

*UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN-LEON
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS*



CARRERA DE FARMACIA

*Monografía para Optar al Título
Licenciado Químico-Farmacéutico.*

*Evaluación de Efectividad de Nifedipina como Tratamiento Tocolítico utilizado
en Embarazadas con Amenaza de Parto Pretérmino, Atendidas en el
HCO'DRA –León, 2010.*

Autoras:

- María Mercedes Paguaga López.*
- Lesly Valeska Velásquez Sánchez.*
- Gioconda Jovita Vilchez García.*

Tutor y Asesor Metodológico

*Dr. Byron Josué Muñoz Antón.
Profesor Principal de Farmacología Clínica.*

León, Septiembre 2011.

“A la libertad por la Universidad”



OPINIÓN DEL TUTOR

El suscrito profesor principal de farmacología clínica y tutor del trabajo monográfico titulado “*Evaluación de Efectividad de Nifedipina como Tratamiento Tocolítico utilizado en Embarazadas con Amenaza de Parto Pretérmino, Atendidas en el HEODRA – León, 2010*”. Realizado por: María Mercedes Paguaga López, Lesly Valeska Velásquez Sánchez, Gioconda Jovita Vílchez García, considera que se han cumplido los requisitos necesarios para ser sometidos a consideración del tribunal examinador que las autoridades de La Facultad de Ciencias Químicas deciden y a su vez ser defendidas por las sustentantes ante dicho tribunal como requisito para hacerse acreedoras del título de Licenciado Químico-Farmacéutico.

En la realización de este trabajo las investigadoras demostraron capacidad de trabajo, disciplina y habilidades científicas técnicas razones por la cual considero que están aptas para la defensa exitosa de dicho trabajo.

Los resultados y conclusiones a que llegan las autoras de este trabajo puede servir de base para la discusión del protocolo de tratamientos recomendados a nivel nacional profundizando aun más el campo de la farmacoterapia en poblaciones tan sensibles como las embarazadas y así contribuir a mejorar la calidad de atención y uso de medicamentos.

Tutor y Asesor Metodológico
Dr. Byron Josué Muñoz Antón.
Profesor Principal de Farmacología Clínica.



RESUMEN

“Evaluación de Efectividad de Nifedipina como Tratamiento Tocolítico utilizado en Embarazadas con Amenaza de Parto Pretérmino atendidas en el HEODRA –León, 2010”.

Autores: Paguaga López, M.M, Velázquez Sánchez, L.V, Vílchez García, G.J, Muñoz Antón B.J.

Palabras claves: *Amenaza de Parto Pretérmino, Tocolítico, Nifedipina, Efectividad, Eficacia, Morbilidad, Bloqueadores de Canales de Calcio, Embarazadas, Parto.*

Amenaza de Parto Pretérmino (APP) es la aparición de contracciones uterinas propias del trabajo de parto, en pacientes con membranas íntegras, después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas de embarazo, con pocas modificaciones del cuello uterino.

Para prevenir el Parto Pretérmino (PP) existen fármacos denominados Tocolíticos indicados para inhibir las contracciones uterinas, prolongando el embarazo de 2 a 7 días, tiempo necesario para la administración a la gestante de corticoides para inducir la maduración pulmonar fetal, para mejorar el pronóstico de los recién nacidos con prematuridad, y para considerar el traslado de la paciente a un tercer nivel de atención.

Este estudio tiene como objetivo “Determinar la efectividad de Nifedipina como Tocolítico y su uso en mujeres embarazadas con Amenaza de Parto Pretérmino (APP)”; se caracteriza por ser descriptivo, de corte transversal efectuado en el servicio de Ginecología del HEODRA-León, con diagnóstico de APP, durante el año 2010.

La información se obtuvo a través de 158 expedientes clínicos con diagnóstico de APP, en las que se utilizaron fichas de recolección de datos.

En este estudio la mayoría de mujeres con diagnóstico de APP, pertenece al grupo de edad de 20-34 años, la Nifedipina es el Tocolítico que más se utilizó durante este periodo, siendo la dosis inicial de 10 mg cada 20 minutos durante 1 hora, y como dosis de mantenimiento 20 mg cada 6 - 8 horas y puede considerarse efectiva y eficaz debido a la terapéutica aplicada que controla y disminuye las contracciones uterinas propias de una APP.

En relación a la Tocólisis, el objetivo de la medicación con Nifedipina de las pacientes en estudio, se logró con éxito Tocolítico en el 59.49% del total de las pacientes y fracaso terapéutico para el restante 40.51%.

Se recomienda incluir en futuros estudios aspectos de seguridad, con el fin de evaluar tanto los efectos beneficiosos como los potenciales eventos adversos y su prevención.



DEDICATORIA.

Agradecemos infinitamente a **DIOS** que siempre nos iluminó y guió durante este tiempo y por brindarnos la sabiduría para comprender que el proceso del buen profesional está en alcanzar sus ideales y dentro de ellos una profesión digna y al servicio de los demás.

A nuestros **Padres** que con su Dedicación, Amor incondicional y Sacrificios, siempre nos impulsaron a seguir adelante, y culminar con éxito esta etapa de nuestra vida.



AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos muy infinitamente a **Dios** creador, por la vida que nos ha brindado, y la capacidad de poder estudiar y ser Mujeres de bien.

A nuestros **Docentes** que durante nuestros años de estudios nos transmitieron conocimientos importantes para nuestra formación y nos enseñaron el camino de la profesión farmacéutica.

Al **Doctor Byron Muñoz** por su valiosa conducción, apoyo y tiempo dedicado para llevar a cabo este estudio.

Al Personal de **Estadística y Admisión del Hospital Heodra-León** por facilitarnos la documentación requerida para poder realizar nuestra investigación.



ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN.....	1- 4.
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5 - 6.
III.- OBJETIVOS.....	7 - 8.
IV.- MARCO TEÓRICO.....	9 - 24.
V.- DISEÑO METODOLÓGICO.....	25 - 31.
VI.- RESULTADOS	32 - 44.
VII.- DISCUSIÓN.....	45 - 52.
VIII.- CONCLUSIONES.....	53 - 54.
IX.- RECOMENDACIONES.....	55 - 56.
X.- BIBLIOGRAFÍA.....	57 - 59.
XI.- ANEXOS.....	60 - 70.
• <i>Glosario de Términos.</i>	
• <i>Ficha recolectora de información.</i>	
• <i>Fichas Farmacológicas.</i>	



INTRODUCCIÓN



El Parto Prematuro ó Pretérmino (antes de la trigésimoséptima semana de gestación) sigue siendo un problema relevante por la morbi-mortalidad que ocasiona, ya que es responsable del 60 a 80 % de las muertes neonatales sin malformaciones en todo el mundo. (1)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) son aproximadamente 14,000,000 nacimientos Pretérminos, que se dan al año a nivel mundial, lo que representa el 8 a 10% de todas las gestaciones, siendo responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la mortalidad neonatal.(1)

Para prevenir el Parto Pretérmino existen fármacos denominados tocolíticos indicados para inhibir las contracciones uterinas, prolongando el embarazo de 2 a 3 días, tiempo necesario para la administración a la gestante de corticoides para inducir la maduración pulmonar fetal para mejorar el pronóstico de los recién nacidos con prematuridad, y para considerar el traslado de la paciente a un tercer nivel de atención. (3,5)

En la indicación de manejo de Amenaza de Parto Pretérmino (APP), existen tres grupos terapéuticos que han mostrado eficacia: Betamiméticos (Ritodrine®), Antagonistas de la Oxitocina (Atosiban®) y Bloqueadores de los canales de Calcio (Nifedipina®), este último posee actividad antihipertensiva. (4)

La Nifedipina® es utilizada en la terapia de emergencia hipertensivas, en pacientes gestantes y no gestantes, por ser un vasodilatador periférico más potente de acción inmediata, por tanto es utilizada en casos de preclampsia severa durante el puerperio; además su uso provoca dilatación lo que conlleva a la relajación del útero. (1)

Reconocidas Organizaciones Europeas, en base a evidencias y estudios, han demostrado la eficacia de Nifedipina®, considerándola como la alternativa más adecuada para el tratamiento en APP, ya que, en comparación con otros Tocolíticos, es más eficaz y efectiva, presenta mejores resultados sobre el recién nacido, por su escasez de efectos adversos, y presenta un mayor perfil de seguridad sobre la madre. Este fármaco fue incorporado como tratamiento de elección en el Protocolo de Tratamiento de APP en España, el cual se aplica desde el año 2003. (4)



En Nicaragua el uso de Nifedipina® tiene mucha demanda, debido a las múltiples ventajas que posee en relación con otros tocolíticos (Ritodrine®, Atosiban®), e incluso forma parte de las normas del Ministerio de Salud (MINSA) para el tratamiento de APP, lo cual se sustenta por su bajo costo, su fácil administración y adquisición, escasos efectos adversos y duración mantenida a diferencia de otros; por lo tanto es considerada de mucha importancia, sobre todo en áreas geográficas de bajos recursos como nuestro país.

El Parto Prematuro o Pretérmino y sus secuelas a corto y largo plazo, constituyen un serio problema en cuanto a mortalidad, discapacidad y costo a la sociedad.

El riesgo de morir de un recién nacido prematuro es 180 veces mayor que el de un recién nacido de término, y la magnitud varía dependiendo principalmente del peso de nacimiento, de la Edad Gestacional (EG) al nacer, así como de las intervenciones terapéuticas realizadas; y aquellos prematuros que sobreviven tienen un mayor riesgo de presentar secuelas e invalidez. (6)

Durante el 2008-2009 en el HEODRA, se realizó un estudio sobre factores de Riesgo asociados a la muerte perinatal y dentro de los factores que más se asociaron a mortalidad perinatal del recién nacido están: el Pretérmino 97%, ocupando el segundo lugar después de las malformaciones congénitas (99%), la depresión neonatal (DN) 90%, el Bajo Peso al Nacer (BPN) 89%; y los factores de riesgo durante el embarazo que tuvieron significancia estadística fueron Ruptura Prematura de Membrana (RPM) y Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG). Durante este período hubo un total de 101 nacimientos Pretérmino de los cuales fallecieron 96. (10)

En Nicaragua no existe un estudio reportado que demuestre la efectividad del uso de Nifedipina en APP, sin embargo existen numerosos estudios en Europa donde se refleja que en múltiples prácticas donde se empleó Nifedipina®, tanto para prevención y tratamiento de Parto Pretérmino, se tuvo evidencia acerca de su efectividad. (7), (15)



La Nifedipina® ha sido incluida recientemente como un antiocitócico en la Lista de Fármacos Esenciales de la OMS. (15)

Como queda reflejado, la mayoría de los estudios a nivel Nacional aportan datos sobre la frecuencia de este problema de salud y los riesgos asociados a éste; sin embargo no aportan datos sobre la efectividad de los BCC como Tocolíticos e inclusive no se reportan estudios que valoren la seguridad de su uso, reflejado esto como la frecuencia de efectos adversos tanto maternos como neonatales.

Sabiendo que es alta la frecuencia de Parto Prematuro o Pretérmino y la Morbi-mortalidad neonatal asociada, se hace necesario ejecutar un estudio que permita abordar la efectividad, del uso de Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC) en el tratamiento de Amenaza de Parto Pretérmino (APP), de su manejo intrahospitalario en el HEODRA, así como las consecuencias que se derivan a corto y a largo plazo.

Los recién nacidos con prematuridad extrema generan un alto costo sanitario: necesidad de tratamientos intensivos, largas permanencias en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y existencias de secuelas a largo plazo.

Los resultados de este estudio permitirán, a los profesionales de la salud, reafirmar sus conocimientos u originar una discusión técnico-científica y a su vez económica alrededor del tema; y también se pretende originar una línea de base que permita identificar aspectos posológicos y de eficacia de BCC usados, y las complicaciones derivadas de esta patología asociada al embarazo. (4)

La investigación sobre el tema se considera un estudio pertinente, pues se orienta a un grupo vulnerable priorizado por el MINSA; con su realización se puede contribuir a la disminución de la Morbi-mortalidad Materno-fetal, uno de los principales problemas de Salud de nuestro país.



Planteamiento del Problema



La Nifedipina utilizada como Tocolítico en el tratamiento de Amenaza de Parto Pretérmino (APP) en el Hospital Oscar Danilo Rosales HEODRA-LEÓN; qué nivel de efectividad produjo en las pacientes atendidas con esta patología durante el año 2010 ?.



OBJETIVOS



OBJETIVO GENERAL

- Determinar la efectividad de Nifedipina como Tocolítico y su uso en mujeres embarazadas con Amenaza de Parto Pretérmino (APP).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a las embarazadas respecto a la edad gestacional, paridad y comorbilidad.
2. Determinar la frecuencia de casos de APP, tratados con Nifedipina, que reportaron una tocólisis exitosa.
3. Describir la posología empleada con Nifedipina en mujeres con APP durante el periodo de estudio.



MARCO TEÓRICO



6.1) Conceptos y Definiciones.

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)** define como parto Pretérmino a aquel nacimiento de más de 20 semanas y menos de 37 semanas de gestación, con un peso al nacer mayor de 500g y menor 2,500g.(1)

La **Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO)** define el parto Pretérmino o prematuro al que se produce entre las semanas 22 y 37 de gestación, es decir, entre 154 y 258 días. Las 22 semanas completas de gestación equivalen a fetos con 500g de peso y denomina parto inmaduro cuando éste se produce antes de la semana 28.

Otras fuentes como Guías de Práctica Clínica; y Atención, tratamiento y prevención de Parto Pretérmino, define al Parto Pretérmino como: (6)

El parto que se produce entre las 20 - 36 6/7 semanas de gestación, con peso entre 500g - 2,499 g. El Pretérmino puede ser:

- *Pretérmino leve:* 33-37 semanas.
- *Pretérmino moderado:* 28-32 semanas
- *Pretérmino extremo:* 20-27 semanas.

➔ Parto Inmaduro:

Es el parto que ocurre entre las 20 semanas y las 27 6/7 semanas de embarazo (antes de 28 Semanas de Gestación), ó un Recién Nacido que pesa menos de 1,000 g. (entre los 500g – 999 g). Si se presenta antes de las 20 semanas se habla entonces de aborto y no de parto. (14)

➔ Parto Prematuro:

Es la expulsión que ocurre entre las 28 y 36 6/7 semanas de gestación, con un peso entre los 1,000g y 2,195 g.(14)



➡ **Amenaza de Parto Pretérmino (APP):**

Es la aparición de contracciones uterinas propias del trabajo de parto, en pacientes con membranas íntegras, después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas de embarazo, con pocas modificaciones del cuello uterino. (6)

➡ **Síntomas de APP:**

Contracciones uterinas (3 en 30 minutos) durante al menos una hora de observación clínica y/o registro electrónico, con o sin cambios cervicales de borramiento de más de un 50% y dilatación cervical de mayor de 1 cm. (18)

➡ **Parto Pretérmino (PP):**

Dinámica uterina igual o mayor a la descrita para la definición de Amenaza de Parto Prematuro, pero con modificaciones cervicales, tales como borramiento del cervix mayor al 50% y una dilatación de 4 cm ó más (entre 4 y 6), antes de las 37 semanas. (18)

➡ **Tocolíticos:**

Fármacos utilizados para suprimir el trabajo de parto prematuro, inhibiendo las contracciones uterinas y evitando así el Parto Pretérmino; así también evitan que esas contracciones favorezcan el ascenso de microorganismos desde la vagina hasta la cavidad amniótica.(16)

➡ **Ruptura prematura de membranas:**

Ruptura de las membranas que se presentan antes de las 37 semanas de gestación y previo al inicio del trabajo de parto, por confirmación diagnóstica clínica y/o de laboratorio. (18)

➡ **Inhibición del Parto Pretérmino:**

Útero-inhibición durante 48 a 72 horas, de modo que se reduzca la probabilidad de Parto Pretérmino en las próximas 48 horas de iniciado el tratamiento, de manera que se permita el uso de corticosteroides para aumentar la madurez pulmonar fetal. (14)



Contraindicaciones de la inhibición del Parto Pretérmino: (14)

La inhibición del Parto Pretérmino está contraindicada cuando el parto es inminente, ó cuando otros factores obstétricos indican que el parto no debe ser retrasado por la presencia de las siguientes condiciones:

- Pre-eclampsia fulminante o eclampsia; y las relacionadas con el medicamento que se vaya a emplear.
- Sufrimiento fetal intrauterino, o muerte fetal.
- Corioamnionitis severa ante una ruptura de membranas.
- Anormalidad mortal del feto.
- Desarrollo de efectos adversos severos con el tratamiento.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Restricción de crecimiento intrauterino.
- Hemorragia materna con inestabilidad hemodinámica.

A partir de estas definiciones se recalca que todo esfuerzo para prevenir el parto Pretérmino (PP), representa la medida más importante para reducir la mortalidad perinatal, ya que el 75% de ella, es debida a la prematuridad.

6.2) Epidemiología. (1)

El Parto Pretérmino es la causa más importante de morbilidad y de mortalidad Perinatal, y representa el 8 a 10% de todas las gestaciones.

La morbilidad neonatal de los prematuros es de magnitud variable, dependiendo principalmente del peso de nacimiento y de la Edad Gestacional al nacer, así como de las intervenciones terapéuticas realizadas.

Aproximadamente 75% de las muertes perinatales se producen en niños nacidos prematuramente. La tasa de mortalidad neonatal en los EEUU es de 11%, mientras que en Europa varía entre 5 a 7 %. A pesar de los avances en la atención obstétrica, estas cifras no



han disminuido en los últimos 40 años; de hecho, en algunos países industrializados han aumentado levemente. (1)

En Nicaragua se reportó hasta la semana número 34 del año 2003 un total de 526 muertes neonatales. Para el año 2002 se tenían en el mismo período un total de 692 muertes, lo cual indica una reducción del 24% en el número de muertes neonatales, al comparar ambos períodos. (2)

6.3) Criterios Diagnósticos. (7, 5, 14)

Los criterios para establecer un diagnóstico de Parto Pretérmino se sustentan en lo siguiente:

- Presencia de 2 ó más contracciones uterinas en 10 minutos. Con una duración de 30 segundos y que ocurre en 30 minutos; y que son capaces de producir borramiento del cervix $\geq 80\%$ y dilatación del cervix > 2 cm. Según documentos científicos las contracciones pueden variar y pueden ser: (de 1 a 2 en 10 minutos, de 4 en 20 minutos, ó de 6 a 8 en 60 minutos).
- Edad gestacional y peso.
- Realización de ultrasonido para determinar semanas de gestación.
- Actividad uterina regular entre las 20 y 37 semanas de gestación.

Los síntomas en Labor Pretérmino suelen ser inespecíficos e incluyen:

- Contracciones uterinas regulares, con o sin dolor.
- Sensación de presión pelviana (siente que el niño empuja hacia abajo o se siente pesada).
- Dolor de espalda o en las caderas y vientre, tipo menstruación.
- Cambios en la secreción vaginal.
- Cólicos abdominales (con o sin ganas de pujar).



6.4) Complicaciones. (7, 11)

Las complicaciones más frecuentes por Parto Pretérmino son: Depresión al nacer, Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), Hemorragia Intracraneana (HIC), Sepsis, Trastornos metabólicos, Enterocolitis Necrotizante (ECN), Ductus arterioso persistente, Displasia bronco-pulmonar (DBP), apneas y fibroplasia retrolental. Adicionalmente, pueden presentarse morbilidades neurológicas a largo plazo, tales como anomalías de las funciones cognitivas, y parálisis cerebral.

El Parto Pretérmino y sus secuelas a corto y largo plazo, constituyen un serio problema en cuanto mortalidad, discapacidad y costo a la sociedad. Aproximadamente 75% de las muertes perinatales se producen en niños nacidos prematuramente.

6.5) Manejo Terapéutico de APP: (6,14)

Los tratamientos indicados en la mayoría de los protocolos y normas son:

- Reposo.
- Hidratación.
- Uso de Tocolíticos (útero-inhibición)
- Maduración pulmonar con corticoesteroides.

El éxito en el manejo del Trabajo de Parto Pretérmino (TPP), está relacionado en gran parte con el inicio del tratamiento tan pronto como sea posible, de la administración de corticosteroides (Betametasona, Dexametasona) para la maduración pulmonar del feto, y del uso de Tocolíticos para detener las contracciones de parto, con el objetivo de inhibir o reducir la fuerza y la frecuencia de las contracciones; retrasando el momento del parto, y mejorando el estado fetal antes del Parto Pretérmino. Entre los Tocolíticos se prefiere el uso de los bloqueadores de canales de calcio, en relación a otros agentes. (15)



6.5.1- Medidas Generales (5,14)

a) Reposo en cama (en decúbito lateral izquierdo):

En embarazos gemelares se ha descrito una ganancia significativa de peso al nacer, cuando se comparan Recién Nacidos (RN) de Edad Gestacional similares, lo que probablemente tendría relación con un aumento en la perfusión uterina.

b) Evaluación materna y fetal:

Es fundamental precisar el estado de salud materno, así como la detección de condiciones sistémicas que condicionen la necesidad de un tratamiento o manejo específico. De particular importancia es descartar la existencia de condiciones que contraindiquen la prolongación de la gestación o el uso de Tocolíticos habituales. Respecto al feto debe asegurarse su vitalidad, su grado de bienestar (crecimiento y oxigenación), así como la presencia de malformaciones que limiten severamente su sobrevivencia extrauterina.

c) Sedación:

Cuando es necesario el reposo en cama u hospitalización prolongada debe reconocerse el significativo stress que ello implica para estas pacientes, que permanecen alejadas de su familia, casa, trabajo y vida habitual; por lo cual esta terapia tiene un rol en algunas pacientes.

d) Hidratación (con solución salina o Ringer Lactato):

La hidratación oral o endovenosa es otra de las intervenciones más comunes. Existen pocos estudios aleatorizados que evalúen esta intervención entre ellos ninguno demostró que la hidratación fuera efectiva. Esta práctica, puede asociarse con una mayor incidencia de edema agudo de pulmón por sobre hidratación.

Por otra parte la hidratación permite distinguir a aquellas pacientes que se beneficiarían de usar Tocolíticos; y existe además, un posible efecto terapéutico de la hidratación, por suprimir los niveles elevados de arginina-vasopresina. Debe vigilarse cuidadosamente el balance hídrico. La velocidad de infusión no debe ser mayor de 200 cc/ hora.



e) Exámenes de laboratorio:

Los exámenes de laboratorio más usuales que se indican a realizar son la Hemograma y velocidad de sedimentación globular, uremia y glicemia, sedimento de orina y urocultivo, cultivos cérvico-vaginales, frotis vaginal para descartar vaginosis, electrolitograma plasmático y electrocardiograma. Se debe considerar la determinación de otros exámenes en función de la situación materna, tales como tamizaje para drogas ilícitas, en pacientes con factores de riesgo epidemiológico.

f) Maduración pulmonar:

El uso de corticosteroides para la Maduración pulmonar, se considera beneficioso y útil para estimular la maduración pulmonar, para gestaciones entre las 24 y 34 semanas. Se debe considerar la maduración pulmonar luego de la semana 34, solo en aquellas pacientes que tengan entidades que retrasen la madurez pulmonar como la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), ó en los casos donde se haya documentado inmadurez pulmonar por alguna prueba.

Dosis recomendadas para la inducción de la maduración pulmonar fetal:

- Betametasona 12 mg (6 mg fosfato y 6 mg acetato) IM cada 24 horas por 2 dosis. Se puede aplicar la segunda dosis a las 6 ó 12 horas en casos en que se sospeche parto en menos de 12 - 24 horas.
- Dexametasona 6 mg IM cada 12 horas por cuatro dosis.

6.5.2- FÁRMACOS UTILIZADOS PARA INHIBIR EL TRABAJO DE PARTO PRETÉRMINO. (1, 5,11, 14, 15, 18)

Agentes Tocolíticos para el trabajo de parto prematuro.

Luego de realizar el diagnóstico de Amenaza de Parto Pretérmino (APP), un adecuado conocimiento de los fármacos disponibles para su tratamiento representa una fortaleza para el médico y así llevar a cabo el óptimo manejo de la APP. Entre dichos fármacos están: Tocolíticos, corticosteroides, antibióticos, etc.



Según la OMS los agentes Tocolíticos que se utilizan para tratar la APP se clasifican en 5 principales grupos:

- **Betamiméticos o Agonistas β -adrenérgicos:** Ritodrina®
- **Sulfato de Magnesio.**
- **Bloqueadores de los Canales de Calcio:** Nifedipina®
- **Inhibidores de la Síntesis de prostaglandinas:** Indometacina®
- **Antagonistas de Oxitocina:** Atosiban®

6.5.3- Principales características de los Tocolíticos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration de EEUU). (1, 6, 11, 15, 17,19).

De todos estos Tocolíticos el único grupo de fármaco que es aprobado por la FDA son los betamiméticos o Agonistas β -adrenérgicos (Ritodrina®). A partir de estudios iniciales de Barden y Merkatz se demostró su efectividad en relación a otros tocolíticos y con menores efectos secundarios.

Los betamiméticos tienen relación estructural con adrenalina y noradrenalina e incluyen: ritodrina, terbutalina, albuterol, fenoterol, isoxsuprina, metaproterenol y orciprenalina.

Estos fármacos se ligan a los receptores β -2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc; disminuye el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular.

El riesgo de parto puede disminuir casi hasta la mitad en 48 horas.

Los beta-miméticos son eficaces para retardar el parto por 48 horas, en mujeres con trabajo de Parto Pretérmino, pero no mejoran los resultados perinatales; también aumentan los efectos secundarios en las madres, incluidos dolor torácico, dificultad para respirar, irregularidad en la frecuencia cardíaca, cefalea y agitación. No reducen la morbimortalidad perinatal y no deben ser usados antes de las 24 semanas; producen taquifilaxis.



Efectos adversos

Maternos:

-*Los más comunes:* taquicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias, isquemia miocárdica, hipotensión.

-*Alteraciones metabólicas:* retención de sodio, intolerancia a la glucosa, Hiperglucemia metabólica, hiper-insulinemia, hipopotasemia, antidiuresis, alteración de la función tiroidea.

-La principal complicación mortal es el edema pulmonar, en el 5%, mayor riesgo en pacientes con gestaciones múltiples, anemias, cardiopatías e infecciones.

-Taquifilaxis cuando se administra en goteo continuo por 24 horas. Temblor fisiológico, palpitaciones, nerviosismo, náuseas, vómitos, fiebre, alucinaciones.

Fetales:

Los betamiméticos atraviesan la barrera placentaria y pueden producir en el feto:

-Arritmias, isquemia de miocardio, hidropesía fetal, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, e hiperinsulinismo, Taquicardia neonatal, hipoglucemia, hipotensión.

-*Los más comunes:* hipoglicemia e íleo adinámico, incremento en riesgo de hemorragia intraventricular, con algunos tipos de Betamiméticos.

Tocólisis de Betamiméticos.

Ritodrina. La dosis recomendada es de 50 µg/min en solución de dextrosa al 5%, incrementando cada 20 minutos (se suspende ante la aparición de efectos secundarios no aceptables), con una infusión máxima de 350 µg/min.

Una vez que las contracciones han sido inhibidas, la infusión es mantenida por 60 minutos y luego comienza la disminución a razón de 50 µg cada 30 minutos hasta que se obtiene el nivel más bajo (50 µg/min). La infusión es mantenida por 12 horas repitiéndose el proceso si reaparecieran las contracciones. Aproximadamente 30 minutos antes de finalizar la infusión IV de ritodrina, deberá iniciarse tratamiento de mantenimiento por vía oral, a dosis de 10 mg PO c/6 horas por un máximo de tres días. Dosis máxima de 120 mg al día.



Fenoterol. La dosis inicial de 1 mcg/min. Se aumenta a una frecuencia de 1 mcg/min, cada 15 minutos (la dosis máxima es de 4 mcg/min.) hasta que cesen las contracciones uterinas, (una contracción cada 30 min) o aparezcan los efectos adversos (sobre todo taquicardia mayor de 120 latidos por minuto).

Una vez que cesen las contracciones uterinas, se mantendrá la dosis efectiva durante 12 horas y aproximadamente 30 minutos antes que termine la solución, se iniciará con Fenoterol 5 mg PO cada 6 horas por un máximo de tres días.

El resto de Tocolíticos no son específicamente aprobados, su uso por sociedades gubernamentales que rigen la administración de fármacos, como la FDA estadounidense, para detener las contracciones uterinas en el trabajo de parto prematuro; por lo que suelen ser utilizados según preferencia del especialista de salud, como es el caso de los Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC), que son utilizados debido a su efectividad en el tratamiento de APP con escasos efectos adversos maternos y fetales.

Los Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC) deberían reemplazar a los agentes betamiméticos, como agentes Tocolíticos de primera línea; sin embargo en muchos países, los agentes betamiméticos son los únicos agentes autorizados para Tocólisis en el parto prematuro. Dado que los BCC son un grupo establecido de fármacos indicados y autorizados para el tratamiento de la hipertensión, debería existir la posibilidad de registrarlos también como agentes Tocolíticos. La Nifedipina que pertenece a este grupo ha sido incluida recientemente como un antiocitótico, en la Lista de Fármacos Esenciales de la OMS.

Con el uso de Bloqueadores de Canales de Calcio (BCC) en casos de Amenaza de Parto Pretérmino (APP) se dispone del tiempo suficiente para administrar corticosteroides, con el fin de acelerar la maduración pulmonar fetal y brindar un traslado materno seguro y oportuno a un centro, que cuente con una unidad de cuidados intensivos neonatales.



Los Bloqueantes del Canales de Calcio pueden prolongar el embarazo en promedio 3.83 días, éste retraso podría proporcionar el tiempo suficiente para administrar corticosteroides y trasladar a la madre a un hospital de referencia de nivel terciario.

La Nifedipina tiene las ventajas que se obtiene con mayor facilidad, se administra por vía oral, y es más económica que los Betamiméticos y los antagonistas de los receptores de Oxitocina; estas ventajas son especialmente importantes para los lugares de bajos recursos.

6.5.4.- BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO (BCC). (7, 14, 15, 16,19)

Estos agentes Tocolíticos (Nifedipina, Nicardipina, Verapamil) tienen una demostrada acción Tocolítica, el más comúnmente BCC utilizado es la Nifedipina, sus efectos no son específicos para el miometrio y se asocian también a vasodilatación y disminución de la velocidad de conducción atrioventricular.

La Nifedipina es considerada un Tocolítico eficaz en el tratamiento de APP. Los bloqueadores de la vía del calcio, constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que inhiben la penetración de los iones calcio a través de la membrana celular.

Los Bloqueadores de la vía del Calcio (BCC), constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que inhiben el ingreso del ión a través de la membrana de la célula muscular y disminuyen la resistencia vascular uterina. El calcio intracelular, disminuido también, causa decremento de la actividad miometrial. No se recomienda el uso concomitante con sulfato de magnesio.

El metabolismo es Hepático, y su excreción es renal en un 70-80%. La vida media de la Nifedipina es de 81 minutos, y la duración de su acción es de alrededor de 6 horas.

Según varios estudios tiene una eficacia del 77.9% al 88.46% en el retardo de 48 horas de Partos Prematuros, después de una semana, es de 62.1%. Los BCC se han considerado



incluso el tratamiento de elección por delante de otros agentes Tocolíticos, por retardar el parto 2 a 3 días.

La Nifedipina está contraindicada en: Enfermedad hepática materna, Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), Estenosis aórtica e Hipotensión.

Efectos adversos Maternos de los BCC:

- Vasodilatación e hiperemia facial, cefalea, náuseas, vómitos, y mareos, hepatotoxicidad, bloqueo neuromuscular cuando se utiliza concomitantemente con sulfato de magnesio.
- Hipotensión transitoria asociada a aumento de frecuencia cardíaca.
- Taquicardia compensadora.

Efectos adversos Neonatales de los BCC:

Disminución del flujo umbilical, bradicardia con hipoxia, diferencias no grandes en el riego sanguíneo.

Tocólisis: Dosis recomendada para lograr la tocólisis inmediata:

Inicio: Administrar una dosis inicial de 10 mg, por VO, cada 20 minutos, durante 1 hora.

Mantenimiento: seguidos de 20 mg, cada 8 horas dependiendo de la actividad uterina.

La efectividad de la tocólisis con Nifedipina, depende de la dosis e intervalos correctos, así como su seguridad, tanto para la madre como el neonato, de manera que disminuya los índices de morbi-mortalidad neonatal.

El conocimiento de la efectividad de la Tocólisis con Nifedipina, provee al médico y personal de salud, las herramientas útiles para su aplicación idónea, como son la dosis e intervalos adecuados y la seguridad brindada tanto para la madre como al neonato, hace que disminuya los índices de morbi-mortalidad neonatal.



Además del uso de otros tipos de medidas que acompañan al manejo del la APP, como son un adecuado reposo, hidratación, maduración pulmonar a través de uso de corticoides, antibioticoterapia para las infecciones, etc; los agentes Tocolíticos son piedra angular en la prevención del Parto Pretérmino (PP).

De todos los agentes Tocolíticos expuestos, algunos autores realizaron clasificaciones de acuerdo a su efectividad; y en diferentes estudios realizados donde se comparó la Nifedipina con otros Tocolíticos, donde en primer lugar se menciona la Nifedipina, en primer lugar como el Tocolítico idóneo para el tratamiento de APP, por su efectividad y seguridad.

6.5.5- Ventajas de Bloqueadores de Canales de Calcio (Nifedipina®) frente a betamiméticos (Ritodrina®). (4,19)

- Cómoda vía de administración oral
- Mayor prolongación del embarazo.
- Menor incidencia de efectos secundarios maternos y fetales:
 - ✓ No produce taquicardia materna ni fetal, por tanto no se enmascara un posible cuadro de corioamnionitis, en especial en la Ruptura Prematura de Membranas.
 - ✓ No afecta el gasto cardiaco materno.
 - ✓ No hay riesgo de edema agudo de pulmón (entre las muertes maternas producidas por los betamiméticos hay un incremento en la incidencia en embarazos múltiples, por tanto sería el de elección en Embarazos Múltiples).
 - ✓ Ausencia de efectos secundarios sobre el metabolismo hidrocarbonado, por tanto sería una buena alternativa en caso de Amenaza de Parto Prematuro en pacientes Diabéticas.



Por estas múltiples ventajas, cuando está indicada la Tocólisis en mujeres con Amenaza de Parto Prematuro, es preferible la Nifedipina a los betamiméticos.

Como inquietud se expone, que sería necesaria más investigación para conocer los resultados de los efectos maternos y neonatal en base a diferentes dosis de Nifedipina; y aclarar sus potenciales riesgos maternos o fetales, debido a que la relajación del músculo liso, producida por la Nifedipina, no se limita al músculo uterino, sino que incluye a la vasculatura sistémica y la uterina.

El descenso de la resistencia vascular inducida por la Nifedipina podría conducir a hipotensión materna y por lo tanto a disminución de la perfusión útero-placentaria. Se tiene menos experiencia de uso que con Ritodrina.

➤ ***Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).(28, 29)***

El seguimiento fármaco terapéutico, es una de las actividades esenciales en la atención farmacéutica que se ha venido desarrollando mundialmente en los últimos tiempos e incluye: detección, prevención y solución de problemas relacionados con medicamentos (PRM).

La OMS no ha establecido la definición de PRM de manera oficial, se asume la definición establecida por los programas de atención farmacéutica. Al respecto el Segundo Consenso de Granada define los PRM como “resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, con lleva a la consecución del objetivo terapéutico, o a la aparición de efectos no deseados”. El consenso sugiere clasificar a los PRM en categorías de: necesidad, efectividad y seguridad.



CLASIFICACIÓN DE PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM).

✓ **PRM de Necesidad .**

PRM 1. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

PRM 2. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de recibir una medicación que no necesita.

✓ **PRM de Efectividad.**

PRM 3. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

PRM 4. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inefectividad cuantitativa de la medicación.

La inefectividad puede alcanzarse por dos motivos claramente diferentes, por un problema dependiente de la cantidad de medicamento que hace el efecto en la paciente o por motivo que no depende de la cantidad.

✓ **PRM de Seguridad.**

PRM 5. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

PRM 6. El paciente sufre un problema de salud como consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

✓ **Entendiéndose que:**

- Un medicamento es necesario cuando ha sido prescrito o indicado para un problema de salud concreto que presenta el paciente.
- Un medicamento es inefectivo cuando no alcanza suficientemente los objetivos terapéuticos esperados.
- Un medicamento es inseguro cuando produce o empeora algún problema de salud.
- Un PRM se considera cuantitativo cuando depende de la magnitud de un efecto.



DISEÑO METODOLÓGICO



VARIABLES

1. Características maternas.

- Edad.

2. Eventos relacionados al Embarazo:

- Gestas.
- Semanas de Gestación al momento del ingreso.
- Patologías maternas asociadas.

3. Manejo Terapéutico Materno:

- Medicación empleada.
- Dosis inicial de Nifedipina administrada.
- Intervalo de dosis inicial.
- Dosis de mantenimiento.
- Duración de dosis.

4. Tiempo de ingreso.

- Días de estancia intrahospitalaria

5. Diagnóstico de Alta.



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala</i>
Edad materna	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de la paciente hasta la inclusión al estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • > 15 de años. • 15 – 19 años. • 20 – 34 años. • < 35 años.
Gestas	Número de embarazos que la paciente ha tenido, incluido el Embarazo actual.	<ul style="list-style-type: none"> • Primigesta. • Bigesta. • Trigesta. • Multigesta.
Semanas de Gestación al momento del ingreso	Tiempo de vida intrauterina medida en semanas, por fecha de última regla, hasta el momento del estudio (ultrasonido).	<ul style="list-style-type: none"> • 20 a 24 semanas. • 25 a 29 semanas. • 30 a 34 semanas. • 35 a 36 6/7 semanas.
Patologías maternas asociadas.	Enfermedades que se presentan en la madre y que son capaces de desencadenar el trabajo de parto.	<ul style="list-style-type: none"> • Infección de vías Urinarias. (%) • Cérvico-vaginitis. (%) • Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG) (%) • Ruptura prematura de membranas. (%) • Diabetes Gestacional • Placenta Previa. (%) • Ninguna. (%)
Medicación empleada.	Fármaco empleado, con el objetivo de lograr Tocolisis, diferente a Nifedipina.	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfato de magnesio. (%) • Betamiméticos. (%) • Inhibidores de síntesis de prostaglandinas. (%) • Antagonistas de oxitocina. (%) • Antibióticos. (%) • Otros. (%)



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES (Continuación.....)

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala</i>
Dosis inicial de Nifedipina.	Cantidad inicial del fármaco que se aplicó para disminuir las contracciones uterinas.	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg. • 10 mg. • 20 mg. • 30 mg.
Intervalo de dosis inicial.	Rango de Tiempo en que se administró la dosis inicial para disminuir las contracciones uterinas.	<ul style="list-style-type: none"> • Cada 15 minutos durante 1 hora. • Cada 20 minutos durante 1 hora. • Cada 4-6 horas, después de la dosis inicial. • Más de 6 horas, después de la dosis inicial.
Dosis de Mantenimiento.	Cantidad de fármaco con el que se continuó el tratamiento después del inicial, para disminuir las contracciones uterinas.	Miligramos (mg).
Duración de Dosis.	Tiempo que duró el tratamiento según expediente clínico, desde su inicio hasta el final.	<ul style="list-style-type: none"> • > 24 horas. • 48-72 horas. • < 72 horas.
Días de Estancia Intrahospitalaria	Duración en días (horas) de estancia intrahospitalaria de la paciente hasta su egreso.	<ul style="list-style-type: none"> • > ó = 72 horas. • 4 a 7 días. • 1 a 2 semanas. • < 2 semanas.
Diagnóstico de Alta	Diagnóstico de la paciente al momento de abandonar el centro asistencial según expediente clínico.	<ul style="list-style-type: none"> • APP controlada. (%) • APP no controlada. (%)



➤ **TIPO DE ESTUDIO**

El estudio es de tipo descriptivo, según los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) se clasifica como de hábito de prescripción médica del tipo prescripción-indicación; en particular Nifedipina para el tratamiento de Amenaza de Parto Pretérmino (APP), a su vez, es un estudio de corte transversal, el cual determinó la efectividad de Nifedipina como Tocolítico en una situación definida de APP, tomando en cuenta la clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) de efectividad (3 y 4).

➤ **UNIVERSO**

Está constituido por todas las pacientes embarazadas, ingresadas al servicio de Ginecología del HEODRA-León, con diagnóstico de APP, durante el año 2010.

➤ **MUESTRA**

Según el tipo de estudio la muestra no se calculó de previo, puesto que se plantea la descripción de un evento: Efecto esperado de Nifedipina, como Tocolítico (efectividad). Sin embargo se obtuvo una muestra de 77.07 %.

➤ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Para poder formar parte de este estudio las embarazadas debieron cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

1. Embarazadas con diagnóstico de APP, en el período de estudio.
2. Embarazadas con datos clínicos y expedientes pertinentes para alcanzar los objetivos de estudio.
3. Embarazadas con APP en las cuales se empleó como tratamiento farmacológico la Nifedipina con el objetivo de crear Tocólisis.



➤ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Se excluyen del estudio los siguientes aspectos:

1. Embarazadas con inicio de trabajo de parto.
2. Gestación con 37 1/7 semanas o más.
3. Mujeres con APP en la cual no incluya Nifedipina durante el período de estudio.

➤ **MÉTODO RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.**

La información se obtuvo a través de un instrumento de recolección de datos elaborado especialmente para este estudio, el cual consta de los siguientes acápite:

- Datos de la paciente.
- Datos de la medicación y el Tocolítico. (ver anexos).

La recolección de información se realizó, según cronograma de actividades, a través de recopilación de los datos de expedientes clínicos de las pacientes involucradas en el estudio; con previa autorización por parte de la dirección del HEODRA- León.

MÉTODO PARA VALORAR LA EFECTIVIDAD DE NIFEDIPINA COMO TOCOLÍTICO.

Para cumplir con el objetivo general del estudio se realizó el siguiente método para determinar la efectividad de Nifedipina como Tocolítico.

1. Se consideró como tocolisis exitosa cuando un caso (paciente con criterios de inclusión en el estudio) haya sido dado de alta como: APP controlada (datos según expedientes), paciente dada de alta con bebé nacido vivo (según expediente de la madre), y sin complicaciones durante su estancia hospitalaria.



2. Los casos de mujeres embarazadas con diagnóstico de egreso: APP no controlado y con estancia hospitalaria mayor de 72 horas serán considerados como éxito relativo.
3. Se consideró como fracaso de la terapia Tocolítica con Nifedipina aquellos casos con diagnóstico de egreso de APP no controlado, estancia hospitalaria mayor de 72 horas y con bebé nacido vivo, pero ingresado a la sala de cuidados intensivos neonatales.

➤ **PLAN DE ANÁLISIS.**

Para cumplir con los objetivos del estudio, se hizo uso del programa SPSS versión 16.0, por medio del cual se obtuvo las siguientes tablas de contingencias y gráficos:

1. Frecuencia y porcentaje de mujeres embarazadas, según estratificación de grupo de edad.
2. Frecuencia y porcentaje de mujeres embarazadas con APP, según estratificación de edad gestacional.
3. Frecuencia y porcentaje de mujeres embarazadas con APP, según paridad.
4. Frecuencia y porcentaje de mujeres con Comorbilidad a la APP (tanto enfermedades infecciosas como no infecciosas).
5. Frecuencia y porcentaje de casos con Tocólisis exitosa.
6. Porcentaje de caso según rango de dosis y duración de tratamiento con Nifedipina. (ver Ficha).



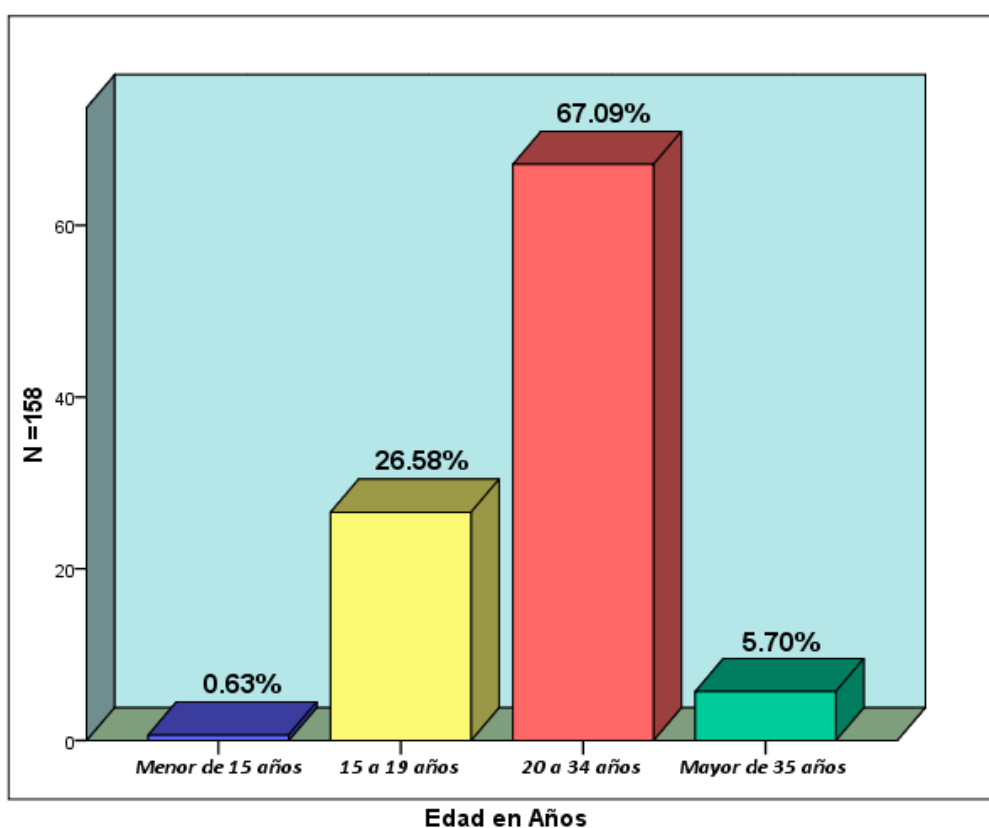
Resultados



- Los siguientes resultados se obtuvieron a partir de la revisión de los 158 expedientes clínicos correspondientes a igual número de pacientes con diagnóstico de APP, atendidas en el servicio de emergencia Obstetricia del Hospital HEODRA-León, durante el período de tiempo estipulado.

Gráfico N° 1

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL POR GRUPO DE EDAD.



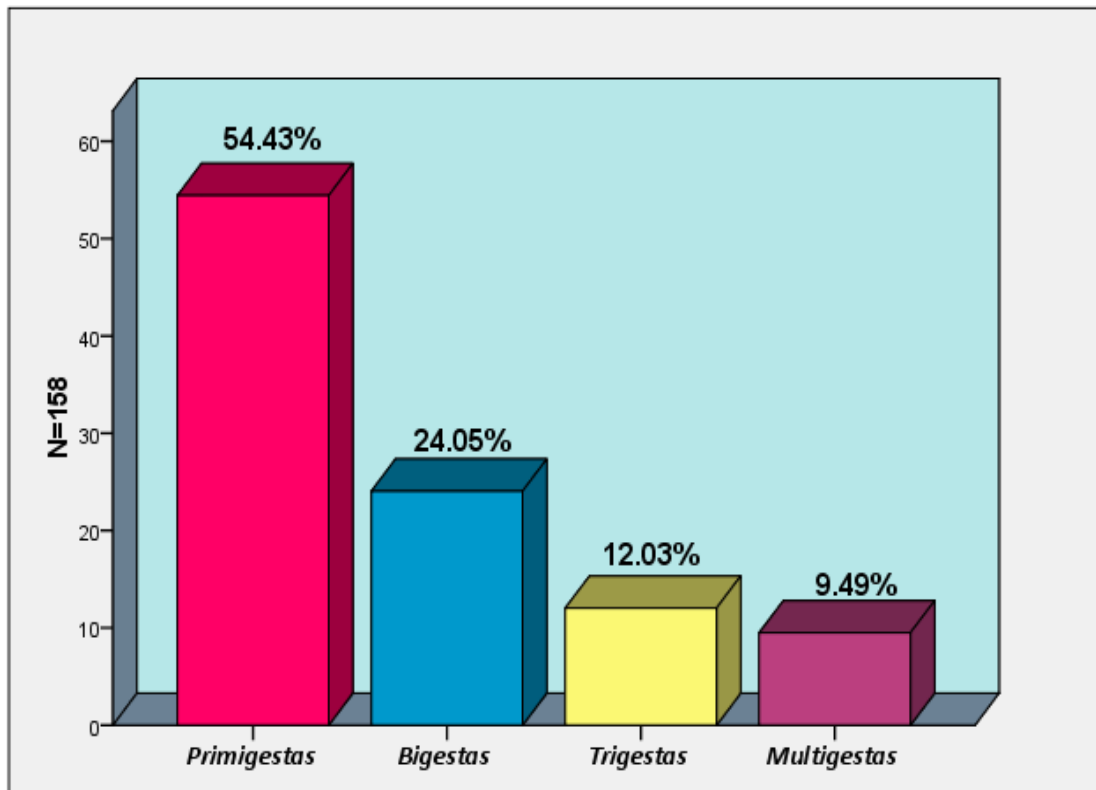
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Las pacientes que participaron en el estudio (según criterios de inclusión) fueron divididas por grupos de edades, en las cuales se encontró que el mayor porcentaje de ingresos por APP fue el grupo de 20-34 años (67.09%), y en segundo orden de frecuencia el grupo de 15-19 años (26.58 %), los grupos menores de 15 años y menores de 35 años, corresponden a los menores porcentajes 0.63% y 5.7% respectivamente.



Gráfico N° 2

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE PACIENTES EN ESTUDIO SEGÚN NÚMERO DE EMBARAZOS.



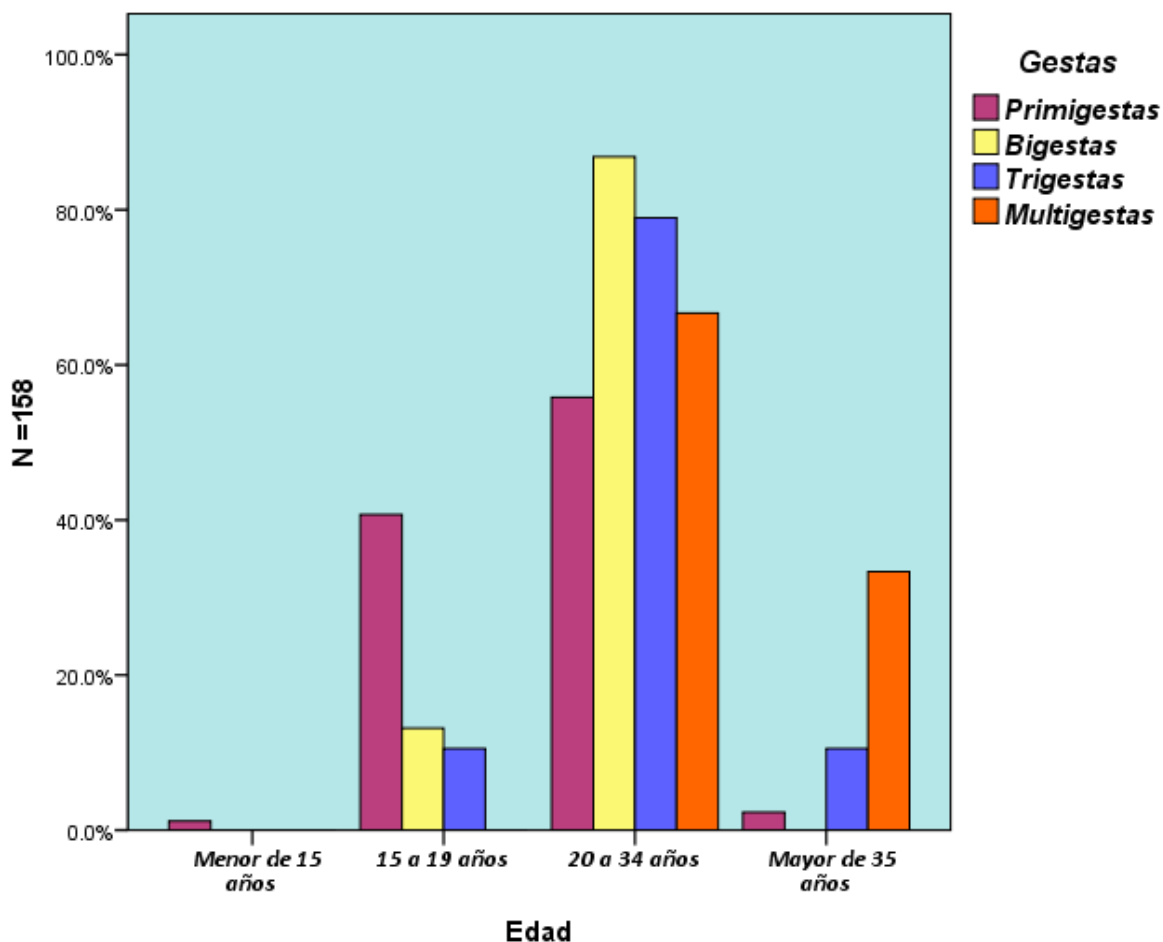
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ En este estudio se recolectaron datos obstétricos de las pacientes, entre estos destacó el número de embarazos reportados por cada paciente el cual correspondió a el grupo de Primigestas (54.43%) del total, las Bigestas correspondieron al 24.05% y las Multigestas al 9.49%. (Gráfico N°2)



Gráfico N° 3

RELACIÓN DE EDAD Y GESTAS DE LAS PACIENTES SEGÚN EXPEDIENTE CLÍNICO.



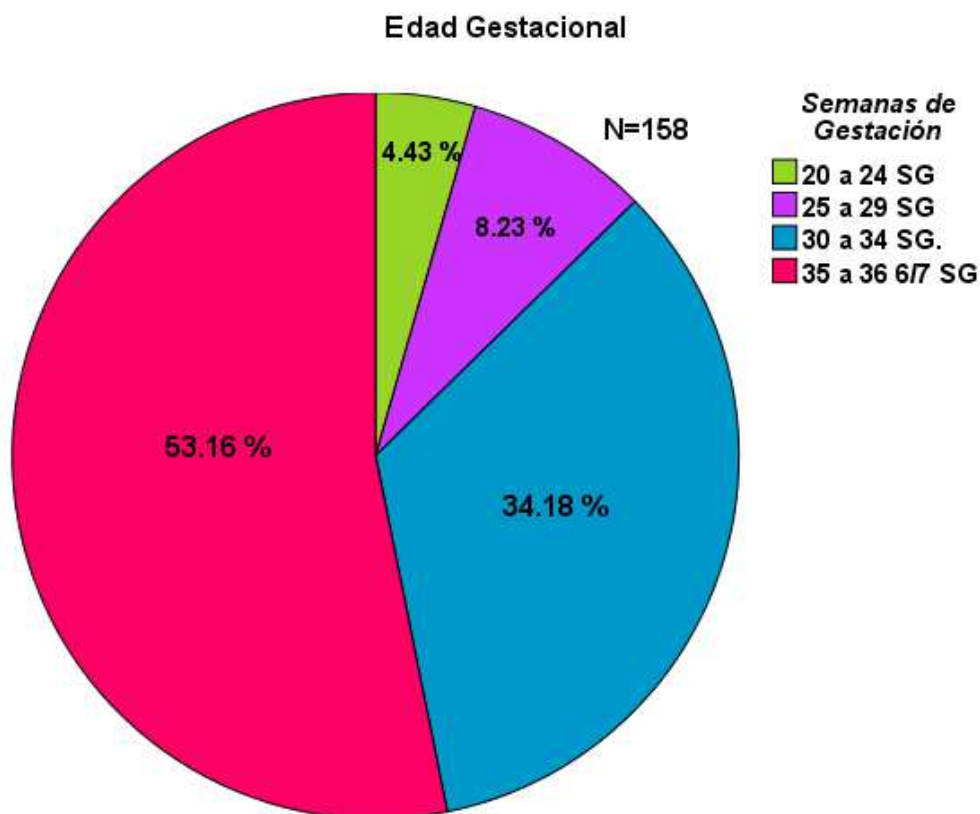
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Otro datos obstétrico en estudio fue la relación entre la edad y Número de Embarazos (Gestas), reportándose por expediente, que el grupo de menor de 15 años correspondiente a solo Primigestas, el grupo de 15-19 años reportó también el mayor porcentaje para Primigestas y cerca de un 20% para Bigestas, por otro lado las mujeres de 20 a 34 años reportaron para mayores porcentajes ser Bigestas y Trigestas, las mayores de 35 años reportaron el mayor porcentaje por grupo de casos de Multigestas. (Gráfico N° 3)



Gráfico N° 4

EDAD GESTACIONAL SEGÚN EXPEDIENTE CLÍNICO DE LAS PACIENTES EN ESTUDIO.



Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ En relación a la Edad Gestacional reportada en los expedientes clínicos de cada una de las pacientes incluidas en el estudio se logró constatar que el 53.16 % de estas estaban entre las 35-36 6/7 Semanas de Gestación, en segundo orden de frecuencia las pacientes de 30-34 Semanas de Gestación (34.18 %) y las que presentaron entre 20-24 SG correspondieron a 4.43%. (Gráfico N°4).



Tabla N° 1

✓ **PATOLOGÍAS REPORTADAS COMO COMORBILIDAD EN EXPEDIENTES CLÍNICOS DE LAS PACIENTES.**

Comorbilidad	N	%
Ninguna Patología.	34	21.5
Infección de vías Urinarias.	24	15.2
Cervico – Vaginitis.	17	10.7
Leucorrea	15	9.5
Caries Dental	8	5.0
Leucorrea +Candidiasis Vaginal	7	4.4
Leucorrea +Candidiasis + Caries dental	7	4.4
Candidiasis Vaginal + Caries Dental	6	3.8
Leucorrea +Anemia + Caries Dental	6	3.8
Anemia	5	3.2
Leucorrea y Caries Dental	5	3.2
Leucorrea + Anemia	5	3.1
Anemia + Candidiasis	4	2.5
Diabetes Gestacional.	3	1.9
Síndrome Hipertensivo Gestacional.	3	1.9
IVU + Caries	3	1.9
Placenta Previa.	2	1.3
Leucorrea + Asma	2	1.3
Anemia y VIH	1	0.6
Neumonía H1N1	1	0.6
Total	158	100

Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ En relación a las patologías diferentes al diagnóstico de ingreso de las pacientes en estudio, se constató por expediente clínico que: 34 del total de 158 (21.5%) no reportó ninguna de las patologías más importantes para el diagnóstico de APP, sin embargo el 15.2 % de las mujeres en estudio presentaron además de APP, Infecciones de vías urinarias. Otra patología frecuente fue la cervico vaginitis con un 10.7% del total y caries dental con 5.0% así mismo se reportaron casos de mujeres que presentaban 2 ó más problemas: Leucorrea +Anemia + Caries dental 3.8%; Leucorrea +Candidiasis + Caries dental 4.4%.



Tabla N° 2

✓ **MEDICACIÓN EMPLEADA A PACIENTES CON APP DURANTE SU ESTANCIA HOSPITALARIA.**

Medicación	Frecuencia	Porcentaje
Antibióticos *	47	29.7
Dexametasona	27	17.1
Dexametasona + Clotrimazol	22	13.9
Clotrimazol	12	7.6
Dexametasona + Sulfato Ferroso	9	5.7
Dexametasona + Sulfato Ferroso + Clotrimazol	7	4.4
Dexametasona + Metoclopramida+Clotrimazol	6	3.8
Inhibidores de síntesis de Prostaglandinas	6	3.8
Dexametasona+Metronidazol	5	3.2
Dexametasona + Clotrimazol+ Nitrofurantoína	5	3.2
Sulfato Ferroso + Clotrimazol	4	2.5
Dexametasona + Clotrimazol+ Fenoterol	3	1.9
Dexametasona + Ambroxol	2	1.3
Dexametasona + Atrovent	2	1.3
Sulfato de Magnesio	1	0.6
Total	158	100

Fuente: Expedientes Clínicos.

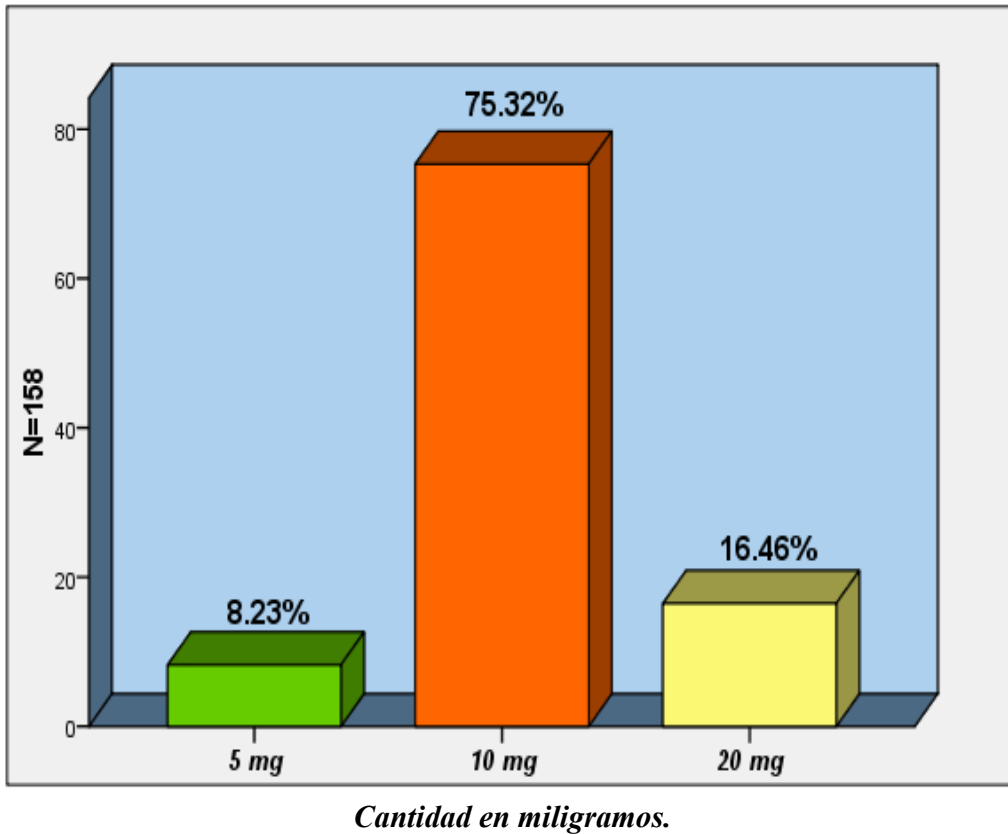
*Ceftriazona, Ampicilina, Dicloxacilina, Cefalexina, Amoxicilina, Penicilina cristalina, Eritromicina, Azitromicina, Levofloxacina.

- ✓ En relación a la medicación utilizada en la población de estudio destacó la prescripción de antibióticos en el 29.3% del total de pacientes, y Dexametasona 17.1% y las combinaciones de Dexametasona + Clotrimazol 13.9%. En este estudio se observaron casos en donde se prescribieron 2 ó más medicamentos, además del Tocolítico: Dexametasona + Clotrimazol+ Nitrofurantoína; Dexametasona + Metoclopramida+Clotrimazol (3.2% y 3.8%).



Gráfico N° 5

DOSIS INICIAL DE NIFEDIPINA PARA TRATAMIENTO TOCOLÍTICO.



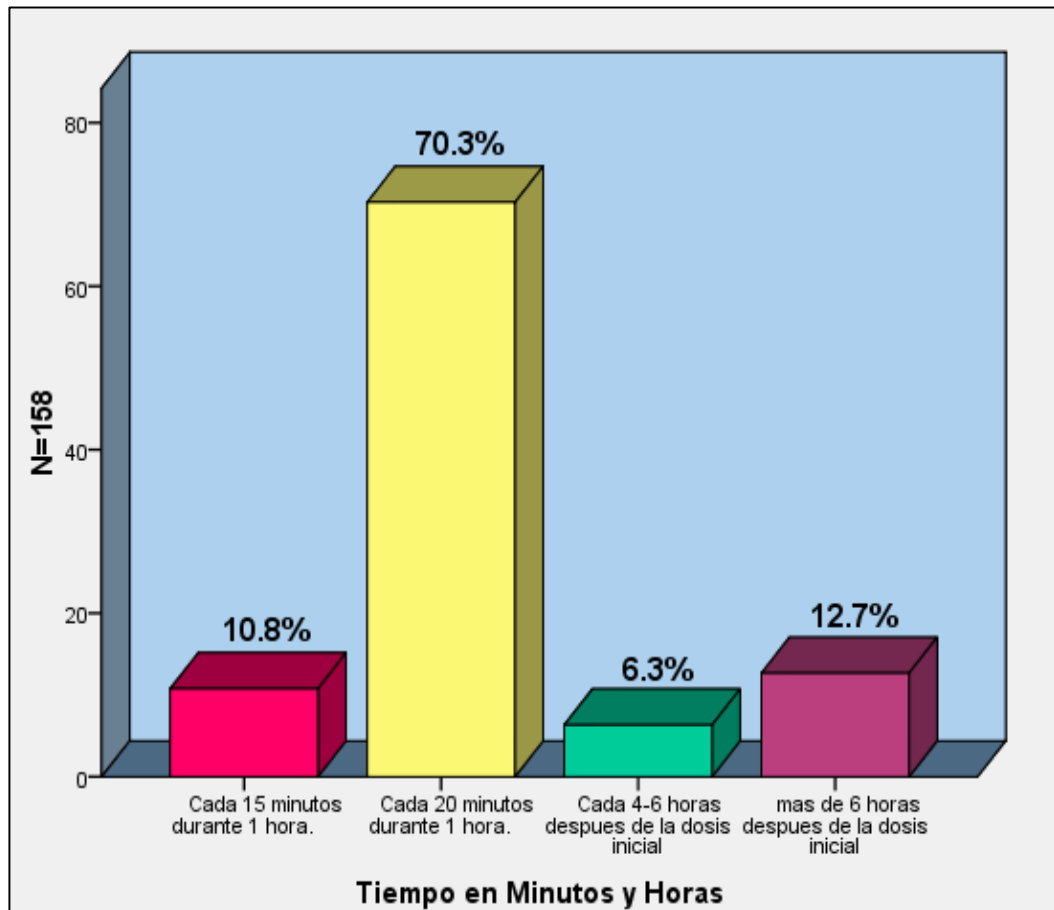
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Las dosis iniciales de Nifedipina como Tocolítico correspondieron al 75.32% para la cantidad de 10 mg, y al 16.5% de las pacientes se le prescribió 20 mg. (Gráfico 5)



Gráfico N° 6

INTERVALOS DE DOSIS INICIAL DE NIFEDIPINA.



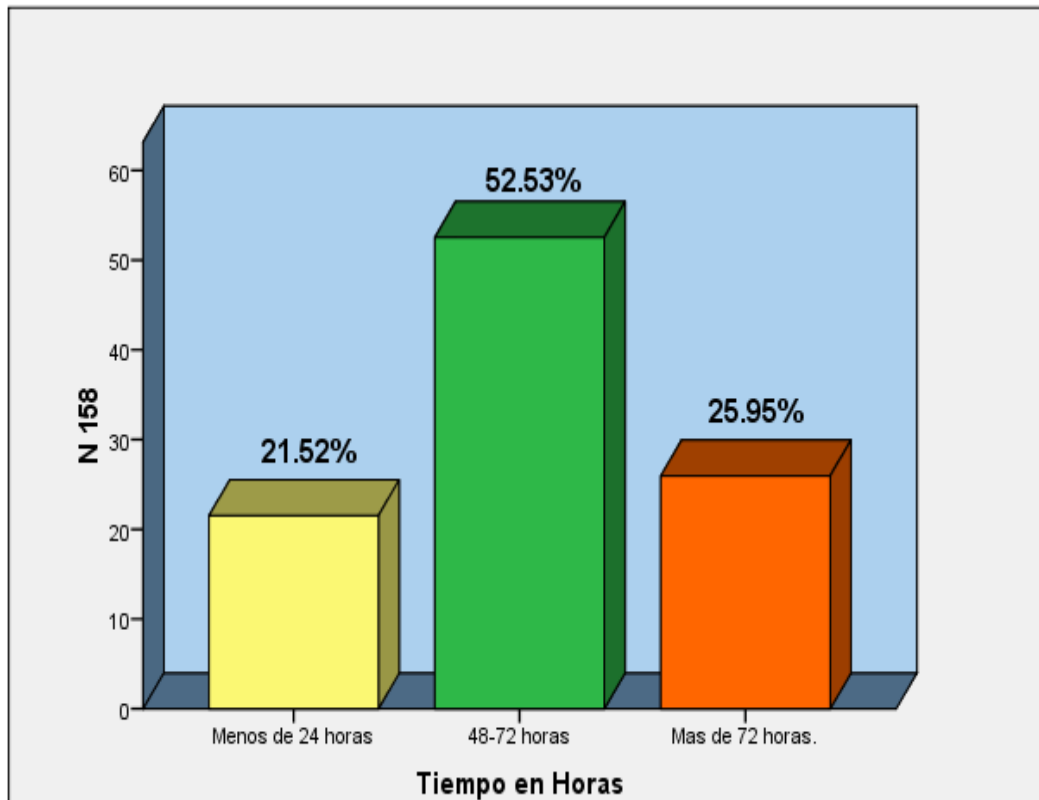
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Con respecto al intervalo de dosis inicial de Nifedipina el mayor porcentaje es de 70.3% que corresponde al intervalo de Cada 20 minutos durante 1 hora, seguido de un 12.7 correspondiente a más de 6 horas, y un 6.3 cada 4 a 6 horas. (Gráfico 6)



Gráfico N° 7

DURACIÓN DE TRATAMIENTO CON NIFEDIPINA PARA APP.



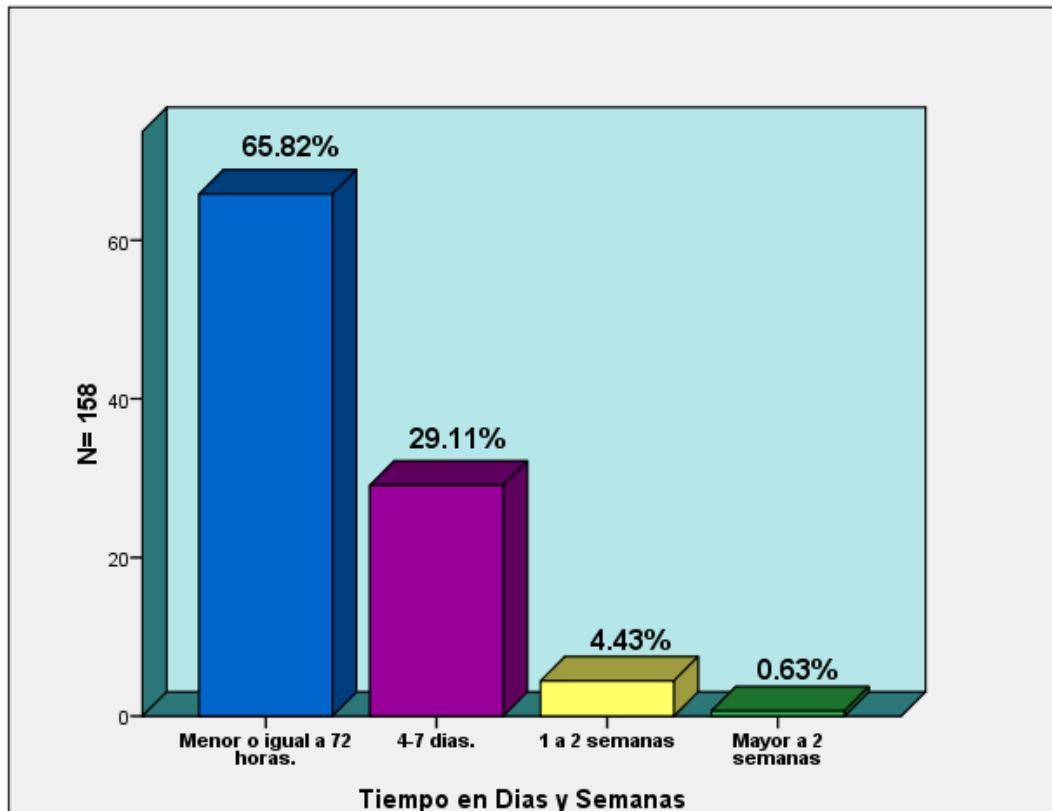
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Respecto a la duración de tratamiento se pudo constatar que el 52.53 % de los casos tuvo el tratamiento farmacológico entre las 48 a 72 horas y un 25.95 % por más de 72 horas. (Gráfico 7).



Gráfico N° 8

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.



Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Los días de estancia Hospitalaria de las 158 mujeres participantes en el estudio se distribuyó de la siguiente manera, el 65.82% del total de pacientes tuvieron una estancia de 72 horas ó menos, el 29.1% de 4 a 7 días, 7 pacientes estuvieron de 1 a 2 semanas (4.43%) y solamente un caso estuvo más de 2 semanas en el Hospital. (Gráfico 8)



Tabla N° 3

DIAGNÓSTICO DE EGRESO DE PACIENTE EN ESTUDIO.

	Frecuencia	Porcentaje
APP Controlado.	94	59.5
APP no Controlado.	64	40.5
Total	158	100.0

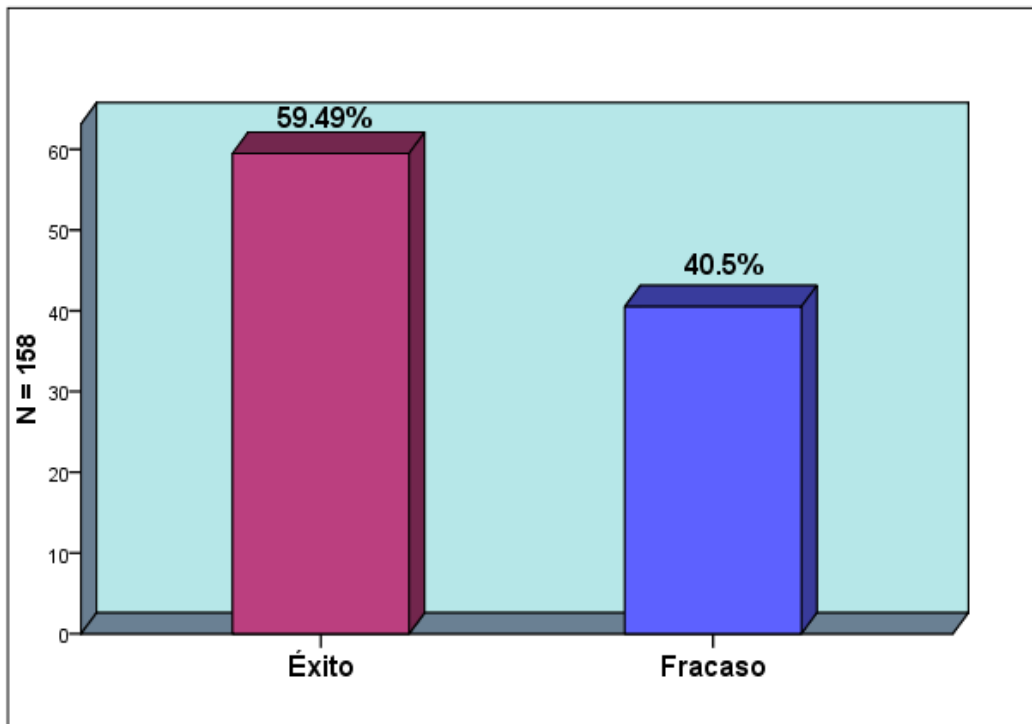
Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ Como se mencionó anteriormente 158 mujeres fueron incluidas en el estudio con diagnóstico de APP de las cuales el 59.49% de estas pudo controlarse y revertirse el diagnóstico de APP con el uso de Nifedipina, sin embargo el restante 40.51% (64 pacientes de 158) no pudo controlarse el APP a pesar de la aplicación de este medicamento (Tabla N°3).



Gráfico N° 9

PORCENTAJE DE ÉXITO Y FRACASO DE TERAPÉUTICA TOCOLÍTICA.



Fuente: Expedientes Clínicos.

- ✓ En relación a la Tocólisis, el objetivo de la medicación con Nifedipina en las pacientes de este estudio, se logró con éxito Tocolítico en el 59.49% del total de las pacientes y fracaso terapéutico para el restante 40.51%. (Gráfico N° 9).



DISCUSIÓN



El parto se define como la expulsión del feto y la placenta, mediante contracciones uterinas efectivas y modificaciones cervicales que garanticen el paso del producto de la gestación hacia la vida extrauterina.

El trabajo de parto y parto constituyen un proceso fisiológico que la mayoría de las mujeres experimenta sin complicaciones, según Archi y Manog (25), el trabajo de parto es una secuencia de contracciones uterinas que tiene como finalidad el borramiento y dilatación del cérvix, sumados a esfuerzos voluntarios de pujos, que conducen a la expulsión de los productos de la concepción a través de la vagina.

Antes del inicio de trabajo de parto ocurren cambios fisiológicos que facilitan su adecuada evolución. Se considera que un embarazo a término debe rondar las 37 semanas de gestación debido a que las condiciones del producto son propicias para la vida extrauterina, así mismo la placenta en esta etapa empieza a caducar y el intercambio gaseoso entre Madre-Feto decae considerablemente conforme se acaba el embarazo.

Según la OMS toda expulsión del producto de la concepción que ocurre entre las 28 y 36 6/7 es considerado un parto prematuro, a su vez se considera el peso del producto entre los 1000 y 2,195 gramos. (1)

La Génesis del parto prematuro y en particular la amenaza de parto prematuro definida como la aparición de contracciones uterinas con membranas íntegras después de las 20 semanas de gestación y antes de las 37 semanas de embarazo que provoquen cambios en el borramiento y dilatación del cuello uterino es muy variado, entre las causas más estudiadas están las de tipo infeccioso, la presencia de un foco infeccioso en la madre origina la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación y dolor en particular las prostaglandinas, las prostaglandinas $E_2 \alpha$ y prostaglandinas F pueden originar concentraciones similares a las de Braxton Hicks que pueden aumentar la frecuencia de contracciones hasta cada 10 a 20 minutos, así como la intensidad de éstas provocando un círculo vicioso que genera dolor y mayor producción de prostaglandinas.



En la presente investigación se estudió un total de 205 casos diagnosticados como APP, ingresados al servicio de Ginecología del HEODRA, del cual se obtuvo una muestra de 158 casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se logró observar en esta investigación que los grupos de edad con mayor frecuencia de casos fueron las de 20 a 34 años y en segundo orden de frecuencia las mujeres de 15 a 19 años. Muchos autores como Alfaro y Cejudo (26) consideran como uno de los principales riesgos en embarazadas a edades tempranas.

En la presente investigación se determinó que las adolescentes de 15 a 19 años no constituyeron el grupo de frecuencia de casos, con lo cual dicho factor de riesgo para este estudio no tuvo gran impacto.

Por otro lado y de acuerdo a las características generales de las pacientes en estudio se observó que más de la mitad de estas presentaban su primer embarazo. Este dato puede ser relacionado como un factor de riesgo, según lo referido por los autores Alfaro y Cejudo (26) los cuales determina la paridad y gestación como factores de riesgo de gran relevancia para la patogenia de la APP.

Se correlacionó la paridad de las embarazadas según la edad, en el cual se observó la misma tendencia de mujeres adolescentes en que predominan las Primigestas y mujeres que avanzando la edad (20-34 años) predomina las Bigestas y Trigestas.

Según la definición de APP este debe presentarse sindromicamente a partir de las 20 1/7 y antes de las 30 semanas de gestación. Se pudo constatar que en este estudio presentaron como edad Gestacional por ultrasonido o fecha de última gestación entre 35-36 6/7, a pesar que por definición estas mujeres pueden categorizarse por clínica como diagnóstico de APP según los tratados de Ginecología de John y Diagnóstico Gineco-Obstétrico de Decherney (25), los embarazos a esta edad Gestacional con contracciones prematuras de Braxton Hicks, pueden en teoría culminar con un producto relativamente maduro y viable para el ambiente extrauterino, por otro lado alrededor de un 1/3 de mujeres en estudio se encontraron entre 30-34 semanas de gestación, como se mencionó antes mientras más



inmaduro el producto la posibilidad de supervivencia fuera del útero es menor, se determinó que los menores porcentajes de pacientes ingresadas por APP presentaron entre 20-29 semanas de gestación es de esperarse que si el tratamiento Tocolítico fracasara en este grupo de pacientes el suceso final sería la pérdida del producto.

En contraparte el grupo de mujeres con edades gestacionales cercanas a las 37 semanas con fracaso terapéutico a la tocólisis la posibilidad de supervivencia del neonato podría ser mayor siempre y cuando se utilicen de previo estrategias farmacológicas que mejoren la posibilidad, tales como maduración pulmonar a través del uso de corticoides.

Según la OMS y las normas de manejo ginecológico del Minsa-Nicaragua, el objetivo de la terapéutica Tocolítica es garantizar un embarazo a término con un producto viable y que pueda sobrevivir al medio extrauterino, por lo tanto las estrategias terapéuticas en la mayoría de protocolos incluyen el reposo, la hidratación, el uso de Tocolítico entre estos Nifedipina y maduración pulmonar con Glucocorticoides.

La OMS publica periódicamente formularios terapéuticos que sirven de guía para la prescripción y uso racional de medicamentos, dichos formularios determinan pasos que deben ser asumidos por los prescriptores tales como la definición del problema del paciente, la especificación de objetivos terapéuticos, la selección de estrategias terapéuticas basada en eficacia y seguridad de los medicamentos bajo esta perspectiva el formulario modelo de la OMS incluye desde el año 2002 como parte de los medicamentos usados para problemas obstétricos a los β -2 adrenérgicos, como el salbutamol y ritodrina, recomendándolos por el gran beneficio obtenido de su uso al administrar concomitantemente corticosteroides.

Otros medicamentos incluidos en dichos formularios el sulfato de magnesio, sin embargo aparecen bajo el rol de tratamiento de la eclampsia y la prevención de sus complicaciones. Grupos de fármacos como los bloqueadores de canales de calcio, Antagonista de Oxitocina, etc, no aparecen en la lista de medicamentos modelos de la OMS quizás porque el perfil de seguridad de estos, es considerado por los expertos como relativamente inseguros.



La FDA de EEUU aprueba el uso de agonistas β tipo ritodrina a partir de los resultados que reflejen los estudios de Barden en donde el principal hallazgo es la menor incidencia de efectos secundarios.

En Nicaragua el MINSA a través de la Normativa 011 “Las Normas y Protocolos para la Atención Prenatal, Parto y de Recién Nacido”, recomienda para los casos de APP, la utilización de Nifedipina.

La Nifedipina en particular forma parte del grupo de BCC el cual tiene demostrada su alta eficacia antihipertensiva y un efecto Tocolítico al emplearlo en mujeres con contracciones uterinas y producto inmaduro, la Nifedipina en particular al bloquear la entrada de canales de calcio en las células de miometrio, puede relajar toda la musculatura uterina y mostrar efectividad Tocolítica sumado a efectos vasodilatadores y disminución de la velocidad de conducción atroventricular.

A pesar de que en los protocolos del Minsa no se justifica su utilización como fármaco de primera línea, para el tratamiento de APP, está determinado que su eficacia alcanza más de 75 % de los casos, las 48 horas posteriores a su administración, esta característica los constituye como fármaco de primera elección porque permiten retardar el parto al menos por 2 días, tiempo suficiente para estimular la maduración pulmonar en casos en que la tocolisis no se haya podido alcanzar.

En el presente estudio, el 75% de casos recibió 10mg como dosis inicial de Nifedipina, la mayoría de los autores, incluidas las normas del Minsa, recomiendan administrar una dosis inicial de 10 mg por vía oral cada 20 minutos por una hora, obteniéndose así una tocolisis inmediata. Estas recomendaciones fueron acatadas en más del 70 % de casos en estudio a como se puede observar en los gráficos 5 y 6.

La efectividad de la tocolisis con Nifedipina dependerá de la dosis e intervalos correctos, cerca del 20 % de las pacientes recibieron Nifedipina a intervalos de 4 a 6 horas, después de la dosis inicial con dosis de 20 mg vía oral, estos casos probablemente fueron tratados (con dosis de ataque).



Ante el inconveniente inicio de trabajo de parto inmaduro, el empleo de 10 mg como dosis inicial tiene entre otros objetivos, la de garantizar una Tocolisis inmediata y disminuir la intensidad de reacciones adversas que depende de la dosis, a este respecto con dosis estándar de 10 mg se pueden prevenir efectos adversos maternos frecuentes como cefalea y mareos por vasodilatación, la hipotensión transitoria y la taquicardia refleja compensadora, es objetivo también evitar la disminución del flujo sanguíneo placentario fetal que origina hipoxia fetal y sufrimiento del feto.

En este estudio se pudo concluir que se cumplieron las dosis e intervalos de dosis de Nifedipina, según lo estipulado por las normas del Minsa.

El objetivo fundamental de la terapéutica Tocolítica es retrasar la expulsión del producto para que este pueda ser viable de una vida extrauterina, el éxito terapéutico se mide a través del control de la APP, entendiéndose este como la inhibición eficaz de contracción uterina. Prácticamente el 60% de las pacientes en estudio fueron egresadas como APP controlado, el restante no pudo controlarse dicho efecto, probablemente por la presencia de otras patologías reportadas como Comorbilidad, las potenciales interacciones farmacológicas, con el tratamiento instaurado que pudieron influir en el tiempo de estancia intrahospitalaria

En relación a la medicación empleada en las pacientes en estudio se logró observar que la mayor frecuencia de uso del medicamento diferentes a los Tocolíticos fueron los Antibióticos (Ceftriaxona, Ampicilina, Amoxicilina, etc), ninguno de los cuales, pueden antagonizar el efecto de la Nifedipina, sin embargo llamó la atención, la aplicación de una Quinolona en una paciente (Levofloxacina), la cual no afecta la Tocolisis, sin embargo su uso durante el embarazo es restringido por la afectación en el desarrollo óseo del feto, otros medicamentos utilizados fueron la Dexametasona y el Clotrimazol solos o combinados, la justificación de uso se relaciona con las patologías más frecuentes reportadas como Comorbilidad (IVU, Cervicovaginitis y Leucorrea).

Se puede concluir que el uso de fármaco no Tocolítico en estas pacientes, no influyó directamente en el éxito o fracaso de la Tocolisis pero se puede decir que aportaron



beneficios para los casos de APP: eliminación de las infecciones que probablemente originaron las contracciones uterinas, la maduración pulmonar fetal con corticoides que garantiza en casos de fallos de la tocolisis la viabilidad y supervivencia del recién nacido prematuro.

De 158 mujeres incluidas en nuestro estudio 64 (40.5%) presentaron diagnóstico de APP no controlado, esto significa que el objetivo Tocolítico no se logró alcanzar, dando como resultado nacimientos prematuros, la mitad de estos casos correspondieron a mujeres que presentaban Edad Gestacional (EG) entre las 35-36 6/7, por lo que es de esperarse que la viabilidad y supervivencia de los neonatos aunque no pudo ser la optima, pudo considerarse como adecuada. Cabe destacar que estos casos (32) presentaron como posible origen de las contracciones uterinas prematuras como consecuente APP, la leucorrea, Cervicovaginitis y Candidiasis.

Otro grupo importante de pacientes categorizadas como APP no controladas, fueron las que presentaron diagnósticos de Caries Dentales, éstas (15) presentaban entre las 35-36 6/7 SG al momento del ingreso, tanto este grupo como el anterior según estudios de la etiopatogenia de la APP, se puede correlacionar con las Caries y con la génesis del Parto Prematuro.

El total de 47 pacientes antes descritas estuvieron como máximo 72 horas de estancia hospitalaria, lo cual refleja que ocurrió el nacimiento prematuro de los productos y estos, no presentaron complicaciones, para ser dados de alta junto con la madre.

Otro grupo de pacientes con APP no controlada presentaron como Comorbilidad la combinación de Infecciones genitales urinarias y dentales a estas pacientes también culminaron con la expulsión del producto, y según su estancia hospitalaria no fue mayor de 72 horas, la Edad Gestacional de ellas (35 semanas a más) probablemente no afectó la vitalidad del neonato.



Nueve casos de pacientes presentaron como parte de su diagnóstico (además de APP) Anemia, las características de este grupo es similar a los grupos antes mencionados: mayores de 35 semanas de gestación, aplicación de corticoides para maduración fetal y estancia hospitalaria no mayor de 72 horas.

En conclusión se puede afirmar que, aunque en el expediente clínico conste como diagnóstico de alta APP no controlada, se obtuvo un éxito relativo ya que no se reportaron casos de mortalidad Materna, ni Fetal, la estancia hospitalaria (menor de 72 horas) no indican complicaciones del neonato ni de la madre.

Estos datos en general pueden considerarse como una alta efectividad de Nifedipina como Tocolítico en las embarazadas atendidas durante el periodo de estudio.



CONCLUSIONES



De acuerdo a los objetivos planteados en este estudio se puede concluir lo siguiente:

- ✓ Las mujeres con diagnóstico de APP incluidas en esta investigación fueron clasificadas por grupo de edad, en las cuales predominan las pacientes entre 20 a 34 años, Primigestas y en su mayoría entre las 35 – 36 semanas 6/7 de gestación.
- ✓ En relación a la Comorbilidad reportada en los expedientes clínicos de las pacientes se pudo constatar que las patologías más frecuentes además de la APP fueron las IVU y la Cervicovaginitis el 10.7% de las pacientes no presentaron ninguna patología aparte de APP.
- ✓ En este estudio la Nifedipina fue empleada a dosis de 10mg (75.32%) y 20 mg (16.46%), la mayoría de las pacientes presentaron una estancia hospitalaria de no mayor de 72 horas.
- ✓ El éxito Tocolítico con Nifedipina para este estudio fue del 59.49%, el restante pudo considerarse como un éxito relativo, ya que estas mujeres recibieron terapia para maduración pulmonar fetal, y en sus expedientes no se reportaron complicaciones al nacer el producto.



RECOMENDACIONES



Según los datos obtenidos en este estudio se puede efectuar las siguientes recomendaciones:

-Para la Institución Sanitaria:

Incluir en los expedientes clínicos la historia farmacológica en donde se obtengan datos respecto a medicaciones previas o automedicación con el fin de detectar potenciales interacciones que influyan en el éxito o fracaso de la terapia intrahospitalaria.

-Para Institución Educativa:

Incentivar la investigación sobre la terapéutica farmacológica valorando la efectividad de métodos que están incluidos en las normas del Minsa.

-A los Investigadores:

Incluir en futuros estudios, aspectos de seguridad de una estrategia farmacológica con la finalidad de no solo evaluar los efectos beneficiosos sino también los potenciales eventos adversos y su prevención.



BIBLIOGRAFÍA



1. Organización mundial de la salud OMS. <http://www.OMS.org.ni/>.
2. MINSA-Nicaragua., Boletín Epidemiológico. No. 34 (2003). *Situación de la Mortalidad Perinatal de Nicaragua*. <http://www.minsanicaragua.org.ni/>.
3. SCHWHRCZ, R., F., DUVERGES, C., *Obstetricia*. 6ta Ed.
4. *Protocolo de tratamiento de la amenaza de parto prematuro del hospital universitario Son Dureta (2008)*, basadas en evidencias.
5. Alonso López, A., Rosales Ortiz, S., Jiménez Solís, G., (2008). *Guía de Práctica Clínica*, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C.
6. Goorlidenberg, R., L., *The Management of preterm Labor-obstet-Ginecol*, (2003) *Manejo del parto Pretérmino, Novedades de CLAP*.
7. Cabezas Elizondo, S., (2002). *Parto Pretérmino: Factores de riesgo y mortalidad neonatal*.
8. Información de Latino América y Caribe, (2005). *Medicina Práctica Materno, feto neonatal*. <http://www.nacerlatinoamerica.org/> .
9. Marín,L.,C., *Principales factores maternos, fetales asociados a la Mortalidad del recién nacido Pretérmino inducidos en el Hospital Bertha Calderón*. (2005). UNAN - Managua.
10. Montenegro, M.,(2010). *Factores de riesgo de muerte perinatal en el HEODRA, durante el 2008 y 2009*.
11. Pagés, G., Martell, A., *Obstetricia Moderna. Trabajo de parto Pretérmino*.
12. Cifuentes, J., Ventura, P., & Junca, T., (2005). *Pediatría-Neonatología: Recién nacido, concepto, riesgo y clasificación*.
13. Tawil, Y., *Ginecología- 2000 Monoterapia con Nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial inducida por el embarazo en el puerperio*. Cap. 9.
14. Salazar Quirós, A., Sáenz Campos, Desirée., (2005) *Guías de Práctica Clínica para el Primer y Segundo Nivel de Atención, tratamiento y prevención de parto Pretérmino*. Criterios Técnicos y Recomendaciones Basadas en Evidencia <http://www.ccss.sa.cr/>.
15. La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra (2006): Organización Mundial de la Salud. *Tocolíticos para el trabajo de parto prematuro: Comentario de la BSR* <http://www.OMS.com/BSR/tocolisis...>



16. Wikipedia, la enciclopedia libre.mht/ Tocolítico/partoprematuro.
<http://www.Wikipedia.com/>.
17. Santiago, C., (2005) *Guía Clínica Prevención Del Parto Prematuro* Minsal, (1ra Ed).
18. Hearne, A.E., & Nagey, D.A., (2000).Clínicas de investigación en obstetricia y ginecología *Agentes terapéuticos en el trabajo de parto Pretérmino: Tocolíticos*. 4: 733-734.
19. Ochoay, G., Romero., D (2007). *Guía para la atención de pacientes con síntomas de amenaza de parto Pretérmino*.
20. *Diccionario de Reacciones Adversas de la OMS* (WHO Adverse Reaction Dictionary). <http://www.OMS.org.ni/>.
21. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos- *La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*, 2004. <http://www.OMS.org.ni/>.
22. Mabel Valsecia., (2005). *Farmacovigilancia y mecanismos de reacciones adversas a medicamentos*.
23. Enciclopedia libre Vademecum., [.http://www.vademecum.es/principios-activos-Tocoliticos](http://www.vademecum.es/principios-activos-Tocoliticos).
24. Federación de Obstetricia y Ginecología. <http://www.FIGO.com/partopretermino-Tocoliticos>.
25. Decherney., N., *Diagnóstico y Tratamiento Ginecológico* (8va. Edición), Capítulo 25 página 521.
26. Alfaro y Cejudo., *Complicaciones Médicas en el Embarazo*, (2da edición). Capítulo 1 y 3.
27. WHO, Model Formulary 2002 (World Health Organitation).
28. Panel de consenso. *Segundo consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos*, *Ars, Fharmaceutical* , 2002; 43 (3-4): 175-184.
29. Machuca M, Onate MB, Faus MJ. Problemas Relacionados con Medicamentos: PRM y riesgos de PRM. *Seguim Farmacoter*; 2003: 1(3): 139-140.



ANEXOS



Anexo N°1

GLOSARIO DE TÉRMINOS.

- **APP:** Amenaza de Parto Pretérmino.
- **APA:** American Psychological Association.
- **BCC:** Bloqueadores de los canales de Calcio.
- **BPN:** Bajo Peso al Nacer.
- **DBP:** Displasia Broncopulmonar.
- **DMG:** Diabetes Mellitus Gestacional.
- **DN:** Depresión Neonatal.
- **ECN:** Enterocolitis Necrotizante.
- **EG:** Edad Gestacional.
- **EUM:** Estudios de Utilización de Medicamentos.
- **FDA:** Food and Drug Administration de EEUU.
- **FIGO:** Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología.
- **HIC:** Hemorragia Intracraneana.
- **HIV:** Hemorragia Intraventricular.
- **ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- **MINSA:** Ministerio de Salud.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PP:** Parto Pretérmino.
- **RAM:** Reacciones adversas a medicamentos.
- **RN:** Recién nacido.
- **RPM:** Ruptura Prematura de Membrana.
- **SDR:** Síndrome de Dificultad Respiratoria.
- **SG:** Semanas de gestación.
- **SHG:** Síndrome Hipertensivo Gestacional.
- **TPP:** Trabajo de Parto Pretérmino.
- **UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.



Anexo N° 2

Ficha Recolectora de Información

Evaluación de Efectividad de Nifedipina como Tratamiento Tocolítico, utilizado en embarazadas con APP, atendida en el HEODRA –León, del año 2010.

Fecha: ___/___/___ No. Expediente: _____ N° Ficha: _____

1. Características maternas.

Edad:

- a) > 15 años c) 20 – 34 años
b) 15 – 19 años d) < 35 años

2. Eventos relacionados al Embarazo:

Gestas.

- a) Primigesta c) Trigesta
b) Bigesta d) Multigesta

Semanas de Gestación al momento del ingreso.

- a) 20 a 24 sg. c) 30 a 34 sg.
b) 25 a 29 sg d) 35 a 36 6/7 sg.

Patologías maternas asociadas.

- a) Infección de vías Urinarias. e) Diabetes Gestacional.
b) Cervico-vaginitis. f) Placenta Previa.
c) Síndrome Hipertensivo Gestacional (SHG). g) Ninguna.
d) Ruptura prematura de membranas. h)Otros. _____



3. Manejo Terapéutico Materno:

Medicación empleada.

- | | |
|---|--|
| a) Sulfato de Magnesio. <input type="checkbox"/> | d) Antagonistas de Oxitocina. <input type="checkbox"/>
(Atosiban) |
| b) Betamiméticos ó Agonistas B-adrenérgicos. (Ritodrine) <input type="checkbox"/> | e) Antibióticos. _____ <input type="checkbox"/> |
| c) Inhibidores de síntesis de Prostaglandinas. (Indometacina) <input type="checkbox"/> | f) Otros. _____ <input type="checkbox"/> |

Dosis inicial de Nifedipina administrada.

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| a) 5 mg. <input type="checkbox"/> | c) 20 mg. <input type="checkbox"/> |
| b) 10 mg. <input type="checkbox"/> | d) 30 mg. <input type="checkbox"/> |

Intervalo de Dosis inicial.

- | | |
|---|---|
| a) Cada 15 minutos durante 1 hora. <input type="checkbox"/> | c) Cada 4-6 horas después, de la dosis inicial . <input type="checkbox"/> |
| b) Cada 20 minutos durante 1 hora. <input type="checkbox"/> | d) más de 6 horas después, de la dosis inicial . <input type="checkbox"/> |

Dosis de Mantenimiento: _____

Duración de Dosis.

- | | | |
|---|--|---|
| a) > 24 horas. <input type="checkbox"/> | b) 48-72 horas. <input type="checkbox"/> | c) < 72 horas. <input type="checkbox"/> |
|---|--|---|

4. Tiempo de ingreso.

Días de estancia intrahospitalaria

- | | |
|--|---|
| a) > ó = 72 horas <input type="checkbox"/> | c) 1 a 2 semanas <input type="checkbox"/> |
| b) 4 a 7 días <input type="checkbox"/> | d) < 2 semanas <input type="checkbox"/> |

5. Diagnóstico de Alta:

- | | |
|--|---|
| a) APP Controlado <input type="checkbox"/> | b) APP no Controlado <input type="checkbox"/> |
|--|---|



Anexo N° 3

Fichas Farmacológicas.

BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO.

➤ **Nifedipina.**

Presentación: cápsulas y comprimidos de 10, 20, 30 mg.

Administración: vía oral y sublingual.

Mecanismo de acción: inhibe la entrada de calcio en la célula muscular lisa.

Farmacocinética: Es rápidamente absorbida por tracto gastrointestinal alcanzando niveles detectables en sangre a los 5 minutos de la administración sublingual y a los 20 minutos de la administración oral (la concentración plasmática es máxima al cabo de 1 hora), con una biodisponibilidad del 30 - 70% debido a un efecto del primer paso. Se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%. Vida media de 1.3 horas. La administración con alimentos retrasa pero no reduce la absorción. Atraviesa rápidamente la placenta y la concentración en suero materno y en el feto son comparables. Se metaboliza en el hígado y se excreta por riñón y heces.

Eficacia: Tiene una eficacia de 48 -72 horas del 77.9% al 88.46% según varios estudios. Los calcio-antagonistas se han considerado incluso el tratamiento de elección por delante de otros agentes tocolíticos, Retarda el parto de 2 - 3 días.

Tocolisis: - *Inicio:* una de las 3 pautas:

- 10 mg cada 15 o 20 minutos durante una hora según contracciones.
- 20 mg cada 15 o 20 minutos.
- 30 mg

-*Mantenimiento:* 20 mg/4-6 ó 8 horas durante 2 días de acuerdo a evolución de las contracciones uterinas.

Efectos secundarios maternos: Ocurren como resultado de los efectos vasodilatadores y pueden ser severos en el 2-5 % de las pacientes: hipotensión transitoria, náuseas, vértigo, debilidad, vómitos, cefalea, enrojecimiento de cara, cuello y parte superior del tórax, dermatitis, urticaria y prurito.

Efectos secundarios fetales: Estudios evaluando los efectos fetales de la Nifedipina son limitados. se ha publicado disminución del flujo útero placentario e bradicardia con hipoxia.

Contraindicaciones:

- hipotensión materna (tensión arterial < 90/50); Cardiopatías (estenosis aórtica, fallo cardiaco congestivo); estenosis aórtica, alergia conocida al fármaco.
- Evitar el uso concomitante con sulfato de magnesio y usar con precaución en nefrópatas

Interacciones:

Pueden aumentar los niveles de digoxina y fenobarbital. La administración con otros fármacos hipotensores pueden ocasionar efectos hemodinámicas aditivos. La cimetidina y en menor grado la ranitidina aumentan la biodisponibilidad de nifedipina, debido al efecto inhibitorio sobre el citocromo P-450. Las bebidas alcohólicas pueden aumentar la absorción de nifedipina provocando hipotensión.



➤ SULFATO DE MAGNESIO.

Presentación: Ampollas de 1 g en 10 cc. ó 2g en 10 cc.

Administración: IV ó I.M.

Mecanismo de acción:

El mecanismo mediante el cual el sulfato de magnesio inhibe la contracción uterina se desconoce, pero parece estar relacionado con actividad calcio antagonista. Se ha visto que concentraciones elevadas de magnesio afectan la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y disminuyen la sensibilidad a esta en la placa motora terminal. Además, se ha sugerido una competición antagonista con el calcio, disminuyendo las concentraciones intracelulares del calcio necesarias para la interacción actina-miosina. El ión magnesio tiene acción sobre el miometrio en donde causa relajación mediante estimulación de los receptores b-2 adrenérgicos y AMP cíclico.

Farmacocinética:

El sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa desarrolla su acción casi en forma inmediata. El magnesio no es metabolizado y su excreción se realiza mediante filtración glomerular.

Eficacia: Sulfato de magnesio evita el parto durante 24 – 48 horas. Eficacia similar a ritodrina.

Tocolisis:

Inicio: Disolver 5 ampollas de sulfato de magnesio al 20% en 500 cm³ en solución salina normal, conteniendo 2 g cada 100 cm³ de la solución. Se pasan 4 g a 6. g como dosis inicial iv, durante 20 minutos y después de 2 a 4 g/h. Se puede incrementar la dosis a razón de 1 g/hora cada 30 minutos, hasta abolir las contracciones. La dosis máxima es de 4 a 5 g/hora.

Mantenimiento: Una vez controlada la actividad uterina como mínimo durante una hora, se debe disminuir lentamente la dosis a razón de 1 g/hora cada 30 minutos, hasta llegar a la dosis eficaz mínima posible, manteniendo la aplicación durante 12 a 24 horas.

Es necesario mantener una concentración sérica de 5-7.5 mg/dl para inhibir la actividad miometrial. En dosis tolerables y no tóxicas parece que no ejerce un efecto directo sobre la contractilidad uterina. El efecto tóxico de altos niveles de magnesio puede revertir rápidamente con la infusión de 1 g de gluconato cálcico (antídoto).

Efectos secundarios maternos:

Rubor, letargo, cefalea, debilidad muscular, boca seca, edema pulmonar, paro cardiaco, emesis, disnea.

Efectos secundarios fetales: Disminución en la variabilidad de la fetocardia, Letargo, hipotonía, depresión respiratoria, Desmineralización con el uso prolongado, en 50% de lactantes cuyas madres se trataron con magnesio durante siete días.

Contraindicaciones: Hipocalcemia, Miastenia grave, Insuficiencia renal, Bloqueo cardiaco.

Interacciones:

Debe evitarse el uso concomitante de Sulfato de Magnesio y Nifedipina, por el riesgo de hipotensión profunda materna y además no se ha demostrado mayor eficacia por la combinación de ambos frente a uno solo. El uso concomitante de Sulfato de Magnesio y Nifedipina puede causar falla respiratoria, pseudo-obstrucción de colon y edema vulvar severo.



INHIBIDORES DE LA SINTETASA DE PROSTAGLANDINAS.

➤ Indometacina.

Las prostaglandinas crean las condiciones favorables para la activación y estimulación del parto y son componentes clave en el proceso del parto, tanto a término como pretérmino. Los fármacos antiprostaglandínicos pueden ser útiles en la prevención del parto prematuro ya que inhiben la sintetasa de las prostaglandinas y disminuyen la producción de estas sustancias.

Presentación: Indometacina. Cápsulas por 25 y 50 mg, Retard por 75 mg, supositorios por 100 mg e inyectable 25 mg /ml.

Administración: Oral, Rectal, IV.

Mecanismo de acción:

Inhibidor de las prostaglandinas, Actúa como los demás antiinflamatorios no esteroideos (AINES), inhibiendo la enzima ciclooxigenasa, responsable de la formación de prostaglandinas (PG) a partir del ácido araquidónico. EL efecto es más intenso sobre la COX-1 que sobre la COX-2, lo que explica sus efectos secundarios.

Farmacocinética:

La indometacina se absorbe de manera rápida (tmáx = 2 horas) y casi completa (90% en 4 horas) por vía oral, y se une en un 90% a las proteínas del plasma sanguíneo. Presenta un importante fenómeno de recirculación enterohepática, lo que explica la variabilidad de su vida media plasmática (1-6 horas).

Por vía rectal la absorción es igualmente rápida, pero se evita el primer paso hepático y la concentración máxima alcanzada es inferior, por lo que algunas de sus reacciones adversas(dolor de cabeza, mareo, vómitos o diarrea) pueden desaparecer al emplear esta vía.

El 10-20% se elimina sin metabolizar por secreción tubular activa, secreción que puede ser inhibida por probenecid.

Eficacia:

Los estudios han demostrado que es efectiva para reducir la incidencia del parto dentro de las primeras 48 hs y hasta los 10 días de iniciado el tratamiento. También demostró su efectividad para prolongar el embarazo hacia las 37 semanas y en lograr menor prevalencia de recién nacidos con peso menor a 2500 grs .

Tocolisis:

Dosis de inicio: indometacina 100 mg rectal c/24 hs

Mantenimiento: 25 mg oral c/4-6 hs por tres días, ó 50 mg vía oral, que pueden repetirse en 1 hora, si no hay disminución en la frecuencia de las contracciones.



Efectos secundarios maternos:

Náuseas leves y epigastralgia, Prolongación del tiempo de hemorragia con tratamientos por más de 48 horas, Alteración en la función renal, Edema pulmonar, Exacerbaciones de hipertensión en preeclampsia al parecer por inhibición de la prostaciclina.

Efectos secundarios fetales:

- Puede inducir alteración en la función de neutrófilos y plaquetas, y alteración en la hemodinamia de arterias mesentéricas, cerebrales y renales, produciendo sepsis, hemorragia intracraneal, alteración renal y enterocolitis necrotizante, se relaciona, además, con hiperbilirrubinemia neonatal.
- Constricción del conducto arterioso, Posterior al cierre prematuro del ductus, que se resuelve con la suspensión de la droga, se ha observado mayor incidencia de ductus arterioso persistente, por disminución de la capacidad del ductus para contraerse de manera activa en respuesta al oxígeno que respira el neonato.
- Produce oligoamnios al aumentar la respiración y deglución fetal y por disminución en la producción de orina fetal, por estimulación de la ADH.

Contraindicaciones:

Alteración renal o hepática, Úlcera gastroduodenal o hemorragia digestiva, Trastornos de coagulación o trombocitopenia, Asma sensible a AINES, Oligoamnios, Edad gestacional >32 semanas, Enfermedad coronaria y HTA mal controlada.

- Fetales: corioamnionitis, oligoamnios, cardiopatías dependientes del ductus y transfusión fetofetal. Sospecha de anomalía renal fetal.

Interacciones:

Aumento de la concentración plasmática con: Digoxina, Aminoglicósidos

Con Quinolonas Aumenta el riesgo de convulsiones.

Con Antihipertensivos Antagoniza el efecto antihipertensivo.

Con los diuréticos Aumenta el riesgo de neurotoxicidad y Disminuye el efecto diurético.

Con anticoagulante Aumenta el efecto.(Interacción teórica)

Con Antidiabéticos orales Disminuye el metabolismo de las sulfonilureas.(Interacción teórica)

Con Fenitoína Aumento de la concentración plasmática.(Interacción teórica)

Reduce hipotensión de: β -bloqueantes, diuréticos tiazídicos, furosemida, captopril.

Niveles plasmáticos disminuidos por: AAS.



ANTAGONISTAS DE OXITOCINA.

➤ Atosiban.

La reciente introducción del antagonista de la Oxitocina, Atosiban, representa una nueva generación de tocolíticos que están asociados con perfiles de seguridad más favorables.

El Atosiban es un inhibidor o antagonista selectivo de los receptores de oxitocina en la decidua y en el miometrio. Se encuentra aún en estudios de fase III Su eficacia es similar a la de los betamiméticos, pero su uso tiene dos ventajas fundamentales. La primera de ellas es que la frecuencia de aparición de efectos secundarios, incluso leves, es muy baja, unas diez veces menos frecuente que con el empleo de betamiméticos. Y la segunda es la sencillez de utilización, dado que se administra siguiendo un régimen de dosificación fijo. La clave principal en el desarrollo del Atosiban para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es su especificidad uterina.

La FDA negó la aprobación de este fármaco para detener el trabajo de parto debido a las preocupaciones con respecto a eficacia e inocuidad para el feto y el neonato.

Presentación: Cada 1 mL de solución inyectable contiene 7,5 mg de atosiban como base libre, en forma de acetato de atosiban.

Administración: IV

Mecanismo de acción:

Compete con la oxitocina al ligarse a sus receptores en miometrio, decidua y membranas fetales. Inhibiendo a su vez la liberación de prostaglandinas en estos sitios. Por su semejanza estructural con la vasopresina, tiene leve actividad antidiurética.

Farmacocinética:

Distribución: En mujeres con parto prematuro tratadas por infusión (300 mcg/min durante 6 a 12 horas), las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en una hora a partir del comienzo de la infusión. La unión de atosiban es 46 al 48% en mujeres embarazadas. Atosiban no se distribuye a los eritrocitos, atraviesa la barrera placentaria.

Se encuentra en pequeñas cantidades en la orina; su concentración urinaria es aproximadamente 50 veces menor que la del metabolito M1. Se desconoce la proporción de atosiban que se elimina en las heces. El metabolito principal, M1, es aparentemente tan potente como el profármaco para inhibir las contracciones uterinas inducidas por la oxitocina in vitro. El metabolito M 1 se excreta en la leche materna.

Eficacia: Eficacia comparable al Ritodrina para inhibir la amenaza de parto prematuro.

Tocolisis: Se administra por vía intravenosa.



Dosis inicial:

Paso 1 : inyección iv en bolo único iv (6.75 mg/ml) durante 1 min.

Paso 2: infusión iv de carga a dosis alta. infusión de 300 µg/min durante 3 h (2 viales de 5 ml diluidos en 100 ml). Velocidad de infusión 24 ml/h =300µg/min.

Dosis de mantenimiento:

Paso 3: infusión iv de mantenimiento a dosis baja. 100 µg/min durante 18h (máximo 45h). (2 viales de 5 ml diluidos en 100 ml), velocidad de infusión de 8ml/h=100 µg/min.

Efectos secundarios maternos:

Náuseas, vómito, cefalea, dolor retroesternal, dolor torácico, y artralgias, taquicardia y edema pulmonar.

Efectos secundarios fetales:

Hay un mínimo transporte placentario, pero hasta ahora no se ha observado efecto en gases del cordón umbilical o antidiurético en el recién nacido

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Atosiban Precauciones en caso de arritmia, hipertensión moderada-grave, insuficiencia hepática o renal

Interacciones:

Según se evidencia por las investigaciones in vitro que demuestran que atosigan no es sustrato para el sistema del citocromo P450 y no inhibe las enzimas que metabolizan el fármaco, es poco probable que atosigan se relacione con las interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

En voluntarias sanas se efectuaron estudios de interacción con betametasona y labetalol. No se observó interacción clínica relevante entre atosiban y betametasona.



BETAMIMÉTICOS O AGONISTAS B-ADRENÉRGICOS.

➤ Ritodrina.

Presentación: Tabletas de 10 mg o inyecciones de 10 y 15 mg

Administración: IV, VO.

Mecanismo de acción:

Se ligan a los receptores B-2 adrenérgicos en el músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y hacen que aumente el nivel de AMPc, disminuyendo el calcio libre y fosforila la cinasa de cadena ligera de miosina, inhibiendo así la contracción muscular.

Farmacocinética:

Tiene una Unión proteica: 56% y Vida media: 2-3 horas, Metabolismo Hepático, Se excretan sin alteraciones por la orina o después de haber sido conjugadas en el hígado hasta dar formas inactivas.

Eficacia: Puede disminuir casi hasta la mitad el riesgo de parto en 48 horas.

Tocolisis:

Inicio: La dosis recomendada es de 50 µg/min en solución de dextrosa al 5% incrementando cada 20 minutos (se suspende ante la aparición de efectos secundarios no aceptables) hasta que se obtiene la quiescencia uterina, con una infusión máxima de 350 µg/min.

Mantenimiento: Una vez que las contracciones han sido inhibidas, la infusión es mantenida por 60 minutos y luego comienza la disminución a razón de 50 µg cada 30 minutos hasta que se obtiene el nivel más bajo (50 µg/min). La infusión es mantenida por 12 hs repitiéndose el proceso si reaparecieran las contracciones. Cerca de 30 min. antes de finalizar la infusión IV de ritodrina deberá iniciarse tratamiento de mantenimiento por vía oral a dosis de 10 mg PO c/6 hs por un máximo de tres días. Dosis máxima de 120 mg/d.

Efectos secundarios maternos:

- Arritmias cardíacas, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipotensión, taquicardia.
- Hiperglucemia metabólica, hiperinsulinemia, hipopotasemia, antidiuresis, alteración de la función tiroidea.
- Temblor fisiológico, palpitaciones, nerviosismo, náuseas/vómitos, fiebre, alucinaciones.

Efectos secundarios fetales:

- Taquicardia fetal, hiperinsulinemia, hiperglucemia, hipertrofia miocárdica y del tabique, isquemia miocárdica.
- Taquicardia neonatal, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hipotensión, hemorragia intraventricular.

Contraindicaciones: Cardiopatía, Diabetes mal controlada: riesgo de hiperglicemia y cetoacidosis, Preeclampsia-eclampsia severa, Hipertiroidismo, Hemorragia preparto, Preeclampsia grave o eclampsia y/o hipertensión arterial, Hipertiroidismo, Anemia severa, Uso de digitálicos, Glaucoma.

Interacciones: Potencia efecto hipotensor con: anestésicos en cirugía, Aumenta riesgo de edema pulmonar con: bloqueantes adrenérgicos, IMAO, antidepresivos tricíclicos y corticoides, Produce depleción de K con: diuréticos.





