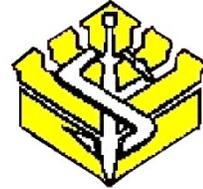


COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS  
ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO FEBRERO – JULIO  
2018

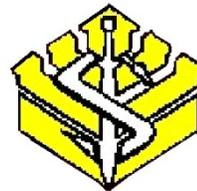


UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
POSTGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR ANGEL LARRALDE

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS  
ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

AUTOR: Dra. Aura Beatriz Martínez Pulido

Octubre, 2018



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
POSTGRADO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR ANGEL LARRALDE

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS  
ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

AUTOR: Dra. Aura Beatriz Martínez Pulido

TUTOR: Dra. Osmarys Mena

ASESOR METODOLOGICO: Lic. Amilcar Pérez

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Octubre, 2018

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS  
ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO

Autor: Aura Beatriz Martínez Pulido

Trabajo Especial de Grado presentado como requisito para optar al grado de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

APROBADO

---

Dra. Osmarys Mena

Tutor

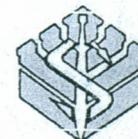
---

Dr. Gonzalo Medina

Jurado Principal



Valencia – Venezuela



Dirección de Asuntos Estudiantiles  
Sede Carabobo

### ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

### COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Presentado para optar al grado de **Especialista en Obstetricia y Ginecología** por el (la) aspirante:

**MARTINEZ P., AURA B.**  
C.I. V – 12604265

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Osmarys Mena C.I. 12774552, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **15/11/2018**

**Prof. Osmarys Mena** (Pdte)

C.I. 12774552

Fecha 15/11/18

**Prof. Gonzalo Medina**

C.I. 4838907

Fecha 15-11-18



**Prof. José Landaeta**

C.I. 7.119.668

Fecha 15/11/2018.

TG:

## ÍNDICE GENERAL

	<b>pp</b>
Índice de Tablas.....	vii
Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
Introducción.....	10
Metodología .....	20
Presentación y Análisis de los Resultados .....	27
Discusión.....	31
Conclusiones.....	34
Recomendaciones.....	36
Referencias Bibliográficas.....	44
Anexos.....	47

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1	
Caracterización de la muestra de estudio.....	37
Tabla 2	
Analizar el tiempo de inicio de la actividad tocolítica.....	38
Tabla 3	
Comparación del efecto sobre la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones uterinas.....	39
Tabla 4	
Comparación del efecto sobre la dilatación cervical .....	40
Tabla 5	
Comparación de la dosis óptima del fármaco recibido.....	41
Tabla 6	
Análisis de la duración total sobre el efecto tocolítico.....	42
Tabla 7	
Comparación de la frecuencia de efectos colaterales agudos según los grupos en estudio .....	43

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD TOCOLITICA DE LA NIFEDIPINA VS  
ISOXUPRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETERMINO  
FEBRERO – JULIO 2018

Autor: Dra. Aura B. Martínez P.

Año: 2018

**RESUMEN**

**Objetivo General:** Comparar la efectividad tocolítica de la nifedipina vs isoxuprina, en la inhibición de las contracciones uterinas, en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

**Metodología:** Se trata de un estudio de tipo observacional – descriptivo de nivel comparativo; el diseño adoptado es el no experimental, transversal y prospectivo. La muestra, es de tipo no probabilística de voluntarios conformada por 24 gestantes que cumplieron los criterios de inclusión. Para la recolección de los datos se utilizó la técnica de la observación directa y como instrumento se utilizó una ficha de registro. Los resultados se presentaron tablas de asociación y de medianas.

**Resultados:** La mediana de inicio de la actividad tocolítica fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). La mediana de duración de las contracciones fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). La mediana del tiempo en el cual disminuyeron las contracciones fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la dosis recibida según fármaco en estudio ( $X^2=2,76$ ; 1 gl;  $P=0,0491 > 0,05$ ). La mediana de duración total del efecto tocolítico fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió nifedipina que en aquellas que recibieron Isoxuprina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). El efecto colateral más frecuente fue la hipotensión con un 66,67%, siendo más frecuente entre las embarazadas que recibieron nifedipina (9/12); el segundo efecto más frecuente fue la taquicardia (54,17%= 13 casos), predominando entre las embarazadas que recibieron isoxuprina (11/12). Sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el fármaco recibido y la presencia de taquicardia ( $X^2=10,74$ ; 1 gl;  $P=0,0003 < 0,05$ )

**Conclusión:** la actividad tocolítica de la nifedipina es más rápida, eficaz y segura que la isoxuprina, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, con una incidencia de efectos colaterales maternos y de esta manera poder garantizar llevar la duración del embarazo lo más cercano al término; logrando un mejor bienestar en el binomio madre – hijo. **Palabras Clave:** amenaza de parto pre término, actividad tocolítica, isoxuprina, nifedipina.

# COMPARISON OF THE TOCOLYTIC EFFECTIVENESS OF NIFEDIPINE VS ISOXUPRINE IN THE THREAT OF PRETERM BIRTH FEBRUARY - JULY 2018

Author: Dra. Aura Beatriz Martínez Pulido

Year: 2018

## ABSTRACT

**General Objective:** To compare the tocolytic effectiveness of nifedipine vs isoxuprine in the inhibition of uterine contractions in patients with threatened preterm delivery. **Methodology:** This is an observational - descriptive study of a comparative level; The adopted design is the non-experimental, transversal and prospective one. The sample is a non-probabilistic type of volunteers consisting of 24 pregnant women who met the inclusion criteria. The technique of direct observation was used to collect the data and a registration form was used as an instrument. The results presented association and medians tables.

**Results:** The median onset of tocolytic activity was higher in the group of pregnant women who received Isoxuprine than in those who received Nifedipine, this difference being statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median duration of contractions was higher in the group of pregnant women who received Isoxuprine than in those who received Nifedipine, this difference being statistically significant ( $P < 0.05$ ). The median time in which contractions decreased was higher in the group of pregnant women who received Isoxuprine than in those who received Nifedipine, this difference being statistically significant ( $P < 0.05$ ). A statistically significant association was found between the dose received according to study drug ( $X^2 = 2.76, 1 \text{ gl}, P = 0.0491 > 0.05$ ). The median total duration of the tocolytic effect was higher in the group of pregnant women who received nifedipine than in those who received Isoxuprine, this difference being statistically significant ( $P < 0.05$ ). The most frequent side effect was hypotension with 66.67%, being more frequent among pregnant women who received nifedipine (9/12); the second most frequent effect was tachycardia (54.17% = 13 cases), predominantly among pregnant women who received isoxuprine (11/12). Only a statistically significant association was found between the drug received and the presence of tachycardia ( $X^2 = 10.74, 1 \text{ gl}, P = 0.0003 < 0.05$ ).

**Conclusion:** the tocolytic activity of nifedipine is faster, more effective and safer than isoxuprine, in the treatment of the threat of preterm delivery, with an incidence of maternal side effects and in this way guaranteeing the duration of pregnancy as close as possible at the end; achieving a better welfare in the mother - child binomial. **Key words:** threat of preterm labor, tocolytic activity, isoxuprine, nifedipine.

## INTRODUCCION

La amenaza de parto pretérmino se define clásicamente como la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22.0 hasta las 36.6 semanas de gestación. La prematuridad es una patología a la cual el obstetra y pediatra se han enfrentado durante años, ha sido poco el terreno ganado, inclusive en los países desarrollados es la primera causa de muerte perinatal. Son grandes los esfuerzos que se realizan en materia de investigación y asistencia<sup>1</sup>. El parto pretérmino afecta a más de 13 millones de nacimientos anualmente en todo el mundo<sup>1</sup>, continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad neonatal tanto en los países desarrollados como en los países en vías de desarrollo. Como el tratamiento de sus complicaciones es tan costoso, la prevención juega un papel fundamental.

Los niveles de prevención clásicamente se dividen en prevención primaria, que tiende a disminuir o desaparecer factores de riesgo; la secundaria establece estrategias de detección precoz y la terciaria pretende disminuir el impacto negativo del proceso. En este sentido, la mayoría de los factores de riesgos son difíciles o imposibles de cambiar, por lo que las estrategias de prevención se han centrado en el nivel secundario, a través del empleo de medidas profilácticas como los cerclajes o pesarios y medidas terapéuticas como el reposo en cama, el tratamiento de las infecciones vaginales y el uso de fármacos con acción tocolítica<sup>2</sup>.

A pesar de los avances en los cuidados prenatales y neonatales, la prematuridad conlleva a numerosas complicaciones en los recién nacidos (RN) como: síndrome de distress respiratorio, necesidad de ventilación asistida, hemorragia intraventricular, retinopatía del prematuro, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, persistencia del ductus arterioso, muerte neonatal y parálisis cerebral<sup>3-4</sup>. Desde la década de los 80, se han llevado a cabo estudios en Estados Unidos, Inglaterra y otros países, acerca de la Nifedipina, un fármaco que bloquea la entrada de calcio a la célula y produce relajación del músculo liso uterino, con menos efectos adversos maternos y fetales, que ha sido usada con una alta frecuencia en el tratamiento farmacológico de la amenaza de parto pretérmino.

Las evidencias científicas disponibles del parto pretérmino nos llevan a la convicción de que muy probablemente estamos en búsqueda de un nuevo paradigma holónico (en relación a las variables no absolutas) de esta entidad, en la cual la investigación haga los aportes suficientemente confiables para aproximarnos a su control, conocer los verdaderos marcadores clínicos y biológicos con los que pudiéramos hacer una medicina preventiva valedera; mejorar los métodos diagnósticos que nos permitirían anticiparnos a los eventos clínicos, y por supuesto tener a la mano una terapéutica más efectiva.

Destacando que esta investigación se basa en los principios fundamentales de no maleficencia, justicia, beneficencia, autonomía, responsabilidad y precaución; los cuales

se describen en el del Código de Ética para la Vida<sup>5</sup>. Donde el respeto a los derechos humanos y el bienestar de la persona sujeto de investigación debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia.

Venezuela presenta anualmente una proporción importante de partos pretérminos que ameritan cuidados especializados de los RN en unidades de terapia intensiva neonatal (UCIN), con grandes costos para la salud pública. A pesar de que el uso de nifedipina para la prevención de parto pretérmino no es una idea nueva, esta no ha sido incorporada como parte de los protocolos de rutina de atención prenatal en muchas instituciones públicas y privadas en nuestro país. Más aún, una medida de esta naturaleza requiere de investigaciones nacionales que la sustenten, para corroborar que los resultados obtenidos en experiencias internacionales, sean extrapolables a nuestro medio<sup>6</sup>. El área de emergencia del Centro de Especialidades Panamericano, en Morón, ofrece la atención de la paciente embarazada y su recién nacido, evaluando un número importante de pacientes provenientes del casco central del municipio y de las zonas rurales cercanas.

La mayoría de estas pacientes pertenecen a estratos socioeconómicos bajos, con malas condiciones nutricionales, edades jóvenes. Todos estos, conocidos factores de riesgo para presentar una amenaza de parto pretérmino que conllevará, si no es tratada oportuna o adecuadamente, o aún si lo es, al nacimiento del producto antes de las 37 semanas completas de gestación. Hasta la fecha, no existe tratamiento alguno establecido para prevenir esta patología con tanta repercusión en la salud pública; es por ello, que se plantea

la interrogante: ¿ Pudo la nifedipida ser usada como una opción en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, comparándolo con la isoxuprina?, fármaco de primera elección como terapia útero-inhibidora en nuestro país , con el fin de que basándonos en los resultados que se obtuvieron sugerir una alternativa terapéutica más eficaz, segura, menos costosa y con la posibilidad de producir menos efectos adversos en el binomio madre-hijo.

De esta manera, se tuvo como propósito general: Comparar la efectividad tocolítica de la nifedipina vs isoxuprina, en la inhibición de las contracciones uterinas, en pacientes con amenaza de parto pretérmino. Para alcanzarlo se determinó el tiempo de inicio de la actividad tocolítica, así como se comparó el efecto sobre la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones; además se mostró el efecto sobre la dilatación cervical e indicó la dosis óptima; de la misma manera se estableció la duración sobre el efecto tocolítico y por último se describió los efectos adversos agudos, en cada uno de los grupos que formaron parte del estudio.

Los esfuerzos destinados a la identificación y el tratamiento de los procesos o factores que conducen a la prematuridad, han sido muchos y los resultados decepcionantes: no en vano el perinatólogo Inglés Nicholson Eatsmon vaticino hace más de 50 años, “Solo cuando los factores que subyacen en la prematuridad hayan sido completamente entendidos, se podrá realizar un abordaje y prevención inteligentes”. De allí la importancia de obtener de investigaciones resultados serios y confiables aplicables a la reducción de las variables socio-epidemiológicas y nosológicas que apoyan a esta patología. Es por ello que

se buscó documentar la experiencia del uso de la nifedipina, en el centro antes mencionado; ya que representa la principal causa de ingreso de pacientes embarazadas a la emergencia.

Además de los costos elevados tanto para los organismos gubernamentales como para la familia, se hace necesaria la oferta de alternativas terapéuticas efectivas, que puedan ser accesibles a la población, con la finalidad de alcanzar una adecuada evolución del embarazo y obtener un nuevo ser en las mejores condiciones posibles.

Tomando en cuenta que la línea de investigación se orientó hacia la comparación de fármacos en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, es importante considerar algunos antecedentes sobre las variables de estudio que permitieron un mayor conocimiento sobre el origen y evolución de las mismas. Ulmsten y colaboradores (1980) publicaron las primeras evidencias clínicas del uso de nifedipina como tocolítico, demostrando efectividad y baja frecuencia de efectos adversos maternos<sup>7</sup>. Así mismo, Osorio V, (2017) evaluó en la amenaza de parto pretérmino los factores predisponentes, y en el tratamiento agudo utilizó: nifedipina 20mg vía sub-lingual dosis de ataque y luego 10 mg vía oral cada 4 horas el primer día; obteniendo disminución significativa de las contracciones en las primeras 24 horas<sup>8</sup>. Por otra parte, Condori R,(2016) estudió el parto pretérmino por causa de infecciones del tracto urinario, donde usan como opción terapéutica de primera línea la nifedipina dosis de ataque de 20 mg vía oral y luego 20mg cada 20 minutos por 3 dosis, describen un efecto útero-inhibidor más rápido y con menos efectos adversos maternos<sup>9</sup>. Un

tanto similar al estudio realizado por Liñan N,(2016) sobre amenaza de parto pretérmino, con dosis de nifedipina de 10 mg vía oral cada 20 minutos por 3 dosis, con excelente efectividad tocolítica en las primeras 24 horas, logrando egreso del paciente a las 48 horas y con presencia de menos efectos adversos<sup>10</sup>. En el mismo orden de ideas, Rengifo R, (2017) determinaron que el 64,4% de las pacientes recibieron nifedipina SL, como terapia de elección, con una respuesta satisfactoria de 54,2% entre las 24 y 48 horas<sup>11</sup>. Al igual que Palacios K, (2015-2016) demostró que el 27% de las pacientes objeto de estudio respondieron de manera positiva a los 20 minutos con una dosis de nifedipina, el 61% necesito dos dosis; por efecto de la tocolisis la gestación se prolongó más de cuatro semanas en un 62%, y el efecto adverso más común fue la cefalea<sup>12</sup>.

En Venezuela, no se han realizado suficientes estudios con el uso de la nifedipina ya sea comparativo o de forma individual, como terapia tocolítica; siendo los más recientes, el realizado por Torres y colaboradores (2010) en Maracaibo, donde utilizaron la nifedipina con dosis de ataque con 30mg vía sub-lingual, luego 20mg vía oral de 2 a 4 veces al día para alcanzar la efectividad tocolítica<sup>13</sup>. Al igual que Ocando H, (2012) comparo la isoxuprina con la nifedipina en la amenaza de parto pretermino, donde demostró que la nifedipina es tan efectiva como la isoxuprina en la tocolisis, pero con menos efectos adversos<sup>14</sup>. Además de Casanova D, (2015) en Maracay, quien propuso definir el conocimiento y uso de la nifedipina como útero-inhibidor en la emergencia obstétrica<sup>15</sup>.

Existen muy pocos estudios realizados en animales de experimentación, tomando como referencia el de Acosta R y cols, (1992) donde comparan el efecto tocolítico in vitro entre nifedipina vs terbutalina en útero de rata, encontrando que utilizando la misma dosis de ambos fármacos, hay un mayor efecto tocolítico con la nifedipina que con la terbutalina y el mismo fue sostenido en el tiempo<sup>16</sup>. Así como también hay pocos estudios randomizados, se hace mención al de Vliet E y cols (2014), los cuales realizan un estudio multicéntrico aleatorizado para determinar la eficacia de tocolisis entre nifedipina y atosiban<sup>17</sup>.

La Amenaza de Parto Pretérmino, se define como la presencia de contracciones uterinas dolorosas con una frecuencia de 1-2 cada 10 minutos, de 30 segundos de duración, que se mantienen durante un lapso de 60 minutos, con borramiento del cuello uterino de 50% o menos y dilatación igual o menor a 3cms, entre las 22 semanas y antes de las 37 semanas de gestación<sup>18</sup>. El Parto Pretérmino se define según la OMS (1972), como inicio de trabajo de parto en pacientes con membranas intactas, antes de las 37 semanas y después de las 22, con un peso mayor a 500 gramos y talla mayor de 25 cms. La Oficina Panamericana de la Salud (OPS) señala que la tasa de mortalidad neonatal es de 15 por mil nacidos vivos<sup>19</sup>. En Venezuela las cifras oficiales de mortalidad neonatal publicada por el Instituto Nacional de Estadística (1990-2008), muestran tasas que oscilan entre 9,7 – 14 por mil nacidos vivos<sup>20</sup> y el neonato pretérmino puede ser responsable de casi el 70% de la mortalidad perinatal<sup>21</sup>.

Las manifestaciones clínicas principales son las contracciones uterinas dolorosas detectables de 4 en 20 minutos u 8 en 60 minutos, acompañado de modificaciones cervicales con dilatación menor a 3 cm, y borramiento cervical menor al 50%. Además de la clínica, las otras herramientas diagnósticas que tenemos son los marcadores bioquímicos y la ecografía transvaginal (medición de la longitud del cuello)<sup>22-23-24</sup>. El estriol salival se elevan antes del parto espontáneo y el pretérmino<sup>25</sup>.

El tratamiento tocolítico va dirigido a disminuir las contracciones uterinas, existiendo una amplia gama tales como: Agonistas B<sub>2</sub> adrenérgicos, Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): El más usado es la Indometacina<sup>29-30-31</sup>, bloqueantes de los Canales del Calcio: Nifedipina, Sulfato de Magnesio<sup>30</sup>, antagonista de la Oxitocina<sup>37-38</sup>.

En relación a los agonistas B<sub>2</sub> adrenérgicos, la Ritodrina es la única droga aprobada por la FDA en Estados Unidos, y no está disponible en Venezuela<sup>26</sup>. En nuestro país el más usado es el clorhidrato de isoxuprina y se recomienda como primera opción en los Protocolos de Atención y Emergencias Obstétricas<sup>27</sup>. Actúa en los receptores B<sub>2</sub> de la célula miometrial activando la enzima adenil-ciclase que cataliza la conversión de ATP en AMP cíclico, disminuyendo el calcio intracelular y la kinasa de cadena ligera de miosina suprimiendo la contractilidad miometrial. La dosis empleada es 100-400ug/min EV diluido en 500cc de solución dextrosa 5% o solución 0.9% durante 24 horas. Está contraindicado en hipertensión arterial crónica, hipertiroidismo, cardiopatías, diabetes, asma grave, síndrome febril de etiología desconocida. Siendo sus efectos adversos hiperglicemia, aumento de los ácidos grasos libres, disminución del potasio sérico, palpitaciones, temblor, hipotensión, náuseas, vómitos, cefalea y síntomas cardíacos por su efecto B<sub>2</sub>. En el feto y

recién nacido produce taquicardia, hipoglicemia y aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular por su paso placentario<sup>34</sup>.

Bloqueante de los Canales del Calcio: Nifedipina cuyo mecanismo de acción impedir el flujo de calcio al interior de la célula al provocar el cierre de los canales de calcio regulados por diferencias de potencial. Tiene menor efecto sobre el músculo cardíaco y mayor sobre el músculo uterino, por lo que es el único utilizada como tocolítico. Existen evidencias científicas suficientes que demuestran la efectividad de la nifedipina en el tratamiento de la APP<sup>32</sup>. Es una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, es un relajante efectivo de la musculatura lisa con baja toxicidad y teratogenicidad. No solo bloquea el influjo de calcio extracelular a la membrana celular miometrial, también actúa con las proteínas fijadoras del calcio intracelular. Las contracciones uterinas, al igual que en cualquier otro músculo liso, dependen del calcio libre en el citoplasma<sup>33</sup>. La nifedipina se absorbe casi completamente por vía oral. Cuando se administra por esta vía, la biodisponibilidad es de 60-70% de la dosis y depende del paso hepático, donde se inactiva 30-40% de la cantidad absorbida. Por vía sublingual, la absorción es más rápida, pero menos completa. En ambos casos, la absorción varía ampliamente en función de las características individuales. No se debe repetir la dosis antes de 30 minutos. Los efectos colaterales maternos son en general, poco importantes e incluyen mareos, cefalea, hipotensión, rubor facial, sofocos, entre otros. Existen diferentes protocolos de administración; el más empleado es de una dosis inicial entre 20-30 mg por vía oral. Si la dosis de carga inicial no es efectiva, se pueden administrar dosis orales de 10 mg cada 20 minutos, procurando que la dosis administrada

no sobrepase los 40 mg durante la primera hora, máximo 120mg/día, actúa en 20 minutos, pico máximo se alcanza en 30-60 minutos, vida media de 2 a 3 horas, se debe colocar 500cc de solución ringer o 0.9%, previo a la administración para evitar hipotensión<sup>35</sup>. La dosis de mantenimiento durante las primeras 24 horas es de 20 mg/4 horas y las horas posteriores, de 10 mg/8 horas<sup>32</sup>. Con respecto a los efectos fetales, no existen estudios randomizados frente a placebo, por lo que no está correctamente determinado su perfil de seguridad<sup>32</sup>. Estudios eco-doppler no han demostrado alteraciones clínicamente valorables, sin embargo, hay un trabajo que ha demostrado efectos secundarios fetales en humanos, incluyendo una muerte fetal. No se debe usar en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, bloqueo cardíaco o alteraciones importantes de la función renal o hepática, ni asociados con otros tocolíticos<sup>35</sup>.

En el mismo orden de ideas y siguiendo los lineamientos para la investigación, la Ley del Ejercicio de la Medicina en sus Artículos 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111 y 112 dispone los casos en donde los cuales es permitida la investigación en seres humanos, anteponiéndose a esto el consentimiento (informado) del paciente, así como los requisitos que debe llenarse para tal fin, de manera de proteger y resguardar la salud e integridad del paciente. Asimismo, El código de Deontología Médica (2003) se expresa en su Artículo 204 que “la investigación clínica debe inspirarse en los más elevados principios éticos y científicos y no debe realizarse si no están precedidas de suficientes pruebas de laboratorio y del correspondiente ensayo en animales de experimentación. La investigación clínica es permisible cuando es realizada y supervisada por personas científicas calificadas

y solo puede efectuarse cuando la importancia del objetivo guarda proporción con los riesgos a los cuales sea expuesta la persona.

Por todo lo antes expuesto, se plantearon las siguientes hipótesis: Hipótesis Nula: El uso de nifedipina, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, fue igual o menos efectiva que la isoxuprina para inhibir las contracciones uterinas. Hipótesis Alternativa: El uso de nifedipina, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, fue más efectiva que la isoxuprina para inhibir las contracciones uterinas. Las cuales manejaron las siguientes variables: Variables Independientes: medicamentos nifedipina y clorhidrato de isoxuprina. Variables Dependientes: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial materna, dinámica uterina (frecuencia de las contracciones en 10 minutos, duración e intensidad), borramiento, dilatación cervical y foco cardíaco fetal. Variables Intervinientes: observador, tensiómetro, estetoscopio, reloj, monitor de test de reactividad fetal, ecografo mindray DC7, cinta métrica, glucocinta reactiva, glucómetro.

Desde el punto de vista metodológico, se trató de un estudio de tipo observacional – descriptivo de nivel comparativo; el diseño adoptado es el no experimental, transversal y prospectivo.

La población estuvo representada por la totalidad de gestantes atendidas en la emergencia del Centro de Especialidades Panamericano en Morón, Municipio Juan José Mora, estado Carabobo; en el lapso comprendido entre febrero – julio 2018.

La muestra, por su parte, fue de tipo no probabilística de voluntarios conformada por 24 gestantes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: Edad materna entre 15 y 35 años, con edad gestacional entre 28 y 36 semanas + 6 días corroborado por: FUR, ecografía obstétrica y perinatal, con I a III Gestas; atendidas por amenaza de parto pretérmino cuyas características principales se definen: presencia de contracciones uterinas dolorosas, Dilatación de cuello menor de 3 cm y borramiento cervical menor del 50%. Domiciliadas en el Municipio Juan José Mora o en áreas adyacentes. Las pacientes incluidas accedieron a participar de manera voluntaria en la investigación una vez conocidos sus fines mediante la firma del consentimiento informado (Ver Anexo A) cumpliendo con los principios del Código de Ética para la Vida; además de la explicación del tratamiento recibido (beneficios y efectos adversos de cada uno). El número total de la muestra fue dividido en dos grupos considerando el medicamento a utilizar, por lo que 12 recibieron Isoxuprina (Grupo A) y 12 Nifedipina (grupo B). Siendo la asignación en dos grupos realizada al azar simple.

Se establecieron como criterios de exclusión: Edad materna menor de 15 y mayor de 35 años, Edad gestacional menor de 28 y mayor de 37 semanas, Gestas: IV o más, Dilatación de cuello mayor de 3 cm, borramiento cervical mayor de 60%. Pacientes con antecedentes personales de nefropatías, diabetes mellitus, cardiopatías, hipertensión arterial crónica, endocrinopatías, Pacientes que presentaron durante el embarazo preeclampsia, diabetes gestacional, corioamnionitis, embarazos múltiples, polihidramnios, hemorragias del tercer trimestre. Que consulte nuevamente después de haber sido tratada en el estudio.

Para la recolección de los datos se utilizó la técnica de la observación directa y como instrumento se usó una ficha de registro (Ver Anexo 2), el procedimiento se detalla a continuación: En primer lugar, se hospitalizó la paciente en observación del área de emergencias, ambos grupos recibieron expansión volumétrica con 1000 cc de ringer lactato o solución 0.9%, a pasar endovenoso a goteo rápido, dependiendo de las condiciones hemodinámicas, en posición decúbito lateral izquierdo, con monitoreo fetal continuo (monitor TRF), monitoreo ecográfico y dieta absoluta.

Al grupo A, se le administró Clorhidrato de Isoxuprina, por vía endovenosa, 10 ampollas de 10 mg, diluidas en 500cc de solución dextrosa 5%, a razón de 10 gotas por minuto (el goteo se aumentó progresivamente de acuerdo a la tolerancia de la paciente con un máximo de 20 gotas), durante un período de 6 horas. Luego 30 minutos antes de suspender el tratamiento endovenoso, se inició la vía oral con la dosis habitual de 10mg cada 6 horas en las primeras 24 horas. La presencia de aumento de la frecuencia cardíaca materna mayor de 120 latidos por minuto y la fetal mayor de 170 latidos por minuto, u otro efecto adverso, se redujo el goteo o suspendió el medicamento.

Al grupo B, se le suministró Nifedipina 1 capsula de 10mg (se perforó con una aguja estéril para obtener 5 gotas) vía sublingual cada 20 minutos por tres dosis, luego una vez controlada las contracciones uterinas, se administró 2 cápsulas de 10 mg por vía oral, cada 8 horas, las primeras 24 horas.

En ambos grupos, se evaluaron periódicamente los signos vitales maternos (frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y temperatura), intensidad (escala del dolor visual analógica, frecuencia y duración de las contracciones uterinas, foco cardíaco fetal; así como la presencia de efectos adversos (rash, vómitos, náuseas, cefalea, taquicardia, taquipnea, hipotensión, etc), los cuales fueron anotados por el mismo observador, durante la administración del fármaco, en la ficha de recolección de datos (Ver Anexo 2).

La mejoría de las contracciones uterinas en el tiempo se estableció de acuerdo a la escala del dolor visual analógica de mejoría de intensidad (Ver Anexo 3) en cada grupo de estudio y las modificaciones cervicales se evaluaron con un tacto vaginal al ingreso y a las 6 horas de iniciado el tratamiento. El tiempo de observación de cada paciente fue de 6 horas; en los casos donde se progresó a trabajo de parto o no se observó mejoría de las contracciones, se refirió a la paciente al centro asistencial hospitalario de la zona; o se ingresó por un tiempo mayor de 24 horas; o se realizó la interrupción del embarazo de ser necesario en el centro donde se efectuó el estudio sí estuvo dentro de sus posibilidades económicas.

En cualquiera de estas circunstancias la paciente quedo excluida del estudio. Las pacientes de ambos grupos recibieron al momento del ingreso, inductores de la madurez pulmonar fetal con esteroides tipo Betametasona, la dosis habitual de 12 mg intramuscular. Además, se les realizaron exámenes de laboratorio de rutina (hematología completa, glicemia, urea, creatinina, uroanálisis), Test de Reactividad fetal cada 6 horas, y ecografía obstétrica al momento del ingreso; si la causa fue infecciosa se le administró el antibiótico

respectivo. El tiempo de duración de la paciente en el estudio no fue mayor de 24 horas, continuaron con tratamiento ambulatorio con el fármaco con que inició el estudio y un control semanal.

De tal manera, una vez obtenidos los datos fueron registrados en una base de datos en formato Microsoft®Excel, para posteriormente organizar los resultados mediante el procesador estadístico SPSS en su versión 21, para lo cual se utilizaron las técnicas estadísticas descriptivas bivariadas a partir de tablas de asociación y de medianas, según los objetivos específicos propuestos.

A las variables cuantitativas incluidas en la investigación debido a lo reducido de los grupos, no cumplieron con el principio de normalidad, por lo que se les calculó mediana, rango intercuartílico, valor mínimo y valor máximo comparándose entre los grupos a tratar mediante la prueba no paramétrica W de Mann Whitney para comparar medianas. Las variables cualitativas ordinales se asociaron al tipo de fármaco recibido a partir del análisis no paramétrico de chi cuadrado para independencia entre variables. Se adoptó como nivel de significancia estadística, P valores inferiores a 0,05 ( $P < 0.05$ )

A pesar de lo antes expuesto, se destaca que existieron limitaciones que incluso influyeron en el tamaño de la muestra que pudiera ser mayor; y fue la disponibilidad actual de conseguir los fármacos en el país. Sin embargo, en el centro donde se realizó el estudio se contó con ellos.

Es de hacer notar, que contamos con Recursos Administrativos los cuales fueron agrupados en tres categorías: Recursos institucionales. Lugar y docentes Responsable de la Investigación. Las instancias involucradas en este estudio, vienen determinadas por el Centro de Especialidades Panamericano, su dependencia directamente vinculada como lo es la Dirección de Proyecto de Investigación. El estudio fue realizado en las instalaciones de ese mismo centro en el área de Emergencia, todos ellos con el apoyo del personal de enfermería y administrativo. Así mismo, se designó como co - responsable directo de éste proyecto de investigación, al Dr. Antonio Aponte, Gineco-Obstetra, Jefe del Servicio. Recursos Humanos. que permitieron la ejecución de la investigación, mencionamos (sin ningún orden en particular) a cada uno de los médicos residentes, Jefe del Servicio de Gineco-Obstetricia (Dr. Antonio Aponte), licenciados en enfermería y personal administrativo del Centro de Especialidades Panamericano, así como también los médicos que integran la dirección de proyecto de investigación de la institución (Dra. Rosa Castañeda, Internista, Dr. Manuel Arias, Cardiólogo, Dr. Héctor Gómez Director Médico). Así como también, la participación del investigador y autor de dicho trabajo Dra. Aura Martínez. Recursos financieros que fueron obtenidos de los participantes en esta investigación, sin miras a financiamiento externo por parte de instituciones, puesto que los recursos materiales necesarios no representaron un gasto elevado. Y por último Recursos materiales tales como tensiómetro, estetoscopio, reloj, monitor de test de reactividad fetal, equipo de ecografía , cinta métrica, glucocinta reactiva, glucómetro, papelería (los cuales fueron aportados por el autor) clorhidrato de isoxuprina en ampollas, nifedipina en

cápsulas, solución ringer lactato, 0.9%, dextrosa 5%, entre otros (fueron aportados por el centro y por los participantes de ser necesario).

## RESULTADOS

De las 24 embarazadas incluidas en el estudio se registró una edad promedio 25,54 años  $\pm$  1,24, con una mediana de 26,5 años, una edad mínima de 15 años, una edad máxima de 35 años y un coeficiente de variación de 24% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad según los grupos de estudio ( $P > 0,05$ ). (Ver Tabla 1)

El grupo de edad más frecuente a nivel muestral fue el de 21 a 35 años (70,83%=17 casos), siendo el grupo de edad más frecuente en ambos tipos de fármaco.

Entre las embarazadas que recibieron isoxuprina fueron más frecuentes las primigestas (6/12) mientras que en el grupo de nifedipina fueron más frecuentes las II gestas y las III gestas (5 casos por igual).(Ver Tabla 1)

Se registró una mediana de inicio de la actividad tocolítica de 37 min, con un rango intercuartilic de 4,9 min, un registro mínimo de 23 min (reportado por una paciente del grupo que recibió nifedipina) y un registro máximo de 102 min (reportado por una paciente del grupo que recibió isoxuprina). La mediana de inicio de la actividad tocolítica fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). (Ver Tabla 2). Es de hacer notar que del grupo de isoxuprina 4 pacientes desencadenaron trabajo de parto (33,3%).

Entre las pacientes que recibieron Isoxuprina predominaron aquellas con intensidad de las contracciones leve (62,5%= 5 casos), mientras que entre las pacientes que recibieron Nifedipina predominaron aquellas con intensidad de las contracciones moderadas (58,33%= 7 casos). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de la contracción según fármaco recibido ( $X^2=3,44$ ; 2 gl;  $P=0,1793 < 0,05$ )

Se registró una mediana muestral de duración de las contracciones de 35 min, con un rango intercuartílico de 8,5 min, una duración mínima de 23 min (reportado por una paciente del grupo que recibió nifedipina) y un registro máximo de 133 min (reportado por una paciente del grupo que recibió isoxuprina). La mediana de duración de las contracciones fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ )

En lo que corresponde al tiempo en el disminuyó la frecuencia de las contracciones, se registró una mediana de 64,5 min, con un rango intercuartílico de 14,6, un registro mínimo de 46 min (reportado por una paciente del grupo que recibió nifedipina) y un registro máximo de 217 min (reportado por una paciente del grupo que recibió isoxuprina). La mediana del tiempo en el cual disminuyeron las contracciones fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió Isoxuprina que en aquellas que recibieron Nifedipina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). (Ver Tabla 3)

Entre las pacientes que recibieron Isoxuprina predominaron aquellas embarazadas con dilatación grado 2 (75%= 6 casos), mientras que entre las pacientes que recibieron Nifedipina predominaron aquellas con grado de dilatación 1 (75%= 9 casos). Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre el nivel de dilatación según fármaco recibido ( $X^2=15$ ; 2 gl;  $P=0,0002 < 0,05$ ). (Ver Tabla 4)

Un 85% de las pacientes en estudio recibió una sola dosis del medicamento en estudio (17 casos). Todas las pacientes a quienes se le suministró nifedipina sólo recibieron una dosis (12 casos), mientras que las que recibieron Isoxuprina ese porcentaje fue de 62,5% (5 casos) y un 37,5% (3 casos) recibieron 2 dosis. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la dosis recibida según fármaco en estudio ( $X^2=2,76$ ; 1 gl;  $P=0,0491 > 0,05$ ). (Ver Tabla 5)

Del total de la muestra se registró una mediana de duración total del efecto tocolítico de 2,5 días, con un rango intercuartílico de 1 día, un registro mínimo de 1 día (reportado por una paciente del grupo que recibió isoxuprina) y un registro máximo de 3 días (reportado por una paciente del grupo que recibió nifedipina). La mediana de duración total del efecto tocolítico fue mayor en el grupo de embarazadas que recibió nifedipina que en aquellas que recibieron Isoxuprina, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0,05$ ). (Ver Tabla 6)

El efecto colateral más frecuente fue la hipotensión con un 66,67% de la muestra (16 casos) siendo más frecuente entre las embarazadas que recibieron nifedipina (9/12); el segundo efecto más frecuente fue la taquicardia (54,17%= 13 casos), predominando entre las embarazadas que recibieron isoxuprina (11/12).

Sólo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el fármaco recibido y la presencia de taquicardia ( $X^2=10,74$ ; 1 gl;  $P=0,0003 < 0,05$ ); no así con la presencia de hipotensión ( $X^2=0,19$ ; 1 gl;  $P=0,6668 > 0,05$ ), tampoco con la presencia de Cefalea ( $X^2=0,20$ ; 1 gl;  $P=1,0 > 0,05$ ); ni con la presencia de Mareos ( $X^2=0,19$ ; 1 gl;  $P=0,6668 > 0,05$ ) ni con la presencia de Rash cutáneo ( $X^2=0,55$ ; 1 gl;  $P=0,4783 > 0,05$ )

Sólo se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de presencia de taquicardia según los grupos de estudios ( $Z=5,60$ ;  $P=0,0001 < 0,05$ ). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de presencia de hipotensión según los grupos de estudios ( $Z=0,88$ ;  $P=0,3734 > 0,05$ ); tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de presencia de mareos según los grupos de estudios ( $Z=0,88$ ;  $P=0,3734 > 0,05$ ). (Ver Tabla 7)

## DISCUSION

En base a todo lo antes expuesto, los resultados de este estudio indican que de las 24 embarazadas incluidas en el estudio se registró una edad promedio 25,54 años  $\pm$  1,24, con una mediana de 26,5 años, una edad mínima de 15 años, una edad máxima de 35 años y un coeficiente de variación de 24% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de edad según los grupos de estudio ( $P > 0,05$ )

El grupo de edad más frecuente a nivel muestral fue el de 21 a 35 años (70,83%=17 casos), siendo el grupo de edad más frecuente en ambos tipos de fármaco.

Entre las embarazadas que recibieron isoxuprina fueron más frecuentes las primigestas (6/12) mientras que en el grupo de nifedipina fueron más frecuentes las II gestas y las III gestas (5 casos por igual).

Se registró una mediana de inicio de la actividad tocolítica de 37 min, para las pacientes que recibieron nifedipina, lo que indica que el inicio de la tocolisis fue significativamente más rápido, como fármaco útero-inhibidor, comparado con la isoxuprina. Tal como los describen: Condori R, (2016), Liñan N, (2016), los cuales obtuvieron excelente efectividad en la disminución de las contracciones, durante las primeras 24 horas del tratamiento.

Lo cual comprueba la hipótesis alternativa planteada; donde la nifedipina es más eficaz que la isoxuprina en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.

De igual forma, la efectividad sobre la dinámica uterina expresada en: intensidad, duración y frecuencia de las contracciones, tuvo una reducción estadísticamente significativa con el uso de nifedipina; rechazando la hipótesis nula de rangos iguales o menores. Todos estos hallazgos se corroboran con los resultados obtenidos por Ulsten y col (1980), Condori R, (2016), Liñan N, (2016) y Rengifo R, (2017); los cuales utilizaron nifedipina como fármaco de primera elección ya que tiene un efecto sobre la dinámica uterina más rápido y con menos efectos adversos.

En relación a la acción sobre la dilatación cervical, permaneció en ambos grupos estudiados sin modificaciones significativas con respecto a su ingreso. Estos resultados no se comprobaron por no haber sido estudiado por otros autores.

Un 85% de las pacientes en estudio recibió una sola dosis del medicamento en estudio (17 casos). Todas las pacientes que recibieron nifedipina sólo recibieron una dosis (12 casos), mientras que entre las que recibieron Isoxuprina ese porcentaje fue de 62,5% (5 casos) y un 37,5% (3 casos) recibieron 2 dosis. Siendo apoyado estos resultados por los trabajos realizados por: Torres y col (2010) en Maracaibo, Liñan N, (2016) y Condori R, (2016). Sugiriendo la importancia de considerar a la nifedipina como herramienta útil en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.

Del total de la muestra se registró una mediana de duración total del efecto tocolítico de 2,5 días, con el uso de nifedipina ; como lo reporto de manera similar: Ocando H, (2012) y Palacios K, (2015-2016); los cuales describieron que la gestación se prolongó por efecto de la tocolisis con nifedipina más de cuatro semanas en en 62%.

El efecto colateral más frecuente fue la hipotensión con un 66,67% de la muestra (16 casos) siendo más frecuente entre las embarazadas que recibieron nifedipina (9/12); el segundo efecto más frecuente fue la taquicardia (54,17%= 13 casos), predominando entre las embarazadas que recibieron isoxuprina (11/12). Todos estos datos se reforzaron con los resultados obtenidos por Liñan N, (2016), Palacios K, (2015-2016) y Ocando H, (2012), donde las pacientes estudiadas presentaron menos efectos adversos con el uso de nifedipina, siendo el más común la cefalea y con la isoxuprina el más frecuente fue la taquicardia.

Los efectos cardiovasculares ocurren como resultado del estímulo de receptores B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, el efecto sobre el sistema arteriolar, a través de los receptores Beta 2, incluye vasodilatación e hipotensión diastólica. Compensatoriamente, a través de los receptores B<sub>1</sub>, se produce aumento de la frecuencia cardíaca mayor de 120 latidos por minuto y aumento del gasto cardíaco (Goodman y col. 1996).

En contraste, con los bloqueadores de los canales del calcio disminuyen la tensión arterial al relajar el musculo liso arteriolar y aminorar la resistencia vascular periférica por su efecto vasodilatador (Goodman y col. 1996).

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta investigación permiten concluir lo siguiente:

1. El tratamiento con isoxuprina y nifedipina, mostró ser efectivo en el manejo de la amenaza de parto pretérmino; sin embargo, con la nifedipina el inicio de la actividad tocolítica fue más rápido y el tiempo significativamente menor.
2. Al comparar el efecto sobre la intensidad, duración y frecuencia de las contracciones uterinas, la nifedipina mostró tener mayor eficacia tocolítica que la isoxuprina.
3. Al evaluar las modificaciones cervicales no se encontró diferencia significativa con el uso de ambos medicamentos.
4. Según los resultados, la dosis óptima con nifedipina es de 10 mg vía sublingual cada 20 minutos por 3 dosis; y para isoxuprina 100mg diluidos en 500cc de solución dextrosa al 5%, vía endovenosa, a razón de 15 gotas por minuto, en un tiempo de seis horas.
5. Con el uso de nifedipina se observó un efecto prolongado de su actividad tocolítica, en comparación con la isoxuprina.
6. Al contrastar los efectos colaterales agudos en ambos grupos, se evidencia que la nifedipina induce menos efectos adversos hemodinámicos

Los resultados obtenidos en esta investigación indican que la actividad tocolítica de la nifedipina es más rápida, eficaz y segura que la isoxuprina, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, con una incidencia de efectos colaterales maternos y de esta manera

poder garantizar llevar la duración del embarazo lo más cercano al término; logrando un mejor bienestar en el binomio madre – hijo.

## RECOMENDACIONES

Las evidencias obtenidas en este estudio permiten hacer las siguientes recomendaciones:

1. Utilizar la nifedipina como tratamiento de elección, durante la amenaza de parto pretérmino.
2. Evaluar la efectividad del tratamiento sobre la dilatación cervical.
3. Demostrar la repercusión del tratamiento con ambos medicamentos (nifedipina e isoxuprina), en la hemodinamía fetal, con el fin de obtener y garantizar una mayor seguridad en el uso de los mismos.
4. Promover la investigación en esta área sobre la utilidad de otros medicamentos con capacidad inhibitoria de las contracciones uterinas y seguridad semejante y menor costo; con la finalidad de aumentar el arsenal de opciones terapéuticas.

**TABLA N° 1**  
**CARACTERIZACIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO. PACIENTES CON**  
**AMENAZA DE PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE ESPECIALIDADES**  
**PANAMERICANO EN MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ MORA.**  
**ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

<b>Grupos</b>	<b>Isoxuprina</b>		<b>Nifedipina</b>		<b>Total</b>	
<b>Edad (años)</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
15 – 20	4	33,33	3	25	7	29,17
21 – 35	8	66,67	9	75	17	70,83
$\bar{X} \pm Es$	24,67 +/- 4,12		26,42 +/- 3,67		t = 0,70; P = 0,4924 > 0,05	
<b>Paridad</b>	<b>F</b>	<b>%</b>	<b>f</b>	<b>%</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Primigesta	6	50	3	25	9	37,50
II G	4	33,33	5	41,67	9	37,50
III G	2	16,67	5	41,67	6	25
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

**TABLA N° 2**  
**ANALIZAR EL TIEMPO DE INICIO DE LA ACTIVIDAD TOCOLÍTICA.**  
**PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE**  
**ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ**  
**MORA. ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

<b>Grupos</b>	<b>Total (n=20)</b>	<b>Isoxuprina Md – RI (n=8)</b>	<b>Nifedipina Md – RI (n=12)</b>	<b>W</b>	<b>P</b>
Inicio de la actividad tocolítica (min)	37 – 4,8	81,5 – 19,5	30 – 9	96	0,0002*

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

\*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas según los grupos de estudio ( $P < 0,05$ )

**TABLA N° 3**  
**COMPARACIÓN DEL EFECTO SOBRE LA INTENSIDAD, DURACIÓN Y**  
**FRECUENCIA DE LAS CONTRACCIONES. PACIENTES CON AMENAZA DE**  
**PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN**  
**MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ MORA.**  
**ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

Grupos	Isoxuprina (n=8)		Nifedipina (n=12)		Total (n=24)	
	f	%	f	%	F	%
Leve	5	62,5	3	25	8	40
Moderada	3	37,5	7	58,33	10	50
Severa	0	0	2	15,67	2	10
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>
Grupo	Isoxuprina Md – RI (n=8)		Nifedipina Md – RI (n=12)		W	P
Duración (min)	114,5 - 7,5		31,5 – 5,5		96,0	0,0002*
Disminución de la frecuencia de las contracciones (min)	201 – 10,5		58 – 12,5		96,0	0,0002*

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

\*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas según los grupos de estudio ( $P < 0,05$ )

**TABLA N° 4**  
**COMPARACIÓN DEL EFECTO SOBRE LA DILATACIÓN CERVICAL.**  
**PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE**  
**ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ**  
**MORA. ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

Grupos	Isoxuprina		Nifedipina		Total (n=24)	
	f	%	f	%	F	%
Dilatación						
1	0	0	9	75	9	45
2	6	75	0	0	6	30
3	2	25	3	25	5	25
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

**TABLA N° 5**  
**COMPARACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DEL FÁRMACO RECIBIDO.**  
**PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE**  
**ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ**  
**MORA. ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

Grupos	Isoxuprina (n=8)		Nifedipina (n=12)		Total (n=24)	
	f	%	f	%	f	%
1	5	62,5	12	100	17	85
2	3	37,5	0	0	3	15
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

**TABLA N° 6**  
**ANÁLISIS DE LA DURACIÓN TOTAL SOBRE EL EFECTO Tocolítico.**  
**PACIENTES CON AMENAZA DE PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE**  
**ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ**  
**MORA. ESTADO CARABOBO. PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

<b>Grupos</b>	<b>Total (n=20)</b>	<b>Isoxuprina Md – RI (n=8)</b>	<b>Nifedipina Md – RI (n=12)</b>	<b>W</b>	<b>P</b>
Duración total del efecto tocolítico (días)	2,5 – 1	2 – 0,0	3 – 0,0	7,0	0,0004*

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

\*Denota diferencias estadísticamente significativas entre las medianas según los grupos de estudio ( $P < 0,05$ )

**TABLA N° 7**  
**COMPARACIÓN DE LA FRECUENCIA DE EFECTOS COLATERALES**  
**AGUDOS SEGÚN LOS GRUPOS EN ESTUDIO. PACIENTES CON AMENAZA DE**  
**PARTO PRE-TÉRMINO. CENTRO DE ESPECIALIDADES PANAMERICANO EN**  
**MORÓN, MUNICIPIO JUAN JOSÉ MORA. ESTADO CARABOBO.**  
**PERIODO FEBRERO – JULIO 2018**

Grupos	Isoxuprina (n=12)		Nifedipina (n=12)		Total (n=24)	
	F	%	f	%	F	%
Hipotensión	7	58,33	9	75	16	66,67
Taquicardia	11	91,67	2	16,67	13	54,17
Mareos	5	41,67	3	25	8	33,33
Cefalea	4	33,33	3	25	7	29,17
Rash	2	16,67	0	0	2	8,33

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Martínez; 2018)

\*Denota diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes según los grupos de estudio ( $P < 0,05$ )

## BIBLIOGRAFIA

1. Lewit, Baker I, Corman H, Shiono P. The direct cost of the birth weight: The future of children, *future child*, 1995;5:35-36.
2. Savitz D, Blackmore C, Thorp J. Epidemiologic characteristics of preterm delivery, etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:467-471.
3. Petrou S. The economic consequence of preterm birth during the first years of life. *BJOG*, 2005;112(Suppl1);10-15.
4. Petrou S, Mehta Z, Hockley C, Cook-Mozaffari P, Henderson J, Goldacre M. The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics* 2003;112:1290-1297.
5. Código de Bioética y Bioseguridad, primera edición 1999, segunda edición fue publicada en 2003. Gobierno Bolivariano de Venezuela.
6. González A. Libro de Manejo del Parto Pretérmino. Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología. Caracas, 2012.
7. Ferguson II, Donald D, Shutz T, Stevenson D. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal, and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:105-11.
8. Osorio V, Amenaza de parto pretérmino, factores predisponentes [tesis de grado] Hospital de Perú;2017.
9. Cordoní R, Estudio de parto pretérmino por causa de infección del tracto urinario [tesis de grado] Hospital de Perú;2016.
10. Liñan N, Amenaza de parto pretérmino [tesis de grado] Hospital de Perú;2016.
11. Rengifo R, Pereyra E. Tratamiento útero-inhibidor y sus efectos en la amenaza de parto pretérmino [tesis de grado] Hospital Santa Gemas de Yurimaguas;2017.
12. Palacios K, Impacto del uso de nifedipina en el embarazo pretermino [tesis de grado] Maternidad Mariana de Jesús;2015-2016.
13. Torres D, Guerra M, Reyna E, Colmenares M, Delgado O, Mejia J. Tocolisis con clorhidrato de isoxuprina o nifedipina en la amenaza de parto pretérmino. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. Marzo 2010;70(1):p11-17.
14. Ocando H, Isoxuprina y nifedipina en la amenaza de parto pretérmino [tesis de grado] Maternidad Dr. Armando Castillo, Maracaibo;2012.
15. Casanova D, La nifedipina como útero-inhibidor: conocimiento y uso en emergencia obstétrica [tesis de grado] Hospital Central de Maracay;2015.
16. Acosta R, Sarquis T, Comparación del efecto tocolítico in vitro entre nifedipina versus terbutalina en útero de rata. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 1992;43(3),214-218.

17. Van Vliet et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial) *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14:93-98.
18. Toro J. Conferencia amenaza de parto pretérmino, uso de útero-inhibidores. Caracas, julio;2015.
19. OPS-AIS. Situación de salud en las Américas. Indicadores básicos, Washington, DC, 2005.
20. República Bolivariana de Venezuela, cumpliendo la meta del milenio, 2009. Instituto Nacional de Estadística. Caracas: Imprenta Instituto Nacional de Estadística, 2010p7-52.
21. Cabero R. Tratado de Ginecología Obstetricia y Medicina de la Reproducción. 1ed Madrid (España): Editorial Médica Panamericana;2003.
22. Lockwood C, Seneyi AE, Dishe MR, Casal D, Shan KD, Thung SN. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669-764.
23. Femberg RF, Kilman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation. *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
24. ACOG Practicase Bulletin N 31, October 2001.
25. Lockwood CJ. Testing for risk of preterm delivery. *Clin Lab Med* 2003(23):345-60.
26. Uzcategui O, Figarella D, Bentolila S, Toro J. Uso de fenoterol en la amenaza de parto pretérmino. *Rev Obstet Gineco Venezuela* 1987;47:72-75.
27. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Protocolos de atención cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. 2012:59-63.
28. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineberg N. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Apr 15;151(8):1134-40.
29. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2):CDOO 1992.
30. Sandruck JC, Grabman WA, Gerber SE. The effect of short – term indomethacin therapy on amniotic fluid volumen. *AM J Obstet Gynecol.* 2005;192(5)
31. Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatal* 2007;24(4):207-13.
32. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Fármacos útero-inhibidores. Disponible en:[http://www.cocas.com.uy/descargas/fármacos útero-inhibidores](http://www.cocas.com.uy/descargas/fármacos_útero-inhibidores). Pdf, marzo 2014.
33. Casanova D. la nifedipina como útero-inhibidor: Conocimiento y uso [tesis de grado] Hospital Central de Maracay; enero-agosto 2015.
34. Abramovici A, Cantu J, Jenkis SM. Tocolytic therapy for acute preterm labor. *Obstet Gynecol Clin. N AM* 2012; 39:77-87.
35. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107(3):299-307.
36. Morgan MA, Goldenber RL, Schulkin J. Obstetrician – gynecologists' screening and management of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012(55) 1:432-435.

37. Nassar AA, Aoun J, Uster IM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatal*. 2011;28(1):57-66.
38. Conde-Aguledo A, Romero R, Kusanovic. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am Obstet Gynecol* 2011.

## ANEXO 1

### Consentimiento Informado

Yo \_\_\_\_\_, titular de la c.i \_\_\_\_\_, edad \_\_\_\_\_, autorizo de forma voluntaria al grupo de investigación encabezado por la Dra. Aura Martínez, a formar parte del trabajo de investigación titulado Comparación de la efectividad tocolítica de la nifedipina vs isoxuprina, en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino; la cual se desempeña como Gineco-obstetra y médico tratante, de la institución Centro de Especialidades Panamericano, Morón – Carabobo. Me ha sido explicado de manera satisfactoria y en lenguaje comprensible la información referente a la historia natural de la enfermedad correspondiente al diagnóstico presuntivo, así como sus posibles complicaciones. De igual modo he sido informada de la conducta terapéutica planteada, me han sido explicados los beneficios pero también los posibles efectos adversos, los cuales acepto y autorizo su aplicación. Estoy al conocimiento que durante el transcurso de la evolución de la enfermedad pueden presentarse en mi condiciones imprevistas que pueden llegar a exigir procedimientos distintos o adicionales a lo antes expuesto. Declaro que la Dra. Aura Martínez se compromete a dar una buena práctica profesional y mantenerme informada como a mi familia de la evolución clínica. He leído y entendido el formulario del consentimiento informado, por medio de mi firma declaro estar en total acuerdo con los aspectos contenidos en el mismo y que no acarrea ningún tipo de compromiso económico. Sin más a que hacer referencia.

---

Firma y Huella



