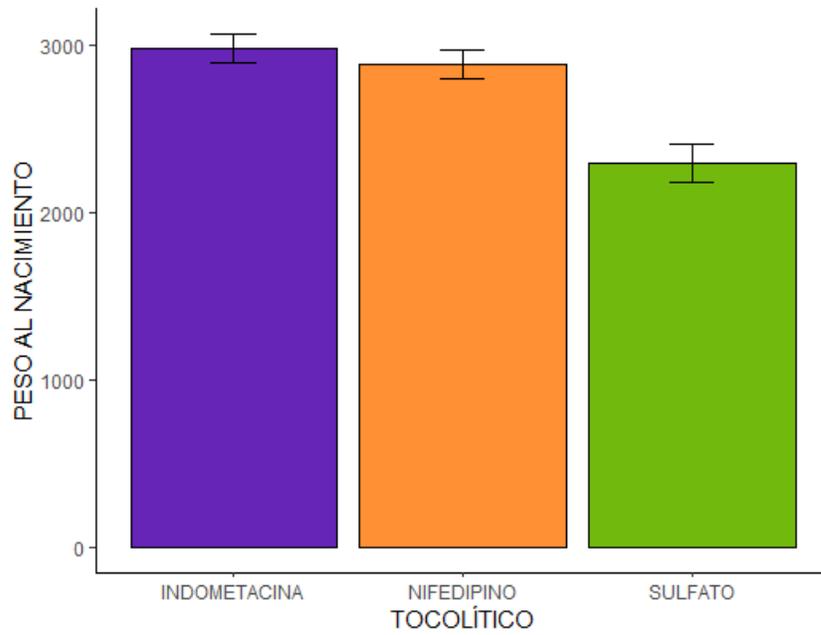


Figura 14. Gráfica de barras y error medio de la comparación de diferentes tocolíticos y el peso del producto al nacer

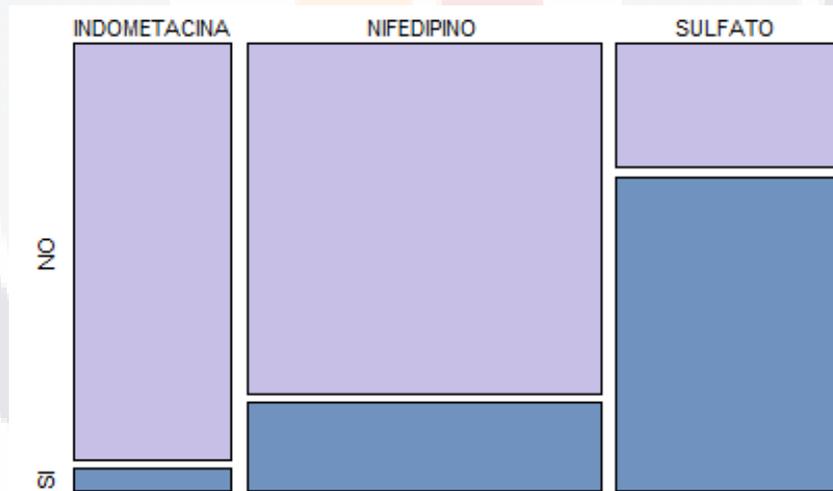


Figura 15. Gráfica de cajas y bigotes para la comparación de tocolíticos e ingreso a UCIN de los recién nacidos

De los tres tocolíticos, el uso de indometacina parece tener una mayor posibilidad de llevar el embarazo a término con 80%, seguido del grupo nifedipino con 69% y con un mal rendimiento el grupo sulfato de magnesio solo el 18% alcanzó el término (9 = 0.001).

12. DISCUSIÓN

Se conoce de mucho tiempo atrás que los agentes tocolíticos utilizados para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro tienen diferentes efectos adversos y por ello la seguridad y eficacia es un tema constante en el estudio de estos fármacos. En 1995, se describió como el sulfato de magnesio administrado a concentraciones terapéuticas medidas en sangre materna tiene efectos vasodilatadores sobre la placenta, situación que no es así con el uso de nifedipino(46), al compararlo con lo observado en nuestra muestra documentamos que el grupo manejado con sulfato de magnesio presentó una mayor cantidad de efectos adversos de diversas índoles en comparación a lo observado con los otros dos grupos.

Posteriormente los investigadores Lea Klam y Leduc llevaron a cabo las primeras revisiones analizando las diferentes opciones terapéuticas para el manejo de la amenaza de parto prematuro, se analizaron ensayos clínicos que compararan diferentes tocolíticos contra placebo o contra otros tocolíticos encontrando un total de 32 ensayos clínicos aleatorizados y con la evidencia disponible en ese tiempo (2004) se demostró que el uso de fármacos tocolíticos para prolongar la gestación no muestra beneficios con respecto a la supervivencia neonatal y funcionalidad posterior, abriendo las puertas en el tema de toxicidad fetal y materna que esta práctica suponía(47). En 2011, Kashanian y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado que incluyó un total de 79 mujeres con amenaza de parto prematuro entre las 26 y 33 semanas de gestación asignándolas en dos grupos, nifedipino e indometacina, se observó una falla en la inhibición uterina a corto plazo en el 59% del grupo con indometacina (33 pacientes) a comparación del 25% en el grupo con nifedipino (10 pacientes) ($p = 0.002$) (48); conclusión que llama la atención al contrastarlo con nuestro grupo de estudio donde el grupo indometacina reportó una inhibición fallida del 0% y el grupo nifedipino del 7% a corto plazo pudiendo estar asociado a los criterios de inclusión de los mismos ya que en el primero se incluyeron pacientes con más de 1 cm de dilatación y en nuestro estudio se incluyeron pacientes con el cérvix cerrado (37% de la muestra total) siendo incluidas en mayor proporción en el grupo indometacina. También llamó la atención los efectos adversos explorados por este estudio como cefalea, mareo, palpitaciones, dolor epigástrico, intolerancia al fármaco con tasas de incidencia de 28.2% para el grupo indometacina y 42.5% para el grupo nifedipino, describiendo como efecto adverso en mayor proporción la presencia de hipotensión en 9 casos con el uso de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

nifedipino (48) que comparado con nuestro estudio únicamente se reportó un caso de taquicardia materna como efecto adverso asociado al uso de este fármaco tocolítico.

Optando por los menores efectos adversos antenatales, Klauser y colaboradores analizaron a 317 recién nacidos de partos prematuros que recibieron manejo tocolítico con indometacina (103 neonatos), sulfato de magnesio (95 neonatos) y nifedipino (119 neonatos) sin documentar diferencias en la edad gestacional, edad al nacimiento, peso al nacimiento o días de ventilación mecánica concluyendo que independientemente del fármaco utilizado no se encontraron diferencias significativas entre el uso de los diferentes tocolíticos en cuanto a morbilidad y mortalidad neonatal(49), lo anterior resulta contrastante a lo encontrado en nuestro grupo de análisis, en primer lugar encontramos diferencias significativas entre las diferentes edades gestacionales al inicio del tratamiento tocolítico, observando que la indometacina fue administrada a edades gestacionales menores lo cual lo podemos adjudicar a las características del diseño metodológico de nuestro estudio al ser observacional descriptivo de cohorte transversal y retrospectivo y no controlar el enrolamiento de pacientes al mismo, en relación con lo demás si cambia la situación ya que en nuestro grupo si hay una evidente diferencia en el grupo con sulfato de magnesio reportándose una menor edad gestacional y menor peso al nacer, aunado a esto más nacimientos por cesárea y mayor necesidad de cuidados en la unidad intensiva neonatal.

En 2014, la base datos Cochrane realizó una revisión que incluyo un total de 11 ensayos clínicos donde se analiza el uso de tocolíticos en combinación para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, la calidad de evidencia de dichos artículos fue muy heterogénea encontrando resultados incompletos en relación de si existe ventaja con el uso de más de un tocolítico además de un gran número de ensayos que no reportaron claramente sus efectos adversos y resultados finales, sin embargo, si se mencionó en dos ensayos que la combinación aumentaba aún más el riesgo de eventos adversos maternos (38), comparado con lo reportado en nuestra muestra contrasta mucho, sin embargo, tiene mucho que ver con la definición operacional que se le puede dar a esos efectos adversos y así clasificarlos desde los síntomas molestos hasta situaciones de riesgo para la vida del producto o la madre.

Una revisión realizada por Haram, resumió el uso de fármacos tocolíticos en la amenaza de parto prematuro, menciona que el uso como tocolítico del sulfato de magnesio siempre ha sido controversial, pero con un valor importante como agente neuroprotector y

de tratamiento de crisis convulsivas en eclampsia; también menciona a la indometacina como agente de primera línea de tratamiento sobre todo en embarazos menores de 32 semanas de gestación(50), que al comparar los resultados encontrados en nuestra cohorte apoya a la idea de lo controversial que resulta el uso de sulfato de magnesio y la gran seguridad archivada con el nifedipino e indometacina, con gran impacto en la prolongación del embarazo, terminación fisiológica del mismo, mayor edad gestacional y peso al nacimiento con una menor necesidad de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Otra revisión realizada en 2017, busco el efecto que los diferentes tocolíticos tienen sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal, se incluyeron un total de 6 estudios con un total de 169 mujeres embarazadas, se concluye que el nifedipino, atosiban y la indometacina no mostraron efectos significativos sobre la frecuencia cardíaca fetal, situación diferente a lo mostrado con el uso de sulfato de magnesio que disminuyó la variabilidad de la frecuencia cardíaca y se reportaron casos de bradicardia fetal (51) situación que transportada a nuestra muestra si documentamos en uno de los 28 embarazos en quien se administró sulfato de magnesio como fármaco tocolítico bradicardia fetal como efecto, mismo que requirió de atención temprana.

Como se mencionó previamente, Lamont y Jorgensen realizaron una revisión de seguridad y eficacia de los diferentes tocolíticos utilizados para el tratamiento del trabajo de parto prematuro espontáneo donde nuevamente se comenta sobre la pobre evidencia existente que apoye al uso de sulfato de magnesio como tocolítico; donde al comparar el fármaco contra placebo o no tratamiento si existe evidencia a favor del uso de nifedipino e indometacina así como algunos otros grupos de fármacos tocolíticos; el uso de indometacina pasa a segunda línea de tratamiento por las restricciones en edad gestacional llegando a la conclusión de que no existe el tocolítico perfecto (15), uniéndose a la vertiente descrita por estos investigadores, el uso de sulfato de magnesio se ve opacado por los otros fármacos al no asociarse a condiciones deletéreas que si se presentaron con el grupo de sulfato de magnesio.

Otras revisiones apoyan más el uso de bloqueadores de canales de calcio, sin embargo, siempre con la apertura a personalizar su uso (19), que al compararlo con lo obtenido en nuestro estudio no podríamos apoyar su uso sobre la indometacina, que si bien el enfoque del estudio es comparar los tres tocolíticos utilizados, en realidad, el uso de estos

dos tocolícticos se asoció a resultados muy homogéneos, inclusive al compararlo con la estancia hospitalaria derivada de esa intervención que si fue significativamente inferior a la estancia al usar sulfato de magnesio con un fracaso para lograr la inhibición uterina en el 54% de los casos.

Nuestro estudio arrojó la presencia de infección de vías urinarias en un 42% (39 mujeres) así como cervicovaginitis en un 61% de los casos (57 mujeres) siendo esto distribuido homogéneamente en los tres grupos; dato muy superior a lo reportado en la literatura con cifras cercanas al 7% (10).

Recientemente, se propuso un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la efectividad de la combinación nifedipino/indometacina contra monoterapia con nifedipino para posponer el parto pretérmino, donde se ha hecho hincapié en la calidad de la metodología y los resultados a evaluar y se encuentra corriendo actualmente (52), este estudio pretende abrir la puerta a determinar cuál fármaco tocolítico tendrá mayor efectividad y menores eventos adversos.

13. CONCLUSIÓN

De acuerdo con lo observado en nuestra muestra estudiada existen evidentes diferencias entre el nifedipino, indometacina y sulfato de magnesio, alcanzado prolongación del embarazo a largo plazo en 84% del grupo nifedipino, 100% del grupo indometacina contra 31% con el uso de sulfato de magnesio ($p=0.001$), también impactando en alcanzar el embarazo a término con un 69% y 80% en los grupos nifedipino e indometacina respectivamente contra un 18% en el grupo sulfato de magnesio. Se documentó infección de vías urinarias en hasta 42% e infección vaginal en 61% de los casos estudiados. No hubo gran cantidad de efectos adversos con una tasa de maternos del 2% y fetales del 1%. Se identifican asociaciones que favorecen al uso de indometacina, seguido de nifedipino sobre el sulfato de magnesio para favorecer la prolongación del embarazo con mayor efectividad, mayor peso y edad gestacional al nacer, menor necesidad de finalizar el embarazo por cesárea y con menor necesidad de estos recién nacidos de requerir estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

En el Anexo 3, se describe el cronograma de actividades por mes en base actividades planeadas y realizadas.

15. DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio de investigación fue realizado bajo los términos de la Guía de Investigación revisada por el Departamento de Investigación del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes, así como por la Secretaria de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. No se permite por el autor su uso, distribución o reproducción en ningún medio a menos que la obra original esté debidamente citada y no sea usada para fines comerciales.

16. GLOSARIO

Amenaza de parto pretérmino: presencia de actividad uterina con o sin modificaciones cervicales entre las 22 a 36.6 semanas de gestación.

Parto pretérmino: nacimiento que sucede entre las 22 a 36.6 semanas de gestación o con un peso mayor o igual a 500 gramos, que respira o manifiesta signos de vida.

Fármaco tocolítico: fármaco utilizado para inhibir las contracciones uterinas que suceden de forma prematura en el contexto de una amenaza de parto pretérmino.

17. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Jul 1;150(1):31–3.
2. Johnson LH, Mapp DC, Rouse DJ, Spong CY, Mercer BM, Leveno KJ, et al. Management of Preterm Labor. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2016 Oct;128(4):155–64.
3. Sánchez Rodríguez O, Bello de Ita A. 12. Parto pretérmino. Guía de práctica clínica. In: *Guías de Práctica Clínica [Internet]*. 2015 [cited 2023 Nov 17]. p. 250–91. Available from: https://www.comego.org.mx/formatos/Guias/GPC2015_12.pdf
4. Ruoti M. Tocolítics en la amenaza de parto pretérmino. *Artículo de Revisión. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*. 2020 Dec 30;53(3):115–30.
5. CENETEC. Prevención, diagnóstico y tratamiento del Parto Pretérmino. *Guía de Referencia Rápida. Guía de Práctica Clínica [Internet]*. México, DF; 2017. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
6. Ferrero S, Murillo C, Palacio M, Cobo T. Manejo de la paciente con riesgo de parto pretérmino [Internet]. Barcelona, España; 2023 Mar [cited 2023 Nov 18]. Available from: <http://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/manejo%20de%20la%20paciente%20con%20riesgo%20de%20parto%20prematuro.pdf>
7. Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Practice Bulletin 130. The American College of Obstetricians and Gynecologists [Internet]*. 2012 Oct [cited 2023 Nov 18];120(4):964–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22996126/>
8. Amenaza de parto pretérmino. *Protocolos Asistenciales en Obstetricia Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2012;347–66.
9. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 18]. Nacimientos prematuros. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

10. Prevención, diagnóstico y tratamiento del parto pretérmino. Guía de Evidencias y Recomendaciones. Guía de Práctica Clínica. [Internet]. México, DF; 2017. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
11. Stelzl P, Kehl S, Rath W. Maintenance tocolysis: a reappraisal of clinical evidence. Vol. 300, Archives of Gynecology and Obstetrics. Springer Verlag; 2019. p. 1189–99.
12. García Alonso López Á, Rosales Ortiz S, Jiménez Solís G. Diagnóstico y manejo del Parto Pretérmino [Internet]. México, DF; 2010 Apr. Available from: https://comego.org.mx/GPC_TextoCompleto/5-Diagnostico%20y%20manejo%20del%20parto%20pretermino.pdf
13. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. PRETERM LABOR AND BIRTH: A CLINICAL REVIEW. Wolters Kluwer Health [Internet]. 2020;45(6):328–37. Available from: <http://journals.lww.com/mcnjournal>
14. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. Clin Perinatol. 2019 Jun 1;46(2):159–72.
15. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. Curr Pharm Des. 2019 Apr 1;25(5):577–92.
16. Puigventós F, González L, Gilbert MJ. Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino. Prog Obstet Ginecol. 2009;52(2):128–30.
17. Padmanaban S, Sugantha R, Nanthini N. Evaluation of nifedipine tocolysis in preterm labour. International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 2019;2(2):76–8. Available from: <https://doi.org/10.33545/gynae.2019.v3.i2b.14>
18. Garfield L, Chin E. Pharmacology for Preterm Labor. Journal of Perinatal and Neonatal Nursing. 2020 Apr 1;34(2):155–61.
19. Hanley M, Sayres L, Reiff ES, Wood A, Grotegut CA, Kuller JA. Tocolysis: A Review of the Literature. Obstetrical and Gynecological Survey [Internet]. 2019;74(1). Available from: <http://journals.lww.com/obgynsurvey>
20. Mol BWJ, Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: A systematic review. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 1999;94(5).

21. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* (Online). 2012 Oct 20;345(7879).
22. Ortiz Viteri GM, Tixi Guaraca KE. Eficacia del nifedipino como tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino. [Riobamba, Ecuador]: Universidad Nacional de Chimborazo; 2022.
23. Van Winden TMS, Nijman TAJ, Kleinrouweler CE, Salim R, Kashanian M, Al-Omari WR, et al. Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec 1;22(1).
24. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, et al. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Apr 22;2021(4).
25. Zihui X, Shuping P, Zhen Z. Four kinds of tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2022 Mar 18;47(7):1036–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304748/>
26. Hawkins S, Wells E, Casey B, McIntire D, Leveno K. Nifedipine for Acute Tocolysis of Preterm Labor: A Placebo-Controlled Randomized Trial. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2021 Jul 1;1(138):73–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34259466/>
27. Gowda VBT, Kalidoss M. Efficacy of oral nifedipine as a tocolytic agent. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2021 Aug 26;10(9):3450.
28. Songthamwat S, Na Nan C, Songthamwat M. Effectiveness of nifedipine in threatened preterm labor: A randomized trial. *Int J Womens Health*. 2018 Jun 15;10:317–23.
29. Hangekar PM, Karale A, Risbud N. Our experience of nifedipine as a tocolytic agent in preterm labor (24 weeks to 36 weeks 6 days). *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Jan 31;6(2):636.
30. Albuerne Canal AM. Farmacología en la amenaza de parto pretérmino. *Marzo*. 2022;48:60–78.

31. Flenady V, Wojcieszek A, Papatsonis D, Stock O, Murray L, Jardine L, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth (Review). The Cochrane Collaboration [Internet]. 2014;(6). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
32. Aschenbrenner D. Warning Against Using Terbutaline to Prevent Preterm Labor. American Journal of Nursing [Internet]. 2011 [cited 2023 Nov 18];111(6):24. Available from: https://journals.lww.com/ajnonline/Abstract/2011/06000/Warning_Against_Using_Terbutaline_to_Prevent.20.aspx#:~:text=Warning%20Against%20Using%20Terbutaline%20to%20Prevent%20Preterm%20Labor,cardiovascular%20effects.%20%3%20Some%20maternal%20deaths%20have%20occurred.
33. Neilson J, West H, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour (Review). The Cochrane Collaboration [Internet]. 2014;(2). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
34. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 Jun 5;2015(6).
35. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007 Jul 20;110(1):180–1.
36. Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): A multicentre, randomised controlled trial. The Lancet. 2016 May 21;387(10033):2117–24.
37. Crowther C, Brown J, McKinlay C, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review). The Cochrane Collaborations [Internet]. 2014;(8). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
38. Vogel J, Nardin J, Dowswell T, West H, Oladapo O. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Review). The Cochrane Collaboration [Internet]. 2014;(7). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
39. Van Vliet EOG, Dijkema GH, Schuit E, Heida KY, Roos C, Van der Post JAM, et al. Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. Vol. 123, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 1753–60.

40. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowen L. The NIFTY study: A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;54(3):231–6.
41. Younger JD, Reitman E, Gallos G. Tocolysis: Present and future treatment options. *Semin Perinatol*. 2017 Dec 1;41(8):493–504.
42. Sanchez-Ramos L, Huddleston JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: An overview of the evidence. *Clin Perinatol*. 2003;30(4):841–54.
43. Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018 Feb 17;38(2):177–84.
44. Investigación IBERO alerta sobre el incremento de partos prematuros en México. Investigación IBERO alerta sobre el incremento de partos prematuros en México [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 18]. Available from: <https://ibero.mx/prensa/investigacion-ibero-alerta-sobre-el-incremento-de-partos-prematuros-en-mexico#:~:text=La%20Universidad%20Iberoamericana%2C%20a%20trav%C3%A9s%20de%20su%20Observatorio,la%20incidencia%20de%20bajo%20peso%20al%20nacer%20%28BPN%29>.
45. Velasco R, Martínez O, Roiz H, García A. Muestreo y tamaño de la muestra: Una guía para persona de salud que realiza investigación [Internet]. Primera. Torreón, Coahuila: e-libro.net; 2002. Available from: https://www.academia.edu/36141136/MUESTREO_Y_TAMA%3%91O_DE_MUESTRA_Una_gu%C3%ADa_pr%C3%A1ctica_para_personal_de_salud_que_realiza_investigaci%C3%B3n
46. Ross A. Actions of Magnesium, Nifedipine and Clonidine on the Fetal Vasculature of the Human Placenta. *Aust and NZ Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1996;36(3):267–71.
47. Hannah ME. Management Options for Preterm Labour in Canada. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2004;26(7):625.

48. Kashanian M, Bahasadri S, Zolali B. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;113(3):192–5.
49. Klauser CK, Briery CM, Keiser SD, Martin RW, Kosek MA, Morrison JC. Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012 Dec;25(12):2778–81.
50. Haram K, Mortensen JHS, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: Does anything work. Vol. 28, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Informa Healthcare; 2015. p. 371–8.
51. Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, van Laar JOEH, Oei SG. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review. Vol. 30, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 2387–94.
52. Ibrahim MH, Elfaki T, Elhassan EM, Abdelrahiem SK, Adam I. The effectiveness of nifedipine/indomethacin combination therapy and nifedipine monotherapy for postponing preterm birth (25–34 weeks of gestation) in Sudanese women: a randomized clinical trial study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 1;21(1).

ANEXOS

ANEXO 1. FÁRMACOS Tocolíticos disponibles en el sector salud de México (2)(3)(8)(10)

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	PRESENTACIÓN	PERIODO DE USO	EFFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
Atosiban	Bolo inicial de 6.75 mg seguido de 300 mcg/min por 3 horas y luego 100 mcg/min por 45 horas	6.75 mg / envase con 0.9 ml (inyectable) 37.5 mg/envase con 5 ml (inyectable)	Máximo 48 horas	Maternos: náusea, vómito, cefalea, dolor torácico. Fetales: no se han reportado.	No combinarse con otros medicamentos	Hipersensibilidad al fármaco
Indometacina	100 mg vía rectal, seguido de 25 a 50 mg VO o VR cada 4 a 6 horas	100 mg/envase con 6-15 supositorios 25 mg/envase con 30 cápsulas	Máximo 48 horas	Maternos: pirosis, náuseas. Fetales: cierre del ductus venoso, hipertensión pulmonar, oligohidramnios, hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrotizante	No asociado a ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, probenecid, ciclosporina. Aumenta la concentración de digoxina. Disminuye el efecto natriurético y antihipertensivo de los diuréticos	Daño hepático/renal. Enfermedad ácido-péptica activa. Trastorno de la coagulación y trombocitopenia. Hipersensibilidad al fármaco. Asma Embarazos mayores de 32 SDG. Fetos con restricción del crecimiento y/o oligohidramnios.

Nifedipino	10 mg VO cada 20 minutos la primera hora, máximo 40 mg.	10 mg/envase con 20 cápsulas	Máximo 7 días	<p>Maternos: rubor, cefalea, mareo, náuseas, hipotensión transitoria (<15 mmHg sistólica y <10 mmHg diastólica asociado a >10 lpm en la FC).</p> <p>Fetales: no se han reportado</p>	Con betabloqueadores se favorece la hipotensión e insuficiencia cardíaca	Hipotensión materna menor de 90/60 mmHg Enfermedad cardíaca.
Terbutalina	0.25 mg subcutánea cada 20 min a 3 horas	0.25 mg/envase con 3 ampolletas	No más de 7 días	<p>Maternos: taquicardia, edema agudo de pulmón, hiperglucemia, isquemia miocárdica, hipokalemia.</p> <p>Fetales: taquicardia, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrofia miocárdica y</p>	Con inhibidores de la MAO se puede presentar hipertensión arterial sistémica sostenida.	Enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, diabetes, hipertensión e hipotensión.

				septal, isquemia miocárdica		
Orciprenalina	Intravenosa: 1 mcg/min, incrementar dosis 1 mcg cada 30 minutos hasta lograr la inhibición Vía oral: 20 mg cada 4-8 horas	Ámpula inyectable 0.5 mg. Envase de 3 ampolletas con 1 ml Tableta 20 mg, envase con 30 tabletas	Hasta lograr la inhibición de la actividad uterina	Insuficiencia cardíaca, taquicardia, hipotensión arterial, hiperglucemia, náuseas, vómito, temblor fino distal, cefalea.	Con derivados de las xantinas, esteroides y diuréticos se puede ocasionar hiperkalemia.	Hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, hipertensión arterial.
Sulfato de magnesio	Intravenoso. Dosis de impregnación: 4-6 gr en solución al 10-20% por 30 minutos, seguido de 1-2 gr/hora	Solución inyectable. Ampolleta con 1 gramo (8.1 mEq). Envase con 100 ampolletas de 10 ml con 1 gramo (100 mg/1 ml)	Se retira al completar el esquema de maduración pulmonar fetal	Disminución o ausencia de reflejos tendinosos, somnolencia, parálisis flácida, hipotermia, hipocalcemia, rubor, diaforesis, bradicardia, hipotensión arterial, arritmias cardíacas, parálisis respiratoria.	Con bloqueadores neuromusculares aumenta la duración de los efectos.	Insuficiencia renal, lesión miocárdica, bloqueo cardíaco y trabajo de parto.

ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD		MES					
		JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN/ARTÍCULOS PARA MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	P						
	R						
REDACCIÓN DE MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	P						
	R						
REDACCIÓN JUSTIFICACIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS, OBJETIVOS, VARIABLES, MUESTRA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	P						
	R						
ENVIO PARA CORRECCIÓN	P						
	R						
	P						

REVISIÓN DE EXPEDIENTES, APLICACIÓN DE CÉLULA Y GENERACIÓN DE BASE DE DATOS	R						
	P						
REDACCIÓN DEL RESTO DE LA INFORMACIÓN INCLUIDA EN EL PROYECTO	R						
	P						
ENVIO PARA CORRECCIÓN	R						
	P						
DIFUSIÓN DEL PROYECTO	R						
	P						

P: Programado R: realizado