



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina
Preventiva

TESIS DOCTORAL 2012

**EFECTO DE LOS UTEROINHIBIDORES EN LA FLUJOMETRIA
DOPPLER UTEROPLACENTARIA Y FETAL DURANTE LA
AMENAZA DE PARTO PRETERMINO**

DRA. MARIA INES ESTRADA SOLORIO
Alumno

DRA. ELENA CARRERAS MORATONAS
Directora de Tesis

INDICE

1.1	Introducción	4
2.1	Justificación	5
3.1	Marco teórico	6
3.1.1	Historia de la tocolisis	6
3.1.2	Fármacos uteroinhibidores	8
3.1.2.1	Generalidades de Aminas simpaticomiméticos	8
3.1.2.2	Clasificación e identificación	8
3.1.2.3	Acciones farmacológicas	9
3.1.3	Orciprenalina (Metaproterenol)	11
3.1.3.1	Mecanismo de acción	13
3.1.3.2	Farmacocinética y farmacodinamia	13
3.1.3.3	Dosis y vía de administración	14
3.1.3.4	Uso clínico	14
3.1.3.5	Contraindicaciones de los Beta-adrenérgicos	15
3.1.3.6	Medidas de vigilancia	16
3.1.3.7	Eficacia clínica	17
3.1.3.8	Complicaciones	18
3.1.3.9	Respuesta fetal y neonatal	20
3.1.4	Nifedipina	22
3.1.4.1	Mecanismo de acción	22
3.1.4.2	Efectos cardiovasculares	24
3.1.4.3	Efectos hemodinámicos	26
3.1.4.4	Farmacocinética	26

3.1.4.5	Dosis empleada	27
3.1.4.6	Eficacia	29
3.1.4.7	Efectos adversos	30
3.1.4.8	Efecto materno-fetal	33
3.1.5	Doppler en Obstetricia	35
3.1.5.1	Doppler de la Arteria Uterina	35
3.1.5.2	Doppler de la Arteria Umbilical	36
3.1.5.3	Doppler de la Arteria Cerebral Media	39
3.1.5.4	Doppler con Índice Cerebro-placentario	41
4.1	Hipótesis	43
5.1	Objetivos	44
6.1	Material y métodos	45
6.1.1	Criterios de inclusión y exclusión	46
6.1.2	Captación de pacientes	47
6.1.3	Descripción del equipo Doppler	47
6.1.4	Cronograma y determinaciones de Doppler	48
6.1.5	Técnica de medición de flujometría Doppler	48
6.1.6	Otras variables estudiadas	49
6.1.7	Dosis de aplicación de ambos fármacos	50
6.1.8	Recolección de datos e instrumentos de medición	50
6.1.9	Consideraciones legales	51
7.1	Resultados	52
8.1	Comentarios y discusión	74
9.1	Conclusiones	79
10.1	Bibliografía	81

1.1 INTRODUCCION

El parto pretérmino es una de las principales causas de morbi-mortalidad neonatal. La morbilidad de los nacidos pretérminos, sobre todo con un peso inferior a 1500gr. es elevada y preocupante. En el Hospital Civil de Guadalajara, "Dr. Juan I. Menchaca" en el año 2008 de un total de 8,896 nacimientos, se reporta un porcentaje de recién nacidos prematuros del 7.9% Los prematuros presentaron un diagnóstico de membrana hialina del 16.7%, con un porcentaje de mortalidad por misma la misma causa del 1.6%. En este mismo año las causas de defunción en recién nacidos prematuros fue inmadurez extrema en un 26.5% de los casos, otras causas en el recién nacido pretérmino fue de 23% y por sepsis bacteriana en un 12%.(1)

Los uteroinhibidores como un mecanismo para evitar los partos pretérmino han sido utilizados ampliamente en Obstetricia. Suelen tener una serie de efectos colaterales conocidos en la madre, sin embargo se ha estudiado poco el efecto de estos fármacos sobre el feto.

La introducción del ultrasonido en obstetricia abrió una puerta para la evaluación directa y no invasiva del feto en el útero. La velocimetría Doppler nos permite un examen prenatal no invasivo de los cambios fisiológicos y patológicos gracias a la capacidad del mismo para detectar y cuantificar el flujo sanguíneo. De esta manera mediante el estudio Doppler se pretende obtener más conocimientos sobre las repercusiones fetales y efectos colaterales registrados tanto en la madre como en el feto.

2.1 JUSTIFICACION

El objetivo de la tocolisis es cesar las contracciones uterinas si la gestación no ha llegado a término en un intento de prolongar el desarrollo fetal intrauterino y prevenir el parto pretérmino y consecuentemente la morbimortalidad asociada al mismo. Al parecer, el tratamiento no se ha visto que reduzca la tasa de partos pretérminos con significancia clínica. Sin embargo, hay evidencia de que algunos agentes tocolíticos demoran el parto por algunos días o incluso más tiempo: usualmente un tiempo suficiente para administrar corticoesteroides maternos como inductores de madurez pulmonar fetal y transferir a la paciente a un centro de tercer nivel de atención.

El interés especial de nuestro estudio, es conocer las repercusiones fetales ante el tratamiento tocolítico en pacientes con amenaza de parto pretérmino. Se trata de analizar los cambios hemodinámicos en la circulación útero-placentaria y fetal inducidos por los uteroinhibidores que regularmente son utilizados en obstetricia. Actualmente no se cuenta con estudios actualizados y suficientes donde se evaluó la respuesta fetal ante Orciprenalina y Nifedipina que son los fármacos tocolíticos más utilizados en el Hospital Civil de Guadalajara.

3.1 MARCO TEORICO

3.1.1 Historia de la Tocolisis

Cuando usamos los agentes tocolíticos, deben considerarse los efectos colaterales maternos y fetales; por ello señalaremos algunos puntos importantes sobre la historia de los fármacos uteroinhibidores que han sido utilizados a lo largo de la historia.

Con anterioridad a los años 60 se utilizó algunos tipos de hormonas y relajantes de músculo liso intestinal como agentes tocolíticos.

En los inicios de los años 60s se realizaron las primeras investigaciones sobre los agentes específicamente uteroinhibidores, tales como *Nilidrina*, *Isoxsuprine*, *Orciprenalina*, que podían suprimir la actividad uterina gracias a sus acciones beta-agonistas. Subsecuentemente aparecieron otros dos grupos de fármacos como los antagonistas del calcio y los bloqueadores de los beta receptores. Estos últimos eran más selectivos en el bloqueo de los canales del calcio o de los receptores simpaticomiméticos.

El descubrimiento de las Prostaglandinas como reguladoras de la actividad uterina dio pie a la utilización de fármacos antiprostaglandinas en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, como el Acido acetilsalicílico (Aspirina), Salicilato de sodio, Acido *flufenámico*, *sulindac*, e *Indometacina*. Aunque no se disponía de un conocimiento preciso de la acción de estos fármacos fueron ampliamente utilizados. Con el tiempo fueron apareciendo y desapareciendo otros agentes uteroinhibidores de este grupo y en la actualidad el único que se ha mantenido vigente es la Indometacina.

Algunos otros como la *relaxina* y *etanol* aparecieron y desaparecieron. Otros como los *calcio antagonistas* que en un inicio mostraron buen resultado en la uteroinhibición pero fueron suspendidos por largos años debido a los efectos colaterales y a que aparecían otros uteroinhibidores, aunque en la actualidad se ha vuelto a valorar el uso de

estos medicamentos. Así también otros permanecieron, tales como el *sulfato de magnesio* que vino acreditando sobre efectos en la uteroinhibición de la actividad uterina.

La tocolisis encuentra sus orígenes en la prematuridad y todavía en la búsqueda de la madurez. Después de la segunda guerra mundial, fue fundada la OMS; en 1950 la OMS definió prematuridad como un peso al nacimiento de 2500gr o menos. La definición fue derivada de una idea de Finis pediatra entrenado en Berlín, quien escribió un gran tratado mostrando que bebés con peso de 2500 gr o menos, presentaban sustancialmente peores resultados que los de mayor peso y la madurez no estaba necesariamente relacionada.

En 1961 la OMS revisó la definición de prematuridad como una edad gestacional menor a 37 semanas. Durante este periodo se da el primer intento de tocolisis genuino con la relaxina en 1955. En 1961 se dio la primera publicación donde los beta agonistas, isoxuprina fueron usadas para parar las contracciones uterinas. El término de tocolisis no surgió hasta que en 1964 fue acuñado por Mosler en el simposium de fisiología y patología de la contractilidad uterina. En 1969 la OMS comprende la confusión creada por el término "prematuro" y de esa manera revisa la definición, considerando pesos menores a 2500 gr como bajo peso al nacimiento y fetos con menores de 37 semanas de gestación se les consideraría como pretérmino.

Por ese tiempo, la tocolisis no estaba firmemente establecida gracias a diversos rangos de agentes farmacológicos, algunos de los cuales eran mejores que otros, y los agentes tocolíticos introducidos parecían tener relaciones complejas entre sí. Esto estaba confundiendo a menudo por los diferentes nombres dados a drogas similares. El advenimiento de la tocolisis fue entonces por el interés mostrado a causa de la mortalidad perinatal, lo cual empezó justo después de la segunda guerra mundial, esto puede ser atribuido a que se tenía que dar un sentido en el hecho de restablecer la población europea; además el advenimiento de la tococardiografía permitió la medición semi-objetiva de la contractilidad uterina.

Los calcio antagonistas, el nifedipino fue introducido en 1977, y últimamente se le ha dado más interés. De cualquier manera la falta de evidencia disponible de buena calidad para estos tocolíticos e informes de efectos colaterales cardiovasculares limitan su utilidad en el tratamiento de trabajo de parto pretérmino. Los beta agonistas, el fenoterol,

el cual fue introducido en Alemania en 1970 vale la pena considerarlo porque en 1982 Jung proclamo que era el beta agonista más extensamente usado y mejor estudiado en Europa. Después de 10 años de su introducción se uso en combinación con calcio antagonistas, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, bloqueadores de los beta receptores y sulfato de magnesio para contrarrestar algunos de los efectos colaterales o para aumentar su actividad.(2)

3.1.2 Fármacos uteroinhibidores

3.1.2.1 Generalidades de Aminas simpaticomiméticas

Las catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) regulan una gran cantidad de funciones fisiológicas que integran respuestas a distintos tipos de estrés (psicológico, físico, hemorrágico, alérgico) para preservar la homeostasis del organismo. Existe una gran variedad de aminas sintéticas que remedan los efectos fisiológicos de las catecolaminas y que mejoran su biodisponibilidad oral. Poseen una mayor duración de acción y selectividad por ciertos subtipos de receptores adrenérgicos, lo que las hace más seguras. Aún así todavía no disponemos de aminas muy selectivas para ciertos subtipos de receptores, cuyos genes y su expresión tisular ya son conocidos.

3.1.2.2 Clasificación e identificación:

Sus receptores adrenérgicos son: Receptores Alfa, Beta 1 y Beta 2, la mayoría de las aminas simpaticomiméticos son derivados del núcleo feniletilamina.

- Aminas de acción puramente o principalmente indirecta: **anfetamina, efedrina, tiramina.**
- Aminas de acción directa sobre receptores alfa: **fenilefrina, metaraminol, metoxamina.**

- Aminas de acción directa sobre receptores beta: **isoproterenol** (Beta 1 y Beta 2), **salbutamol**, **terbutalina**, **orciprenalina** (Beta 2 específicos).
- Esteroisómeros: L-isómeros de catecolaminas más potentes que los D-isómeros.

3.1.2.3 Acciones farmacológicas

Los efectos farmacológicos de las aminas simpaticomiméticas dependerán del tipo de receptor que posea el órgano afectado y de la potencia relativa de la amina en cuestión. Conociendo estos dos parámetros es posible predecir razonablemente los efectos de cada fármaco sobre un determinado órgano o sistema. Si se trata de aminas de acción indirecta, sus efectos remedarán los de la Noradrenalina.

Corazón: (Efectos mediados por receptores beta 1)

Frecuencia: Aumenta por efecto directo a nivel de las células del marcapasos auricular (nodo seno-auricular).

Fuerza de contracción: Aumenta contracción ventricular.

Conducción: Aumenta la velocidad de conducción, pero disminuye el periodo refractario del nodo auriculo-ventricular.

Facilita producción de arritmias: Del tipo extrasístoles, taquicardia ventricular.

Lechos Vasculares (Receptores Alfa y Beta)

En general, se produce vasoconstricción o vasodilatación, dependiendo de si la amina posee un efecto predominante Alfa o Beta 2. La Noradrenalina produce siempre un efecto presor (Alfa), la adrenalina posee un efecto bifásico (Alfa y Beta) y el isoproterenol produce un efecto vasodepresor (Beta). Como consecuencia del efecto vasodilatador de la dopamina se produce un aumento de flujo renal y de la diuresis.

Efectos cardiovasculares

Resistencias periféricas totales

Presión arterial y gasto cardíaco

Frecuencia cardíaca

Músculo liso no vascular:

Bronquios (Beta 2): broncodilatación. Beta 2 específicos: Orciprenalina, Salbutamol y Terbutalina.

Músculo radial del iris (Alfa): contracción y midriasis.

Tracto gastro-intestinal (Alfa y Beta1): Relajación. Contracción de esfínteres.

Vejiga urinaria (Alfa y Beta): en músculo detrusor dominan los Beta, y en el trígono los Alfa.

Útero (Alfa y Beta). Los Alfa-estimulantes aumentan la contractilidad uterina y los beta la disminuyen en la especie humana.

Cápsula esplénica (Alfa): contracción.

Conducto deferente y vesícula seminal (Alfa): contracción.

Efecto metabólico:

Glucogenólisis hepática (Beta): estimulación.

Glucogenólisis cardíaca (Beta 1):estimulación

Glucogenólisis músculo esquelético (Beta2): hiperlactacidemia

Lipólisis en tejido adiposos (Beta 1): aumento de ácidos grasos en sangre.

Aumento global del metabolismo basal (beta 1): efecto calorigénico .

Secreción de insulina en páncreas: Beta estimula, Alfa la inhibe.

Efecto sobre el sistema nervioso central

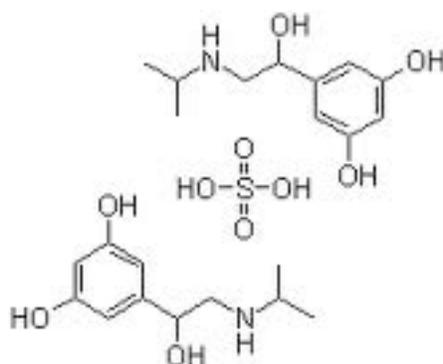
Las catecolaminas no cruzan la barrera hematoencefálica. Sus efectos centrales pueden reflejar las acciones periféricas (intranquilidad, estimulación respiratoria, ansiedad).

Las aminas de acción indirecta, tipo anfetamina, carecen de grupos fenólicos en el anillo bencénico, por lo que cruzan la barrera hematoencefálica y producen una estimulación central muy característica.

3.1.3 Orciprenalina (Metaproterenol):

El Metaproterenol u Orciprenalina pertenece, junto con la terbutalina y el fenoterol, a la clase estructural de broncodilatadores del resorcinol que tienen grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo fenilo (más que en las 3 y 4 como los catecoles). Una fracción importante de metaproterenol (40%) se absorbe en forma activa después de la administración oral. Se excreta primordialmente como conjugados del ácido glucorónico. El metaproterenol se considera B2-selectivo, aunque tal vez lo sea menos que el albuterol o terbutalina. Sus efectos se producen en plazo de minutos después de la inhalación y persisten varias horas. Tras la administración oral, su acción se inicia con mayor lentitud, pero sus efectos duran de tres a cuatro horas. El metaproterenol (sulfato de metaproterenol, *Alupent*, *Metaprel*) se emplea en el tratamiento prolongado de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias corrigiendo el broncoespasmo; también como relajante muscular uterino.

Formula química de Orciprenalina



En general los agonistas β -adrenérgicos son una clase de tocolífticos cuya estructura es similar a la de las catecolaminas endógenas Adrenalina y Noradrenalina. Actúan al estimular los receptores β -adrenérgicos en el útero y otros órganos. La isoxsuprina fue el primer agente utilizado para tratar el trabajo de parto prematuro hace más de 35 años. La terbutalina y **la ritodrina** son los tocolífticos más usados dentro de esta categoría; otros agentes de uso menos común son hexoprenalina, fenoterol, nilidrina, salbutamol, metoproterenol, albuterol y Orciprenalina (metaproterenol).

En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha aprobado únicamente a la ritodrina para tratar el trabajo de parto prematuro, pero se ha estudiado de manera amplia la terbutalina y es aceptable para uso clínico. Sin embargo el uso de otros uteroinhibidores como la Orciprenalina ha sido utilizada ampliamente en países como México con una buena respuesta, donde el fármaco es distribuido a nivel nacional y es uno de los medicamentos que por haber sido utilizado por mucho tiempo en este país y su bajo costo es considerado uno de los principales uteroinhibidores protocolizados y avalado por el INPER (Instituto Nacional de Perinatología); y no así otros fármacos como la Ritodrina que no están disponibles en este país por su alto costo. (4)

3.1.3.1 Mecanismo de acción

Como ya se mencionó anteriormente existen dos tipos de receptores β -adrenérgicos que generan la acción tocolítica y también los efectos adversos de estos productos. Los receptores β_1 están en corazón, intestino delgado y tejido adiposo y se encargan del incremento de la automaticidad cardiaca, los efectos cronotrópico e inotrópico positivos y el aumento del nivel de ácidos grasos libres. Los receptores β_2 están presentes en el músculo liso del útero, vasos sanguíneos, diafragma y bronquiolos y producen vasodilatación, broncodilatación, glucogenólisis, secreción de insulina desde las células de los islotes pancreáticos y relajación uterina. Los tocolíticos β -miméticos están hechos específicamente para estimular los receptores β_2 en músculo liso uterino. El problema es que además poseen actividad β_1 adrenérgica.

El mecanismo de acción de los β -miméticos, incluye la regulación de la cinasa de cadena ligera de miosina por efectos en calcio y adenosinmonofosfato cíclico (AMPC). Estos fármacos se ligan a los receptores β_2 adrenérgicos en músculo liso uterino, activan la enzima adenilatociclasa y aumentan el nivel intracelular de adenosinmonofosfato cíclico; ello inhibe la actividad de la cinasa de cadena ligera de miosina, por fosforilación directa y disminuye la concentración de calcio intracelular. El resultado de estas reacciones celulares es la pérdida de la interacción actina-miosina y con ello la inhibición de la contractilidad de las células de músculo liso. (5)

3.1.3.2 Farmacocinética y farmacodinamia

Tras la administración de una dosis de sulfato de Orciprenalina por vía oral, ésta se absorbe a través del tracto gastrointestinal y se registran concentraciones plasmáticas máximas entre 0.75-3.0 horas. Tiene una vida media de 2.1 horas y se metaboliza en el hígado. Con el 45% de la dosis administrada alcanza la circulación en forma inalterada y se excreta por orina, conjugada con ácido glucurónico.

Administrado por vía intramuscular o intravenosa, se distribuye rápidamente por el organismo. Para la vía intravenosa el volumen de distribución en estado estable es de aproximadamente 60 litros y su aclaramiento total de 500 ml.; es metabolizado en el hígado

y eliminado en forma de conjugados; la vida media de eliminación es de aproximadamente 2.7 horas.

El coeficiente de eliminación renal para las vías oral/intravenosa es de 0.6, puede calcularse una absorción del 60% de una dosis administrada por vía oral y la eliminación renal es de aproximadamente 45%.

En el útero propicia la hiperpolarización de la membrana celular, disminuyendo indirectamente la contractilidad uterina. La administración de una dosis de orciprenalina produce disminución casi inmediata de la contractilidad y del tono por un tiempo mayor de 2 horas. (6)

3.1.3.3 Dosis y vía de administración

Por vía intravenosa en bomba de infusión, Orciprenalina en 500cc de solución glucosada al 0.5% a pasar 5 mcgrs/min., aumentando la dosis a 5 mcgr cada 30 min., según la respuesta de la actividad uterina y las modificaciones cardiovasculares observadas, sin rebasar los 25 mcgrs/min. (4)

La taquifilaxia puede ocurrir después de la exposición prolongada. Sin embargo, el miometrio puede mantenerse relajado con bajas dosis administradas de manera pulsátil.

3.1.3.4 Uso clínico

Los tocolíticos β -adrenérgicos en general pueden administrarse por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular u oral. La terapéutica debe iniciarse por vía intravenosa a través de una bomba de goteo regulada. Se recomienda que el gineco-obstetra mida de manera periódica y precisa pulso, presión arterial y actividad uterina de la gestante y valore por medio de trazos externos la frecuencia cardíaca fetal, hasta interrumpir el goteo con el fármaco. Antes de iniciar el tratamiento se hace un interrogatorio minucioso para detectar algunos cuadros clínicos en que no convenga la administración de β -adrenérgicos (cardiopatía materna, hipertiroidismo, preeclampsia etc).

En un estudio multicentrico se ha reportado la experiencia de aplicar los betamiméticos mediante bolos intravenosos con un microprocesador especial que adaptaría la dosis de acuerdo a la actividad uterina: iniciando con una dosis de fenoterol de 2 μ g/min la cual fue disminuyendo o aumentando con 0.5 μ g/min. El tratamiento para parto pretérmino con tocolisis en bolos prevé por lo menos un procedimiento exitoso en la prolongación de la gestación en comparación al procedimiento usual de infusión continua. Los resultados fueron obtenidos con una dosis total más baja de simpaticomiméticos. Se redujo la duración de la terapia para la madre, se prolongo el periodo de gestación, el peso al nacer tuvo un incremento y disminuyo la incidencia del síndrome de distress respiratorio. (7)

3.1.3.5 Contraindicaciones de los toco líticos β -adrenérgicos:

Gestante

- Cardiopatía (arritmias)
- Diabetes mellitus no controlada
- Preeclampsia o eclampsia
- Hipertiroidismo no controladas
- Hemorragia preparto

Feto

- Sufrimiento fetal
- Coriamnionitis
- Óbito fetal
- Restricción del crecimiento intrauterino (7)

3.1.3.6 Medidas de vigilancia

La vigilancia de la paciente hospitalizada por amenaza de parto pretérmino, obligará el reposo en cama y la hidratación parenteral con soluciones cristaloides, las cuales son medidas generales de fundamental importancia que permiten establecer las primeras medidas de cuidado para garantizar la uteroinhibición.

Reposo en cama

En embarazos gemelares se ha descrito ganancia significativa de peso al nacer, cuando se comparan los RN de edad gestacional similares, lo que probablemente tendría relación con un aumento en la perfusión uterina durante el reposo materno. En la hospitalización prolongada debe tenerse en cuenta el estrés para estas pacientes que permanecen alejadas de su familia, casa, trabajo y vida habitual. Además, conviene medir y registrar el peso de la gestante. Estas maniobras se repetirán todos los días durante todo el tratamiento.

Toma de signos vitales

Monitorización del pulso, que sea mayor a 120 latidos por minuto, tensión arterial, actividad uterina materna y frecuencia cardíaca fetal.

Evaluación materna y fetal

Es fundamental precisar el estado de salud materno, para detectar condiciones sistémicas que obliguen a 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. Obviamente valorar vitalidad fetal así como su crecimiento y desarrollo.

El ingreso y el egreso total de líquidos

Se recomienda para disminuir el peligro de edema pulmonar (que se reporta en el 5% de los casos) soluciones parenterales del tipo hipo osmolares como la glucosada al 5% en vez de soluciones salinas isotónicas. Por si misma la hidratación adecuada a la paciente podrá ayudar a suprimir los niveles elevados de arginina-vasopresina. La velocidad de infusión intravenosa no debe de ser mayor a 200 cc/hora.

Exámenes de laboratorio

Entre los métodos de laboratorio basales recomendados están la medición de electrolitos y glucosa en suero, hemograma completo, presión oncótica o coloidosmótica, análisis de orina, urocultivo, cultivos cervicovaginales, frotis vaginal, serología infecciosa y electrocardiograma. Considerar otros tipos de exámenes en función de la situación materna, tales como tamizaje para drogas en pacientes con factores de riesgo epidemiológicos.

Según la duración del uso de tocolítics, habrá que repetir periódicamente las pruebas anteriores para auxiliar en la identificación de efectos adversos de los fármacos.

3.1.3.7 Eficacia clínica

La revisión de los datos de investigaciones clínicas sobre la eficacia de los tocolítics β -adrenérgicos ha demostrado que los efectos beneficiosos se limitan a un lapso de 24 a 48 horas. No existen estudios que demuestren una disminución de la cifra de mortalidad perinatal o de la incidencia de parto pretérmino, a pesar de la gran diversidad de productos β -adrenérgicos, dosis y vías de administración.

3.1.3.8 Complicaciones

El uso de los toco líticos β -adrenérgicos se acompaña de complicaciones graves.

Cuadro 1 Incidencia de complicaciones con el uso de toco líticos β -adrenérgicos

COMPLICACION	INCIDENCIA %
Taquicardia mayor 120 lpm	>50
Hipopotasemia	40-60
Náuseas	20-30
Hiperglucemia >140 mg/dl	20-50
Disnea	5-20
Dolor retroesternal	5-15
Disritmia cardiaca	2-4
Cambios EKG	1-10
Hipotensión	1-4
Edema de pulmón	1-5

Los efectos cardiovasculares incluyen taquicardia supraventricular, flúter auricular, contracciones auriculares prematuras, ectopia ventricular, insuficiencia congestiva, arritmias e isquemia subendocardica. Los cambios subendocardicos en el suministro de oxígeno y la demanda es relacionado con la aparición de fistulas arteriovenosas, dando como resultado una taquicardia con tendencia a acortar la diástole. (8)

Se han demostrado cambios en el electrocardiograma maternos antes y durante el tratamiento de simpaticomiméticos. En la fase de pre tratamiento una prevalencia de taquicardia del 23.6%, desordenes de la conducción en un 43.6%, depresión de sistema de conducción del 14.5% y desordenes de repolarización en un 43.6%. Así mismo, durante el tratamiento se encontró un incremento en la prevalencia de taquicardia con prolongación del segmento QT y desordenes de la repolarización cardiaca. No fue posible encontrar una adaptación al uso de simpaticomiméticos con depresión del segmento ST o de las características electrocardiográficas maternas. Ninguna paciente en este estudio presentó datos clínicos de isquemia miocárdica, a pesar de la alta prevalencia de cambios electrocardiográficos. Estos autores no sugieren discontinuar la

terapia de simpaticomiméticos por los hallazgos electrocardiográficos, sin embargo se necesita revalorar estos criterios. (9)

Las grandes dosis de agonistas B-adrenérgicos generan necrosis miocárdica en animales de laboratorio. Cuando se dan por vía parenteral, estos fármacos pueden incrementar también las concentraciones de glucosa, lactato y ácidos grasos libres en plasma, y disminuir la de K⁺. La reducción de la concentración de este último ion puede tener importancia especial en las pacientes cardiópatas en particular los que toman glucósidos cardiacos y diuréticos. (5)

Las anomalías metabólicas como retención de sodio, intolerancia a la glucosa e hipopotasemia, una relativa hipokalemia resulta del paso del potasio del espacio extracelular hacia el intracelular. Sin embargo, la excreción urinaria de potasio no está incrementada y el resto del potasio corporal es mantenido. El suplemento de potasio no es requerido a menos que sea menor a 2.5 mEq/L. El máximo decremento en suero del potasio es usualmente 0.6 a 1.5 mEq, lo cual ocurre aproximadamente 2 a 3 horas después de la infusión. El potasio sérico se normaliza después de 10 a 20 horas después de la infusión del Beta adrenérgico. La hiperglucemia se presenta con un máximo valor a las 8 horas después de que la infusión ha iniciado y se observa con la terapia de beta miméticos. Los Beta agonistas estimulan el páncreas y secretan glucagon, el cual resulta en gluconeogenesis y glucogenólisis. Y un incremento en plasma de insulina después puede provocar cetoacidosis y siendo especialmente presente en diabéticos insulino dependientes y en quienes presentan diabetes gestacional.

La complicación mortal señalada con mayor frecuencia es el edema pulmonar, que se observa incluso en 5% de los casos. La mayor parte de los fallecimientos de las gestantes que han ocurrido con la administración de toco líticos β -agonistas acaeció en mujeres que presentaron edema pulmonar. Es probable que la mayor presión hidrostática que es consecuencia de una combinación de sobrecarga hídrica, retención de sodio, anemia y merma de la presión coloidsmótica, sea la causa del problema. Están expuestas a un riesgo mucho mayor del problema anterior las mujeres con gestaciones múltiples, anemia, cardiopatías, hipertensión, polihidramnios e infecciones. Es poco frecuente que ocurra edema de pulmón en las primeras 24 horas de la terapia, ya que se

conoce que más del 90% de los casos reportados ocurrió después de 24 horas de tratamiento.

En un meta-análisis sobre una gran población y donde el objetivo principal era indagar sobre el presente y futuro de la tocolisis, y encontraron que los simpaticomiméticos generaban bastantes efectos colaterales maternos como dolor torácico (RR 11.2), disnea (RR 3.8), taquicardia (RR 4.0), palpitaciones (RR 10.1), temblor (RR 10.7), cefalea (RR 4.0), hipocalemia (RR 6.0), hiperglucemia (RR 2.9), náusea y vómito (RR 1.7) y congestión nasal (RR 2.9); lograron obtener una buena evidencia para soportar la indicación del uso de simpaticomiméticos sobre otros uteroinhibidores, ya que por lo menos se lograba detener el parto 48 horas pero no así el prolongar el embarazo hasta la semana 37 de gestación; además los autores no encontraron efectos en los resultados perinatales como muerte perinatal, distres respiratorio, parálisis cerebral, muerte neonatal, y enterocolitis necrotizante; este estudio sugiere ampliamente la administración de los simpaticomiméticos. (10) Cabe mencionar que existen varios estudios donde comparan efecto-beneficio entre nifedipina vs ritodrina en la amenaza de parto pretérmino, encontrado que la ritodrina es más eficaz para prolongar el embarazo por lo menos en las primeras 48 horas, sin embargo la nifedipina aunque menos eficaz muestra menor número de efectos colaterales que la ritodrina. (11) Ambos fármacos son bien utilizados en la amenaza de parto pretérmino pero con discrepancia en las opiniones de los diferentes autores.

3.1.3.9 Respuesta Fetal y Neonatal

Además de los efectos adversos en la gestante se han descrito otros en el neonato que incluyen arritmias, isquemia del miocardio, hidropesía fetal, insuficiencia cardíaca congestiva, hipoglucemia e hiperinsulinismo. Debido a que la transferencia ocurre rápidamente después de la administración, puede inducir una respuesta fetal, ya que se ha visto que durante la infusión hay un incremento de la frecuencia cardíaca fetal de 0 a 9 latidos por minuto. Los beta miméticos han sido asociados con disminución de enfermedad de membrana hialina. Esto puede estar relacionado por un incremento en la producción de surfactante de antes del nacimiento. Los efectos adversos más comunes en neonatos expuestos a los β -adrenérgicos son hipoglucemia e íleo adinámico. Hay

datos antagónicos en la incidencia de hemorragia periventricular e intraventricular en lactantes expuestos a toco líticos β -adrenérgicos in útero; podría ser debido a que los simpaticomiméticos incrementan el flujo de sangre aórtico fetal y la función cardiaca, sugiriendo una redistribución de flujo a la parte superior del cuerpo y un incremento en la presión sistólica. Esta elevación de la presión sanguínea puede incrementar el flujo cerebral fetal lo cual puede conducir a un incremento en la incidencia de la hemorragia intracraneal en fetos inmaduros por la limitada autorregulación cerebrovascular. (12)(13) En otro estudio comparando ritodrina y atosiban, evaluaron los cambios en la frecuencia cardiaca fetal, reportando que la ritodrina induce taquicardia fetal y una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal. Tales cambios podrían ser erróneamente interpretados como señal de sufrimiento fetal, ya que se producen más frecuentemente en gestaciones de menos de 30 semanas y esto podría ocasionar tomar decisiones equivocadas para interrupción del embarazo. (14)

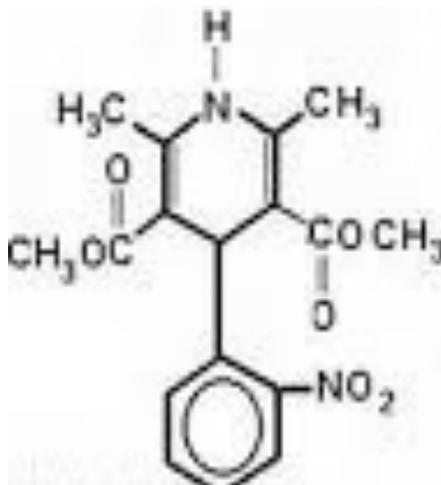
El análisis de las publicaciones sugiere que los tocolíticos β -adrenérgicos, son eficaces para interrumpir el trabajo de parto pretérmino en lapsos de 24 a 48 horas, con la finalidad de administrar corticoesteroides antes de las 35 semanas de gestación. Ninguna investigación hasta la fecha ha demostrado un efecto beneficioso notable en factores como morbilidad o mortalidad perinatales, prolongación de la gestación hasta llegar al término o peso neonatal. Sin embargo, se han descrito en detalle las complicaciones de su administración, su frecuencia relativa en la práctica clínica, y la posibilidad de que causen complicaciones mortales. El consumo a largo plazo puede ocasionar resistencia al efecto tocolítico. (15)

Es de gran interés conocer la respuesta fetal cuando se presentan efectos colaterales en la madre por la aplicación de los simpaticomiméticos (Orciprenalina-metaproterenol) en la terapia de la amenaza de parto pretérmino; se desconoce la adaptación o respuesta observada en los diferentes vasos sanguíneos fetales (circulación uteroplacentaria y cerebral fetal). La flujometría Doppler permite conocer de manera extensa la adaptación y deterioro fetal ante ciertas patologías maternas y fetales (RCIU, Preeclampsia, Lupus eritematoso sistémico, Anticuerpos antifosfolipidos, Diabetes Mellitus etc.) pero no ante el manejo de la amenaza del parto pretérmino con fármacos simpaticomiméticos.

3.1.4 Nifedipina:

Desde 1970, la Nifedipina ha sido conocida como un relajante en el embarazo y en úteros no gestantes. El Primer estudio sobre Nifedipina en el manejo de parto pretérmino fue reportado por Ulmsten y colaboradores en 1980. En un estudio posterior de este mismo autor, encontró que la Nifedipina fue asociada con una postergación del parto, por más de 3 días en un 80% de sus pacientes (16)

Formula química de Nifedipina



3.1.4.1 Mecanismo de acción

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

son operados por receptores. El calcio también puede ser liberado de los sitios de unión en el interior de la célula, como sería la superficie interna de la membrana celular y también el retículo sarcoplásmico y las mitocondrias.

El incremento en el calcio libre ocasiona la unión del mineral a la calmodulina, que más adelante se fosforila y activa la cinasa de cadena ligera de miosina, que a su vez activa la miosina, y ocasiona su contracción. El sitio principal de acción de los bloqueadores de vía de calcio, según algunos investigadores, son los conductos que dependen de voltaje, en los que la inhibición de la penetración del calcio extracelular ocasiona desacoplamiento de la excitación de la contracción. La inhibición de la penetración dicho mineral, además de disminuir de manera directa su concentración intracitoplasmática, puede causar un decremento en la liberación del calcio de reservas intracelulares. Así mismo, se han sugerido otros efectos relajantes de dichos fármacos en etapas posteriores del proceso de acoplamiento de excitación/contracción.

Los bloqueadores de vías de calcio del tipo de la 1,4 dihidropiridina, como son la nifedipina y la nicardipina, son inhibidores más selectivos de las contracciones uterinas. Los efectos que ellos tienen en la conducción auriculoventricular son menos intensos en el caso de la Nifedipina y no se observan con las dosis utilizadas en seres humanos. La Nifedipina es el bloqueador prototípico de vías de calcio que se utiliza en investigaciones clínicas como tocolítico.

Las concentraciones aumentadas del Ca^{2+} citosólico originan aumento de la concentración de las células de músculo liso cardiaco y vascular. La entrada de Ca^{2+} extracelular tiene más importancia en el inicio de la contracción de las células miocárdicas, en tanto la liberación del calcio desde los sitios de almacenamiento intracelular también participa en la contracción del músculo liso vascular, sobre todo en algunos lechos vasculares. Además, la entrada de calcio extracelular puede desencadenar la liberación de más calcio desde las reservas intracelulares.

Diversos estímulos contráctiles aumentan las concentraciones citosólicas del calcio. Así, muchas hormonas y neuro-hormonas incrementan el flujo de entrada del calcio por medio de los denominados canales operados por receptor, en tanto las concentraciones

externas altas del K⁺ y los estímulos eléctricos despolarizantes incrementan el flujo de entrada del calcio a través de canales sensibles al voltaje u “operados por potencial”.

Los canales sensibles al voltaje contienen dominios de secuencia homóloga que están dispuestos en tándem dentro de una subunidad grande única. Además de la subunidad principal formadora de canales (denominada alfa-1), los canales del calcio contienen varias otras subunidades relacionadas (que se denominan alfa2, Beta, gama y delta).

Los canales de calcio sensibles a voltaje se han dividido en al menos tres subtipos con base en sus conductancias y sensibilidades al voltaje. Los canales mejor caracterizados hasta la fecha son los subtipos L,N y T(17)

En un estudio reciente, se demuestra que el efecto de la Nifedipina como uterorelajante es atenuado por el canal de potasio (K⁺) bloqueo. Esto sugiere que la conductancia de canales de K⁺ y en particular el BK (Ca) del canal, desempeña una papel en el efecto relajante potente de la Nifedipina, que se suponía que hasta ahora era exclusivamente a través de L-canales de calcio dependientes. (18)

3.1.4.2 Efectos Cardiovasculares

Si bien hay alguna participación de las corrientes del Na⁺, la despolarización de las células del músculo liso vascular depende principalmente del flujo de entrada del Ca₂⁺. La concentración de células de músculo liso vascular tal vez dependa de al menos tres mecanismos. En primer lugar, los canales del Ca₂⁺ sensibles a voltaje se abren en respuesta a la despolarización de la membrana, y el Ca₂⁺ extracelular se mueve por su gradiente electroquímico hacia la célula. Después del cierre de los canales de Ca₂⁺, se requiere un periodo finito antes de que los canales puedan abrirse de nuevo en respuesta a un estímulo. En segundo lugar, las contracciones inducidas por un agonista que ocurren sin despolarización de la membrana dependen de la hidrólisis del fosfatidilinositol de membrana, con la formación de inositol trifosfato, que actúa como un segundo mensajero para liberar Ca₂⁺ intracelular desde el retículo sarcoplásmico. Esta liberación del Ca₂⁺ intracelular mediada por receptor puede desencadenar más flujo hacia adentro de Ca₂⁺

extracelular. En tercer lugar, los canales del Ca_2^+ operados por receptor permiten la entrada de Ca_2^+ extracelular en respuesta a la ocupación del receptor.

Un incremento del Ca_2^+ citosólico aumenta la unión del Ca_2^+ a la proteína calmodulina. El complejo de Ca_2^+ -calmodulina activa a su vez a la miosina de cadena ligera cinasa, con fosforilación resultante de la cadena ligera de la miosina. Esa fosforilación favorece la interacción entre actina y miosina, y la contracción del músculo liso. Los bloqueadores de los canales de Ca_2^+ inhiben los canales de Ca_2^+ dependientes del voltaje en el músculo liso vascular a concentraciones mucho más reducidas que las necesarias para interferir en la liberación del Ca_2^+ intracelular o para bloquear canales de Ca_2^+ operados por receptor. Todos los bloqueadores de los canales de Ca_2^+ relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecten mucho la precarga cardíaca. *Efectos en las células cardíacas:* Los mecanismos comprendidos en el acoplamiento entre excitación y contracción en el corazón difieren de aquellos que actúan en el músculo liso vascular, pero cuanto una porción de las dos corrientes hacia adentro es transportada por el Na^+ a través del canal rápido, además de la transportada por Ca_2^+ por medio del canal lento. En los nodos sinoauricular (SA) y auriculoventricular (AV), la despolarización depende en gran parte del movimiento de Ca_2^+ a través del canal lento. Dentro del miocito cardíaco, el Ca_2^+ se une a troponina, se anula el efecto inhibitorio de esta última sobre el aparato contráctil y la actina y miosina interactúan para generar contracción. Así los bloqueadores de los canales del calcio producen un efecto inotrópico negativo. Si bien esto es cierto para todas las clases de bloqueadores de los canales del calcio, el mayor grado de vasodilatación periférica que se observa con las dihidropiridinas se acompaña de suficiente incremento del tono simpático (mediado por barorreflejo) para superar el efecto inotrópico negativo.

El efecto de un bloqueador de los canales de Ca_2^+ sobre la conducción auriculoventricular y sobre la frecuencia del marcapasos del nodo sinusal depende de si el fármaco retrasa o no la recuperación del canal lento. Si bien la Nifedipina reduce la corriente de entrada lenta, de una manera dependiente de la dosis, no afecta la tasa de recuperación del canal lento del Ca_2^+ . El bloqueo de canal causado por la nifedipina y dihidropiridinas relacionadas también muestra poca dependencia de la frecuencia de

estimulación. En las dosis que se utilizan en clínica, la Nifedipina no afecta la conducción por el nodo.

3.1.4.3 Efectos hemodinámicos

Todos los bloqueadores de los canales de Ca_2^+ que se han aprobado para su uso clínico disminuyen la resistencia vascular coronaria y aumentan el flujo sanguíneo coronario.

La Nifedipina por vía intravenosa aumenta el flujo sanguíneo hacia el antebrazo, con poco efecto sobre el estancamiento venoso, indica dilatación selectiva de los vasos de resistencia arterial. El decremento de la presión arterial desencadena reflejos simpáticos, con taquicardia e inotropismo positivo resultantes. La nifedipina también genera efectos inotrópicos negativos directos in Vitro. No obstante, dicho fármaco relaja el músculo liso vascular a concentraciones mucho menores que las que se requieren para lograr efectos directos notorios sobre el corazón. De este modo, disminuyen la resistencia arteriolar y la presión arterial, mejoran la contractilidad y la función ventricular segmentaria y se observa incremento moderado de la frecuencia y el gasto cardíacos. Después de administrar Nifedipina por vía oral, la dilatación arterial incrementa el flujo sanguíneo periférico; el tono venoso no cambia. En un estudio reporta ante la aplicación de dosis de acción prolongada de nifedipina y valorando las concentraciones plasmáticas de la misma, no se encontró efectos adversos secundarios hemodinámicos cuando se utilizó como uteroinhibidor. Ellos concluyen que no se asoció a ningún efecto adverso secundario cuando usualmente las pacientes previamente mantenían presión arterial en niveles normales. (19)

3.1.4.4 Farmacocinética

La Nifedipina se absorbe de manera rápida y casi completa en vías gastrointestinales después de su administración sublingual. Por lo común, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 15 a 90 minutos después de haber sido ingerida. La absorción puede ser rápida después de administración sublingual y se demuestra la presencia del fármaco en plasma en término de cinco minutos. La biodisponibilidad de la Nifedipina después de aplicación oral es de 60%,

aproximadamente. Se metaboliza casi por completo en el hígado y se excreta 70 a 80% por los riñones en la forma de dos metabolitos biológicamente inactivos. Un estudio publicado por Ferguson y colaboradores, reportó en 13 pacientes con amenaza de parto pretérmino, una vida media de la nifedipina de 81 minutos promedio, (con un rango de 49-137 minutos), mencionando que tanto la aplicación sublingual como la oral, tienen resultados variables. Y que la concentración plasmática materna es posible medirla y esta se transfiere por la placenta al feto. El resto se excreta por las heces. La semivida de eliminación en mujeres no embarazadas es de dos a tres horas y la duración de acción de una dosis llega a seis horas.

Ferguson y colaboradores evaluaron la farmacocinética en gestantes que recibieron Nifedipina como tocolítico. Los resultados globales fueron congruentes con los de estudio previos en voluntarias sanas no embarazadas y en personas con hipertensión. Se corroboraron niveles sanguíneos variables en las mujeres después de administrar la nifedipina por vías sublingual y oral.

La concentración máxima promedio durante la administración sublingual fue de 97 ng/ml (límites, 23.4 a 197.9 ng/ml) y los niveles mínimos a las seis horas después de la última dosis ingerida variaron de 1.5 a 21 ng/ml (media, 7.2 ng/ml). La semivida media después de la primera administración sublingual fue de 81 minutos en las embarazadas, y se corroboró el paso del fármaco a través de la placenta. En dos mujeres se detectaron niveles importantes en la sangre del cordón umbilical (19 ng/ml y 29.5 ng/ml); en ellas fue ineficaz la tocolisis y dieron a luz a intervalos de dos y tres horas, respectivamente, desde la última dosis del medicamento. Los niveles de Nifedipina neonatal fueron de 6 ng/ml o menores en todos los casos en que habían transcurrido cinco horas o más de la dosis más reciente de Nifedipina a la gestante. (17)

3.1.4.5 Dosis empleada

La dosificación del fármaco para tratar el trabajo de parto prematuro en investigaciones clínicas ha sido variable. Para lograr la tocolisis inmediata se ha utilizado una dosis inicial de 30 mg por vía oral o 30 mg y 20 mg adicionales por la misma vía en término de 90 min o 10 mg sublinguales cada 20 min hasta administrar cuatro dosis, seguidos por 20 mg por vía oral cada ocho horas. También se han utilizado dosis de

sostén de 10 a 20 mg cada 4 a 12 horas. Ferguson y colaboradores aplicaron en un estudio de uteroinhibición, el dar previo a la medicación bolos de 200cc de solución glucosada al 5% previo a la aplicación y posteriormente 100 cc/h. La dosis recomendada fue 10 mg sublingual y al no tener buena respuesta en 20 minutos, repetir la dosis, sin pasar de 40mg en la primer hora de uteroinhibición, para después continuar con 20mg vía oral cada 6 h. (17)

Un estudio de 52 pacientes uteroinhibidas con Nifedipina y Ritodrina, consiguió excelentes resultados para el grupo tratado con Nifedipina; con una dosis de inicio 20 mg tomada vía oral y 10 mg por vía sublingual; posteriormente se continuaba el tratamiento con 10-20 mg vía oral cada 4 o 6 horas según fuera necesario. Y si la uteroinhibición era fallida en las siguientes 12 horas, se agregaba un segundo uteroinhibidor, en este caso utilizaron la indometacina 100mg por vía rectal y a continuar con 25 mg vía oral cada 6 horas por 3 días. Además evaluaron los efectos en la flujometría uteroplacentaria mediante el uso de Doppler en Arteria Umbilical, sin encontrar datos significativos en este vaso (20)

Otra experiencia de un estudio realizado entre las 24 y 34 semanas de gestación, mantuvo dosis altas de Nifedipina de liberación lenta de 80-120 mg /día durante 48 horas y no se vio ventajas importantes sobre la utilización de Nifedipina de liberación lenta con dosis más bajas entre los 60-80 mg /día durante 48 horas. Estos autores recomiendan que deberán realizarse mayor número de estudios para formular la dosis optima de tocolítico durante la amenaza de parto pretérmino ya que en ambos casos fue bien tolerada la Nifedipina. (21)

Se reporta en un estudio de 185 pacientes, donde los embarazos se encontraban entre las 22 y 34 semanas de gestación y que además no mostraban modificaciones cervicales; donde valoraron que la eficacia para la uteroinhibición utilizando la Nifedipina a 40 mg dentro de la primera hora fue bien tolerada. Cabe mencionar que de entrada se manejo 10 mg vía oral o sublingual y una segunda toma de 10mg cada 15 minutos, con lo cual al no desaparecer la dinámica uterina agregaban indometacina. La dosis de mantenimiento fue posteriormente de 60 a 160 mg por día y los siguientes días con 20 mg cada 8 h. por 3 días más. Estos autores encontraron que la Nifedipina no interfiere con la interpretación de la FCF, lo cual puede ser importante considerar, ya que en caso de

presentarse un riesgo de infección intrauterina por rotura prematura de membranas no es esperado cambios de frecuencia cardiaca fetal por el propio fármaco. (22)

Cuadro N° 2 Dosis terapéuticas de Nifedipina en APP

Author	Dosis inicial	Dosis mantenimiento
Papatsonis. 2000	Vía oral 10-40mg/1ª hora	60-160 mg/día
Ferguson. 1990	Vía sublingual 10mg cada 20 min y no más de 40mg/1ª hora	20mg/4-6 hs
Guclu. 2004	Vía sublingual 10 mg/c 10 min. y no más de 40mg/1ª hora	60-160 mg/día
G. Mari. 1989	Vía oral 30 mg	20 mg/4 hs
Kupferminc. 1993	Vía oral 30 mg	Después de 90 min del inicio 20 mg/8 hs.

3.1.4.6 Eficacia

Los estudios in vitro realizados en tejido miometrial han indicado que la Nifedipina es un inhibidor potente de las contracciones miometriales. Se obtuvieron buenos resultados en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en 10 mujeres embarazadas que tenían menos de 33 semanas de gestación, utilizando Nifedipina en un lapso de 3 días mientras los cuales se logro administrar glucocorticoides para acelerar la maduración del pulmón fetal. En las 10 mujeres se anuló la actividad uterina y se difirió la expulsión durante esos tres días. No se observaron efectos adversos graves en madre o feto. (23)

Se han reportado otros estudios implicando la eficacia del uso de Nifedipina, demostrando que con esta se inhibía por más días el trabajo de parto, y encontrando que

la incidencia de ingresos a la UCIN del recién nacido fue menor en comparación con el uso de simpaticomimético; de tal forma que se encontró también menor número de Síndrome de distres respiratorio, Hemorragia intracraneal e Ictericia neonatal. El uso de Nifedipina al parecer sugiere mayor eficacia y seguridad para el uso de uteroinhibición en la amenaza del parto pretérmino. (9)

En una revisión sistemática de 12 estudios, realizado con 1029 pacientes, donde fueron comparados los tocolítics (simpaticomiméticos y los bloqueadores de canales de calcio) encontrando King y colaboradores, que se reduce el número de nacimientos a 7 días posterior de recibir la Nifedipina con un riesgo relativo de 0.76; 95% (IC 0.60 a 0.97) y antes de las 34 semanas de gestación con un RR 0.83; 95% (IC 0.69 a 0.99). Además estos autores encontraron que reduce significativamente el Síndrome de distres respiratorio neonatal, Enterocolitis necrotizante, Hemorragia intraventricular y la Ictericia neonatal. Se considera la Nifedipina como uno de los principales uteroinhibidores utilizados en el mundo. (24)

3.1.4.7 Efectos adversos:

En un estudio multicentrico se valoró el uso de Nifedipina después del primer trimestre de la gestación para ciertas patologías maternas como hipertensión arterial, disritmias cardiacas, lupus eritematoso, migraña, síndrome de Raynaud, esclerosis sistémica progresiva, ataque isquémico transitorio, etc. Su uso fue seguro y no representaban riesgo teratogénico mayor, aunque la prematuridad y el incremento de bajo peso al nacer fueron más comunes entre las pacientes tratadas con los bloqueadores de los canales de calcio. Tales efectos adversos fueron atribuidos a las patologías maternas graves más que a la terapia con bloqueadores de canales de calcio por sí sola. (25)

Las investigaciones con Nifedipina en seres humanos para tratar trabajo de parto pretérmino han señalado un decremento no significativo en la presión arterial y ningún cambio en la frecuencia cardíaca de la mujer o hipotensión transitoria en 14 a 41% de las gestantes. Kupfermine y colaboradores corroboraron una merma transitoria en la presión arterial y una aceleración de la frecuencia del pulso durante 30 a 60 min posterior al haber ingerido 20 a 30 mg de Nifedipina. (26)

Ferguson y colaboradores analizaron y compararon los efectos adversos de tipo cardiovascular y metabólico surgidos con la tocólisis a base de Nifedipina y Ritodrina. Durante la administración sublingual de Nifedipina disminuyó la presión diastólica y se aceleró la frecuencia del pulso. La Nifedipina se acompañó de una merma del hematocrito, del nitrógeno ureico en sangre y el calcio compatibles con vasodilatación prevista e incremento del volumen plasmático. Durante la tocólisis con esta última no cambiaron los niveles de potasio y otros electrólitos, ni la diferencia aniónica. Se observó con la Nifedipina un aumento clínicamente no significativo en la concentración de glucosa. Otros efectos adversos en la gestante indicados en las investigaciones clínicas incluyeron hiperemia facial, cefalalgia, náuseas, mareos y palpitaciones. Los efectos indeseables más comunes señalados en el grupo que recibió Nifedipina fueron cefalea (19.5%), hiperemia facial (8.1%) y náuseas/vómitos (6.5%). Los efectos potencialmente graves en la gestante al parecer son raros. (27)

Se señaló hepatotoxicidad en una mujer tratada con Nifedipina para combatir el trabajo de parto pretérmino. La elevación asintomática en el nivel de enzimas hepáticas en suero mostró resolución cuando se dejó de usar la Nifedipina. La combinación de Sulfato de magnesio y Nifedipina se acompañó de bloqueo neuromuscular en dos gestantes. En la experiencia del autor con Nifedipina como tocolítico de primera elección, en los últimos años con más de 200 mujeres tratadas y en combinación con Sulfato de magnesio, no observó manifestaciones de bloqueo neuromuscular. No se han señalado efectos adversos en el feto atribuibles al medicamento en cuestión. Los estudios clínicos revisados incluyen un total de más de 350 mujeres tratadas con dicho fármaco para la amenaza del parto pretérmino. Existen también algunas evidencias pero con pocos casos donde se llegó a presentar hipocalcemia después del uso de Sulfato de magnesio y Nifedipina, pero al parecer se ha relacionado con la dosis utilizada, recomendando tener precaución y evitar utilizar ambos medicamentos a la vez. (28)

Referente al nuevo resurgimiento de la Nifedipina como uteroinhibidor, las investigaciones de Papatsonis en el año 2000 reportan un estudio controlado mediante la evaluación fetal y materna donde se evidenció que las mujeres que recibieron Nifedipina oral como uteroinhibidor presentaron pocos efectos colaterales y en general fue bien tolerada, además encontraron pocos ingresos a la UCIN, presencia de Distres respiratorio

e Ictericia neonatal. Y por otro lado se logró incrementar la edad gestacional al nacimiento, así como el peso del recién nacido. Se menciona que la Nifedipina logra postergar el parto hasta 7 días (RR 0.7), mejorando el resultado perinatal puesto que reduce importantemente los ingresos a la UCIN.(29)

Se han planteado preocupaciones en relación con la madre como resultado de los efectos secundarios cardiovasculares con el uso de Nifedipina; es así que Papatsonis y colaboradores, han desafiado estas preocupaciones, aclarando que se trata de situaciones donde se han extrapolado los resultados pacientes ancianos y mujeres embarazadas sanas y no jóvenes; lo que da paso a inadecuadas interpretaciones.

Los simpaticomiméticos están relacionados también con una alta retención de líquidos y esto lleva a un incremento del gasto cardiaco de un 40 a 60%, lo que puede ocasionar edema de pulmón. También se ha argumentado que la Nifedipina no se asocia a hipotensión materna severa y que si esto sucede puede ser que se atribuya a otras condiciones maternas, debido a que la hipotensión materna que se presenta es transitoria y ha permitido a la madre continuar con la gestación tolerando adecuadamente dicho fármaco. (10)

El uso de Nifedipina en la mayoría de los estudios es recomendada ampliamente para el manejo de la uteroinhibición con muy pocos efectos colaterales maternos. Encontramos solo un caso donde se reporta edema pulmonar inducido por Nicardipina, otro de los bloqueadores de los canales de calcio que por su estructura química mantiene los mismos efectos uteroinhibidores; al parecer en este caso la madre presentó una taquicardia sinusal posterior a 3 días de terapia con dicho medicamento; además, recibió dosis de corticoides como inductores de madurez fetal con lo que la llevo a presentar disnea y ortopnea, al parecer sin antecedentes de patologías agregadas como cardiopatías o enfermedades metabólicas. Se han presentado casos con edema pulmonar durante el uso de beta miméticos pero no con Nicardipina, esto es lo que deja la sospecha sobre la seguridad del uso de betabloqueadores y el uso combinado con inductores de madurez pulmonar fetal y que se debe de mantener mayor cuidado cuando sean aplicados conjuntamente, recomendando los autores un estudio más completo que aclare dicha complicación.(30)

3.1.5.8 Efecto materno-fetal

Al parecer la hipotensión materna es el efecto colateral más frecuentemente presentando en la madre, lo que desarrolla taquicardia materna hasta 140 latidos por minuto y puede lograr incluso que se presente taquicardia fetal de hasta 180 latidos minuto. Estos resultados fueron publicados en un estudio en fetos menores a 34 semanas de gestación quienes recibieron Nifedipina como uteroinhibidor, recomendando la vigilancia estrecha de los signos vitales maternos para evitar complicaciones más severas. (31)

Continuando con los efectos adversos secundarios a la aplicación de tocolítics, en un estudio donde estudiaron 1920 pacientes con diversos medicamentos para la atención de la amenaza pretérmino, encontraron que los efectos colaterales fueron significativamente presentados en la mayoría de las pacientes quienes recibieron Beta miméticos, Nifedipina, Atosiban e Indometacina, tanto de manera única o combinada y de manera subsecuente; encontraron efectos como taquicardia materna, cefaleas, hipotensión incluso sincope en el caso del uso de Nifedipina y por otro lado menos efectos colaterales con el uso de Atosiban y con los inhibidores de la ciclooxigenasa (Indometacina). Reportaron una incidencia de efectos adversos en un 0.7%. Los autores sugieren utilizar con precaución Nifedipina ya que se requieren mayor número de estudios para que respalden su utilización. (32)

En una revisión de lactantes con peso neonatal de 2000 gr o menos y después del trabajo de parto pretérmino o rotura prematura de membranas se comparó el estado neonatal de 126 de ellos expuestos a la Nifedipina en término de 24 horas de haber nacido, con el de otros 60 no expuestos a dicho medicamento. Entre los no expuestos a ella, 11 fueron expuestos a otros tocolítics y 49 no estuvieron en contacto con tocolítico en término de 24 horas de haber nacido. No se advirtieron diferencias significativas en la puntuación de Apgar ni en las cifras de gases de sangre venosa umbilical, entre uno y otro grupo. Glock y colaboradores observaron cifras normales en gases de sangre arterial del cordón en productos que nacieron antes de las 34 semanas, durante la administración de Nifedipina. (33)

La producción de bilirrubina total se estudió en neonatos pretérmino cuya madre había recibido Nifedipina o Ritodrina como tocolítics. No se detectó diferencia alguna y ello indicó que es poco probable que la Nifedipina cause algún incremento clínicamente importante en la producción de bilirrubina total. Se hizo vigilancia durante seis meses a un año en un corto número de lactantes expuestos in útero a la Nifedipina y todos han sido normales.(6) En un estudio se dio una vigilancia a largo plazo estudiando aquellos niños que habían sido expuestos a Nifedipina o Ritodrina a lo largo de 2 años, y no se encontró evidencia de cambios psicosociales y del funcionamiento motor y se menciona que los resultados perinatales más favorables se encontraron en el grupo que recibió Nifedipina; sin embargo, esto merece una mayor investigación con un número mayor de pacientes. (34)

Relacionado con la hipotensión materna y muerte fetal, se reportó un caso durante la tocolisis con Nifedipina, tratándose de una mujer de 23 años, Africana, que a las 26 semanas acude por amenaza de parto pretérmino, iniciando primeramente con Atosiban e Indometacina, al parecer respondiendo adecuadamente en las primeras 48 horas, posteriormente se retira dicha terapéutica y a las 5 horas después, la mujer reinicia nuevamente con actividad uterina, por tal motivo se decide uteroinhibición a base de Nifedipina, encontrándose ya con 3 centímetros de dilatación. Se dejó Nifedipina 10 mg cada 15 minutos seguida de 20 mg cada 3 o 4 hrs dependiendo de la actividad uterina, Pero después de la segunda dosis el monitoreo fetal mostró bradicardia fetal y la madre presentó una hipotensión de 73/30 mph, posterior a esto se produjo la muerte fetal. Se discontinuó la tocolisis y se aplicó infusión coloide y después de 6 horas la presión volvió a sus niveles normales. Se obtuvo un feto de 780 gr, en percentil 10-25, sin anormalidades aparentes, y el resultado histopatológico placentario mostró un 20% de infarto placentario, la autopsia fetal no fue autorizada. Los autores señalan la Nifedipina como causante de la muerte fetal. (35)

Ante la controversia que se generó sobre la seguridad del uso de Nifedipina para el manejo del parto pretérmino, una revisión sistemática de los estudios que han utilizado la Nifedipina como tratamiento del parto pretérmino e incluyendo 45 estudios se encontró que fueron pocos los que cumplían con los criterios adecuados y calidad en el método de investigación utilizado. Los ensayos futuros deben ser planificados con la calidad

suficiente para respaldar la utilización de Nifedipina como uteroinhibidor. Las revisiones sistemáticas o meta-análisis recomiendan ser cautelosos a la luz de las deficiencias metodológicas para el uso correcto de la Nifedipina. Recomiendan un flujograma para la correcta realización de estudios futuros que contengan la suficiente validez para el manejo de fármacos tocolíticos. Hacen mucho énfasis en que se requieren más estudios canonizados que cumplan con la calidad necesaria para realmente avalar la eficacia de la nifedipina en el manejo del parto pretérmino. (36)

Por lo tanto, la Nifedipina ante el número cada vez mayor de pruebas sobre su eficacia, inocuidad y su facilidad de administración, es muy probable que intervenga cada vez más en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino y se vuelva el tocolítico de primera elección debido a sus ventajas ampliamente mencionadas y por su buena tolerancia en la madre y el feto.(37)

3.1.5 Doppler en obstetricia

La ecografía desde 1958 se transformó en una herramienta indispensable para los obstetras. La utilización de la ecografía en tiempo real y el mejoramiento de la resolución de la imagen con la introducción de los transductores de alta frecuencia permitieron el diagnóstico acertado y revolucionaron tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico de diferentes procesos clínicos. A pesar de que ya en 1957 Satomura demostró la capacidad de la técnica Doppler para evaluar el flujo sanguíneo tuvieron que pasar casi dos décadas hasta que esta técnica permitiera visualizar la circulación de la sangre en arterias umbilicales fetales. (35) Actualmente las arterias más utilizadas en la clínica para el estudio fetal y placentario son la arteria uterina, la umbilical y la cerebral media.

3.1.5.1 Doppler de la Arteria Uterina:

En los últimos años ha sido posible cuantificar el flujo sanguíneo útero-placentario y fetal, se han determinado valores de flujo normales, y se han relacionado estos valores con patologías obstétricas conocidas a fin de entender su mecanismo fisiopatológico y poder predecir su pronóstico obstétrico.

A pesar que los estudios en animales plantean dudas en que puede resultar una alteración del flujo sanguíneo uterino, generando una hipoxemia fetal o acidemia, la inocuidad de los bloqueadores de canales de calcio brinda mayor seguridad en el manejo de la amenaza del parto pretérmino, puesto que muestran buena tolerancia en el feto humano.

La experiencia recogida en la literatura respecto a la aplicación del Doppler en la arteria uterina muestra que determinadas patologías durante la gestación como es la preeclampsia, bajo peso al nacer, prematuridad, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, abrupto placentae y muerte fetal se correlacionan bien con el aumento en el índice de resistencia o la presencia de la muesca diastólica en su forma de onda de velocidad de flujo pero no se cuenta hasta hoy valoración amplia sobre el uso de fármacos uteroinhibidores y la respuesta en el flujo sanguíneo uterino, útero-placentario y fetal, tema que será de suma importancia el valorar sus consecuencias en los tratamientos más comúnmente aplicados a la madre y por ende al feto. (39)(40)

3.1.5.2 Doppler de la Arteria Umbilical

El análisis de la forma de onda de velocidad de flujo de la arteria umbilical tiene como objetivo el estudio de la resistencia periférica del órgano final de esta arteria; es decir, que estamos analizando la función y el estado hemodinámico de la placenta. La arteria umbilical es probablemente la más estudiada de las arterias fetales, por su accesibilidad, ya que es larga, y está rodeada de líquido amniótico lo que le asegura las mejores condiciones técnicas para su estudio.

Lo observado en estados patológicos es fundamentalmente la representación del aumento de la resistencia periférica por el incremento de la pulsatilidad, descendiendo la velocidad del flujo sanguíneo durante la fase diastólica del ciclo, que está representado por el estudio de las arteriolas de las vellosidades terciarias de la placenta. Estas demuestran una disminución en número real y un incremento en el recuento de arteriolas musculares en este lecho vascular, lo que explica ampliamente el fenómeno del aumento de la impedancia. Esto está correlacionado también con un peso placentario disminuido y podría estar asociado con una detención precoz de la angiogénesis placentaria.

Otros elementos hallados son: diámetros de las vellosidades terminales más pequeños con láminas basales engrosadas y una reducción en la cantidad de citotrofoblasto proliferativo. Esto se ha asociado con varias patologías, siendo las más frecuentes la hipertensión gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino, mostrando datos de hipoxia crónica, describiendo un grupo de riesgo a nacer pretérmino, con posibilidades de requerir cuidados especiales en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y con el riesgo potencial de presentar alteraciones neurológicas o bien muerte neonatal. Por lo tanto, el Doppler nos ayudaría a distinguir los fetos con mayor riesgo. (41)

De continuar la isquemia placentaria, se incrementarían los daños para el feto, incluso puede llegar a desaparecer totalmente el flujo diastólico o bien presentar un flujo reverso, lo que estaría implicando seriamente el estado fetal y reflejando un posible estado premortem. (42)(43)

El feto con RCIU cuyo Doppler de la arteria umbilical presenta ausencia del flujo diastólico presenta un riesgo muy aumentado, presentando alteración de gases en sangre pH, PCO₂ y P_{O₂}, siendo de mayor gravedad si existe flujo reverso. La hipoxia de estos fetos con RCIU y flujo diastólico ausente o reverso pone en marcha una serie de mecanismos de supervivencia fetal. El feto “centraliza” su irrigación sanguínea, protegiendo los órganos vitales (corazón, cerebro, suprarrenales). (44)

Hacemos referencia de un estudio en 52 pacientes uteroinhibidas con Nifedipina y Ritodrina, donde se consiguió excelentes resultados para el grupo tratado con Nifedipina; con una dosis de inicio 20 mg tomada vía oral y 10 mg por vía sublingual; posteriormente se continuaba el tratamiento con 10-20 mg vía oral cada 4 o 6 horas según la respuesta clínica. Y si la uteroinhibición era fallida en las siguientes 12 horas, se agregaba un segundo uteroinhibidor, en este caso utilizaron la indometacina 100mg por vía rectal y a continuar con 25 mg vía oral cada 6 horas por 3 días. Además evaluaron en ambos grupos los efectos en la flujometría uteroplacentaria mediante el uso del Doppler sobre arteria umbilical, no encontraron datos significativos de alteración en flujos sanguíneos de este vaso. Aseguran los autores que la Nifedipina es un medicamento uteroinhibidor eficaz y seguro, con menos efectos colaterales que la Ritodrina, donde dichos efectos estuvieron presentes en gran porcentaje. (11)

Existen escasas investigaciones donde han intentado evaluar los efectos que tiene la administración de Nifedipina en el feto humano. De tal forma que en otro estudio en el cual administraron una dosis de 20 mg del fármaco y al término de una hora previa a la cesárea programada en 10 mujeres sanas; se realizaron determinaciones Doppler antes y después de recibir dicho fármaco. Observando un decremento significativo en la proporción sistólica/diastólica en las ondas de velocidad de flujo de arterias umbilical y Aorta torácica del feto. También se midieron los gases en sangre del cordón umbilical obtenida al nacimiento pero sin aportar datos para acidosis o hipoxia neonatal. A 30 mujeres sanas en los comienzos del tercer trimestre se administraron 10 mg de Nifedipina vía sublingual. A los 15 minutos de su aplicación se observó una disminución transitoria en la resistencia de arteria umbilical expresada por el Índice de pulsatilidad. La Resistencia vascular volvió a la cifras “testigo” o previas después de 90 minutos. (26)

En otro estudio donde la Nifedipina fue empleada como fármaco uteroinhibidor utilizando una dosis de inicio de 10 mg sublingual y que de continuar las contracciones uterinas se vieron en la necesidad de agregar una segunda dosis de 10 mg, sugiriendo que esto podía repetirse pero sin sobrepasar los 40 mg en la primera hora del tratamiento. Dejando una dosis de mantenimiento entre los 60-160 mg que luego era disminuida paulatinamente después de 3 días de tratamiento. De tal manera que en este protocolo de manejo se aplicaron también las flujometrías Doppler en Arterias Uterinas, Arteria Umbilical, Arteria Cerebral Media y en Válvulas auriculoventriculares; esto fue realizado en pocas pacientes (21 pacientes); todo ello se determinó a las 3 horas posterior al tratamiento cuando la paciente ya tenía una dosis de mantenimiento de 40 mg de Nifedipina; aunque fue un grupo reducido de pacientes, estos autores no encontraron cambios significativos en las ondas de flujo Doppler en los diferentes vasos sanguíneos estudiados y por lo tanto sin ninguna repercusión fetal. (45)

Aparentemente se menciona en un estudio que durante la utilización de Nifedipina como uteroinhibidor, encontraron hipotensión materna y fue descrita con un valor de <15 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg la diastólica, asociado con un incremento transitorio de la frecuencia cardiaca materna de 10 latidos por minuto; ello se reportó cuando el fármaco era utilizado por vía sublingual presentándose en un 41% del total de 100 pacientes; por tal motivo los autores proponen una hidratación previa al tratamiento,

para evitar los cambios hemodinámicas presentados por la pacientes, sugiriendo pasar 500 cc de solución parenteral. En este mismo estudio reportaron un 5% de los fetos habían presentado desaceleraciones de la frecuencia cardiaca, considerando que esto fuera por el cambio transitorio hemodinámico de la madre, que al ser corregida desaparecían las desaceleraciones; los autores además determinaron flujos uteroplacentarios y no lograron demostrar cambios con el uso de la Nifedipina y el Sulfato de magnesio como fármacos uteroinhibidores. (26)(33)

3.1.5.3 Doppler de la Arteria cerebral media

La hipoxia ocasiona que el feto deba realizar una serie de mecanismos que ayuden a proteger sus órganos vitales. Mientras que la circulación cefálica es normalmente de alta resistencia, ante la hipoxia produce una vasodilatación en su circulación. Esta vasodilatación produce un cambio en la forma de onda de velocidad de flujo (OVF) de las arterias cerebrales, esto se valora principalmente en la arteria cerebral medio (ACM), que en situaciones de normalidad presenta un flujo diastólico de gran velocidad.

Durante los estados de hipoxemia fetal, el ductus venoso probablemente con un mecanismo de esfínter muscular en su segmento proximal a la vena umbilical, va también a incrementar su flujo. Este mecanismo tiene como objetivo incrementar el aporte de esta sangre ricamente oxigenada a la circulación central y así disminuir la irrigación al territorio esplácnico y a las extremidades superiores e inferiores, asegurando la circulación cerebral. (46)

A pesar que la experiencia publicada con la Nifedipina en seres humanos ha sido tranquilizadora; en un estudio se observó que la respuesta cardiovascular fetal a Nifedipina no se ha logrado reportar con detalle y refieren que la circulación cerebral en el feto humano es capaz de activar la autorregulación al disminuir las resistencias del flujo sanguíneo a este nivel, con la finalidad de prevenir la hipoxemia mediante la redistribución de flujos (brain sparing). Además los diferentes cambios en las resistencias del flujo placentario y cerebral pueden encontrarse alterados en el efecto Doppler a este nivel y provocar una respuesta cardiaca fetal que ayude a la distribución de flujos a órganos

vitales. Los efectos cardiacos de la Nifedipina pueden afectar la contractilidad y función cardiaca diastólica. (47)

Se reporta en un estudio controlado aleatorizado, donde evaluaron el nivel de FCF, movimientos fetales y flujometría Doppler de Arteria Umbical y Arteria Cerebral Media, así como la repercusión que pudiera encontrarse ante el uso combinado con betametasona y los efectos con Nifedipina vs Atosiban como manejo para la amenaza de parto pretérmino; en dicho estudio no se logro demostrar alteraciones en los parámetros estudiados con ambos medicamentos, haciéndose énfasis en que no se logro evidenciar efectos adversos con el uso de corticoides cuando se usan de forma simultánea y que al parecer los corticoides no tienen efecto directo sobre el feto. (48)

Durante el tratamiento a base de Nifedipina en la amenaza del parto pretérmino, la flujometría Doppler aplicada en diferentes vasos, no ha evidenciado diferencias importantes en las ondas de velocidad de flujo de Arterias Cerebral Media, Renales, Conducto arterioso, Arteria Umbilical, Arteria pulmonar y Aorta fetal, así como en las Arterias uterinas de la gestante; esto fue reportado cuando se estudio a las cinco horas después de comenzar la administración de Nifedipina, en base a un esquema de dosis inicial de 30 mg vía oral, seguida en término de cuatro horas por otra dosis de 20 mg por la misma vía. Y a las seis horas después de la primera dosis los obstetras también realizaron la medición directa de la saturación de oxígeno en sangre, e hicieron análisis de gases sanguíneos sin obtener datos de acidosis o hipoxia fetal. (49)

En un estudio se encontró que las ondas de velocidad de flujo (OVF) en la circulación útero-placentaria y fetal en pacientes con amenaza de parto pretérmino; los valores correspondientes al índice de resistencia y al índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media eran casi similares en el grupo de pacientes con amenaza de parto pretérmino y en el grupo control. Encontraron un 15 % de las pacientes con caídas en los índices de resistencia y pulsatilidad, que quizás pueda atribuirse a una disminución compensadora de la resistencia vascular cerebral debido a una hipoxia leve o crónica en estos fetos. (50) Sin embargo los mismos autores no apoyan estos hallazgos hasta que no se dé a conocer más experiencia sobre los efectos de los fármacos uteroinhibidores en el feto que logren repercutir en la alteración de las OVF durante el estudio del Doppler fetal.

La ACM es un vaso sanguíneo fetal que no cuenta actualmente con una experiencia amplia en la evaluación y repercusión fetal durante el uso de Nifedipina y Simpaticomiméticos (Orciprenalina), ambos uteroinhibidores utilizados en el manejo de la amenaza del parto pretérmino; por lo tanto las evaluación de OVF del Doppler no son contundentes para identificar una respuesta fetal.

3.1-5-4 Índice Cerebro-placentario

Se ha sugerido como una simplificación útil en la clínica durante la vigilancia de fetos con riesgo, la combinación en el análisis de la onda Doppler de la arteria cerebral media (ACM) con el de la arteria umbilical (AU), obteniendo así el Índice Cerebro Placentario (ICP). La relación cerebroplacentaria disminuida refleja la redistribución del gasto cardíaco a la circulación cerebral y se ha demostrado que mejora la precisión en la predicción de resultados adversos comparado con la ACM y AU solas. La relación se ha ido incorporando cada vez más a la vigilancia de fetos en riesgo y se ha sugerido realizar evaluaciones repetidas a intervalos para su mejor utilización.

Las investigaciones en el feto de cordero sugieren que el ICP refleja mejor los cambios agudos en la pO_2 y por lo tanto esta relación ha sido considerada superior que el índice de pulsatilidad (IP) de la ACM en la predicción de resultados fetales adversos. Hay una serie de cuestiones que merecen ser consideradas cuando se utiliza el ICP, varios vasos y sitios de muestreo se han utilizado. Esto tiene implicaciones para la ACM donde el tercio medio y el distal tienen un IP significativamente más alto que el tercio proximal. El ICP se ha construido usando varios índices Doppler (índice sístole/diástole, índice de resistencia , índice de pulsatilidad) y cortes <1 , <1.05 , <1.08 para predecir resultados adversos. Los rangos de referencia están basados en un amplio rango de pacientes estudiadas. (51)

Se ha evaluado la relación entre el IP de la AU, IP ACM y el ICP con la edad gestacional. Todas estas variables no son constantes pero el rango muestra una relación significativa con la edad gestacional.

El ICP ofrece la ventaja de detectar la redistribución del flujo sanguíneo debido a dos posibles mecanismos “centralización forzosa” que se pueden observar con aumento de la resistencia del flujo sanguíneo placentario, además de reducción en la resistencia del flujo sanguíneo cerebral debido al “brain sparing”, ambos pueden afectar el ICP. En la vigilancia Doppler prenatal, la documentación de la perfusión cerebral alterada marca un paso importante en la respuesta del feto a una insuficiencia placentaria. El ICP fue descrito hace más de una década; sin embargo, la técnica Doppler no uniforme y la variación en la construcción de los datos normativos pueden limitar la utilidad clínica de este parámetro potencialmente útil. La investigación adicional está justificada para hacer frente a estas preocupaciones. (51)(52)

Por otro lado, no se cuenta hasta hoy con una valoración amplia sobre el uso de fármacos uteroinhibidores y la respuesta que se genere en el Índice cerebro-placentario; conocer los efectos colaterales será de gran importancia para el uso amplio de fármacos en el manejo de la amenaza del parto pretérmino.

Lamentablemente no se cuenta hasta hoy con una evaluación amplia sobre el uso de la Orciprenalina y los cambios generados en la flujometría Doppler de la arteria uterina, arteria umbilical, arteria cerebral media y con el índice cerebro-placentario. Ante escasas publicaciones se tiene poca experiencia en el uso de la Nifedipina como uteroinhibidor y aún así con resultados controvertidos respecto a una posible respuesta fetal. Esto genera un interés especial por sumar experiencia a lo ya publicado, y llegar a conocer realmente cual es la respuesta fetal ante el uso de ciertos uteroinhibidores en el manejo de la amenaza de parto pretérmino, que son en la actualidad ampliamente utilizados en nuestra población.

4.1 HIPOTESIS DE TRABAJO

La respuesta hemodinamica materno-fetal evaluada mediante flujometría Doppler en las arterias uterinas (Aut), arteria umbilical (AU), arteria cerebral media (ACM) y el índice cerebro-placentario (ICP) puede verse afectada por la utilización de Orciprenalina y Nifedipina.

5.1 OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

1.1 Estudiar la respuesta hemodinamica materno-fetal mediante la aplicación de Orciprenalina y Nifedipina, a través de la flujometría Doppler en las arterias uterinas (AUt), arteria umbilical (AU), Arteria cerebral media (ACM) y en el índice cerebro placentario (ICP).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.1.1 Valorar la influencia de la edad gestacional sobre los cambios hemodinámicos con la aplicación de ambos uteroinhibidores.
- 1.1.2 Valorar la transitoriedad de los cambios hemodinámicos producidos antes y durante el tratamiento.
- 1.1.3 Valorar la respuesta hemodinámica materno-fetal mediante los cambios en la Frecuencia Cardiaca materna, Presión Arterial y Frecuencia cardiaca fetal.
- 1.1.4 Determinar si las variaciones observadas en la flujometría Doppler se correlacionan con el resultado perinatal.

6.1 MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio tipo cuasiexperimental, en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I Menchaca” de la Universidad de Guadalajara México; durante Diciembre del 2009 a Junio del 2010; con 54 pacientes embarazadas de origen latino, todas ellas residentes del área metropolitana de la ciudad de Guadalajara en México, que acudían al servicio de urgencias tococirugía con diagnóstico de Amenaza de Parto Pretérmino entre las semanas 28 a 34 de la gestación.

El tratamiento aplicado fue de acuerdo al Protocolo de Manejo utilizado en la Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital Civil de Guadalajara. Dicho manejo implica la utilización de fármacos uteroinhibidores para la amenaza de parto pretérmino, siendo los de elección Orciprenalina y Nifedipina, solamente en casos de intolerancia materna al fármaco o uteroinhibición fallida se tiene contemplado la aplicación de Sulfato de Magnesio e Indometacina rectal; cabe mencionar que en nuestro grupo de población no se tuvo la necesidad de aplicar otro tipo fármaco como rescate.

Por lo tanto, para nuestro estudio fueron seleccionados exclusivamente dos fármacos uteroinhibidores: Orciprenalina y Nifedipina, siendo ahora el motivo de nuestro estudio valorar los efectos hemodinámicas que pudiera presentar el binomio madre-feto ante su administración.

6.1.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- A) Gestaciones únicas comprendidas entre las semanas 28 y 34 de gestación.
- B) Presencia de dinámica uterina regular (2 contracciones uterinas en un espacio de 10 minutos y de más de 35 segundos de duración).
- C) Presencia o ausencia de modificaciones cervicales (menor a 2 centímetros de dilatación).
- D) Presencia de Membrana Amniótica íntegra.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- A) Gestaciones con patología materna agregada (Preeclampsia, Hipertensión gestacional, Cardiopatías, Embarazo múltiple, Diabetes Mellitus pregestacional, Hipertiroidismo, DDPNI, Corioamnionitis, Polihidramnios, cerclaje o cono-biopsia).
- B) Gestaciones con patología fetal: Restricción del crecimiento intrauterino, óbito fetal, malformación fetal y/o patologías que pudieran alterar la flujometría útero placentaria de manera previa a la administración del fármaco útero inhibidor.
- C) Pacientes que hayan tenido tratamiento reciente con otros uteroinhibidores (1 a 2 semanas previas)
- D) Dilatación cervical mayor a 3 cm.

6.1.2 CAPTACION DE PACIENTES

Se captaron las pacientes que acudieron al servicio de Tococirugía con sospecha de amenaza de parto pretérmino, lugar donde a la vez se confirmó dicho diagnóstico y donde fue valorada la edad gestacional mediante la fecha de última menstruación corroborada por ecografía. Con ello se determinó que se contara con los criterios de inclusión para poder participar en nuestro estudio. Dichas pacientes fueron trasladadas a la Unidad de Medicina Materno-Fetal (UMMF) donde se practicaron las flujometría Doppler de la madre y el feto tanto al inicio del tratamiento como posterior a su aplicación, es decir contemplando a las 24 y 48 horas de tratamiento exclusivamente. Para la aplicación del tratamiento entre Nifedipina y Orciprenalina fue de manera secuencial, es decir se inició primero con la aplicación de Nifedipina y posteriormente a un mismo número de pacientes se aplicó la Orciprenalina durante el periodo comprendido de Diciembre 2009 a Junio 2010. Se obtuvo un total de 54 pacientes durante este periodo, de las cuales 27 recibieron tratamiento con Nifedipina y 27 con Orciprenalina haciendo un total equitativo para la aplicación de ambos fármacos.

6.1.3 DESCRIPCION DEL EQUIPO DE ULTRASONIDO

Mediante un equipo de Ultrasonido Doppler color, marca Siemens Sonoline G-50 con Power Doppler y transductor convexo con multifrecuencia, de modelo 1P7475101 con la serie SN-130510009020 se llevaron a cabo todas las determinaciones de flujometría Doppler.

6.1.4 CRONOGRAMA PARA DETERMINACIONES DOPPLER

- a) Una determinación previa a la administración del fármaco útero inhibidor.
- b) Una segunda determinación a las 24 horas posterior al inicio del tratamiento.
- c) Una tercera determinación a las 48 horas posterior al inicio del tratamiento.

Las determinaciones de Flujiometría Doppler se realizaron en los siguientes vasos sanguíneos:

Arteria Uterina Derecha e Izquierda	(AUt)
Arteria Umbilical	(AU)
Arteria Cerebral Media	(ACM)
El cálculo del Índice Cerebro-Placentario	(ICP)

Se valoraron las mediciones de la flujometría Doppler de acuerdo a los valores de IP y percentiles de referencia ya establecidos y estandarizados en la unidad de medicina materno fetal de nuestra institución. (52)(53)(54)

6.1.5 TECNICA DE MEDICION DE FLUJOMETRIA DOPPLER

Todas las determinaciones fueron realizadas por un explorador experimentado, el cual realizó las flujometrías Doppler solo en el momento óptimo para evitar ser tomadas durante la contracción uterina o bien con la presencia de movimientos corporales o respiratorios fetales, buscando así el momento de mayor tranquilidad materna. Además las pacientes fueron colocadas durante la evaluación en posición de decúbito supino y en posición de semifowler a 45°.

Se siguieron los mismo criterios metodológicos que a continuación se explican para la medición de cada vaso sanguíneo en estudio:

Para el estudio del Doppler de las AUt se visualizo mediante ecografía en tiempo real los vasos iliacos maternos posicionando el transductor de manera longitudinal a la pared uterina derecha; una vez localizados se aplico Doppler color hasta localizar el teórico cruce de la AUt por encima de los vasos iliacos. En este punto se aplico el Doppler

pulsado encima de la AUt lo más cercano posible al cruce con la arteria iliaca. Se procuro que el ángulo de incidencia de los ultrasonidos fuera inferior a 30°. Se registro la onda de velocidad de flujo de dicha arteria y se tomo medidas del índice de pulsatilidad (IP). Se repitió el mismo proceso con la arteria uterina izquierda y se calculó un promedio.

Para el estudio Doppler de la AU se localizo un asa de cordón libre en el líquido amniótico visualizándose una de las arterias umbilicales en un corte longitudinal. Se aplico Doppler color y posteriormente Doppler pulsado hasta obtener una optima onda de velocidad de flujo de dicha arteria. El ángulo de incidencia de los ultrasonidos fue inferior a 30°. Se tomo medidas del índice de pulsatilidad.

Para el estudio Doppler de la ACM, se visualizo la base del cráneo mediante ecografía en escala de grises utilizándose el Doppler color para visualizar el Polígono de Willis. Se localizará la ACM en su trayecto por encima del ala del esfenoides. Se coloco la muestra Doppler a 2 milímetros de la salida del ACM del vaso central. El ángulo de incidencia de los ultrasonidos fue inferior a 30°. Se determinaron las medidas del índice de pulsatilidad.

Para el estudio Doppler del índice cerebro-placentario ICP, se realizo un cálculo previo mediante la fórmula matemática y obteniéndose de la división en el los índices de pulsatilidad de arteria cerebral media dividido entre los índice de la arteria umbilical y el resultado obtenido nos da el valor del índice cerebro placentario.

6.1.6 OTRAS VARIABLES ESTUDIADAS

Así mismo se determinó la Frecuencia cardiaca fetal (FCF), la frecuencia cardiaca materna (FC) y la Presión arterial materna (TA), previo a cada determinación de Flujometría Doppler, y resultado perinatal mediante la valoración de APGAR, edad gestacional por Capurro, peso al nacimiento (reportadas por neonatología), edad gestacional al momento del estudio, edad materna y vía de interrupción del embarazo.

Se tomaron analíticas de rutina como a toda paciente hospitalizada (hemograma completo, pruebas funcionales hepáticas, electrolitos, química sanguínea y examen general de orina), con la finalidad de descartar patologías maternas agregadas.

Para la valoración de la frecuencia cardiaca fetal (FCF) se utilizó el modo M, estimándose de ciclo a ciclo marcado automáticamente por el equipo de ultrasonido. La valoración de la frecuencia cardiaca materna se realizó mediante toma directa en área cardiaca con utilización de estetoscopio. La toma de Presión arterial a la madre, se realizó mediante un esfigmomanómetro convencional de mercurio. Posterior a ello, inmediatamente se instauró pauta tocolítica de acuerdo al Protocolo de Amenaza de Parto Pretérmino ya establecido por la UMMF.

6.1.7 DOSIS DE APLICACIÓN DE AMBOS FARMACOS

*Orciprenalina intravenosa: 5 ampúlas de 0.5mg en una solución Glucosada al 0.5% de 1000 cc para 8 h. por bomba de infusión continua iniciando a 125 ml/h, lo que representa 5 µgr x min ajustándose dosis de 5 µgr cada 30 min en caso de persistir la actividad uterina, sin rebasar los 25 µgr x min. (54)

*Nifedipina 20mg dosis inicial y posteriormente 10-20 mg capsula vía oral cada 4-6 h., sin exceder de 80mg/día. (39)

6.1.8 RECOLECCION DE DATOS E INSTRUMENTOS DE MEDICION

La recolección de datos se realizó en una hoja especial que incluye edad materna, paridad, dilatación cervical, exámenes de laboratorio, efectos colaterales materno-fetales, fármaco utilizado, edad gestacional al momento del estudio, semanas de gestación cumplidas al parto, vía de terminación del embarazo, peso del recién nacido (RN), puntuación de APGAR, puntuación de Silverman, Edad por Capurro y Sexo fetal.

Para el análisis estadístico el programa utilizado fue el SPSS para Windows (versión 10.06). Posterior a la recolección de datos se dio inicio a la elaboración de una

base de datos especial mediante el programa de computo Microsoft Office Excel, el cual también fue utilizado para la realización de tablas y gráficas. Se determino la Prueba de Chi² para algunos de nuestros resultados en donde se realizo comparaciones de grupos y sus valores se muestran representados en porcentajes, tomando el valor de $p < 0.05$ para determinar diferencia estadística significativa; también se realizaron valores de promedios y más-menos desviación estándar. Se utilizo el calculo mediante correlación de Pearson y Spearman para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

Se realizo análisis de varianza de medidas repetidas para ver el cambio ocurrido en el tiempo internamente para cada medicamento. Entre medicamentos se utilizo la T student en cada uno de los tiempos evaluados, al igual que para el cambio ocurrido entre las 24 horas y el examen basal y a las 48 horas con el examen basal. Los resultados se muestran representados en tablas y gráficas para su mejor apreciación.

6.1.9 CONSIDERACIONES LEGALES

Consentimiento informado:

A todas las pacientes se les ofreció la información sobre el estudio. Se explico ampliamente la necesidad de aplicar medicamentos uteroinhibidores y la necesidad realizar las determinaciones de flujometría Doppler antes del tratamiento y a las 24 y 48 horas posteriores al mismo. Se obtuvo en todas ellas su aceptación para participar en el estudio dando su autorización mediante un documento oficial de Consentimiento Informado

7.1 RESULTADOS

Nosotros observamos en el presente estudio de un total de 54 pacientes que los cambios hemodinámicos en los diferentes vasos sanguíneos estudiados sufrieron algunas variaciones con valores estadísticamente significativos, de los cuales a continuación mostramos en tablas y figuras para su mejor representación.

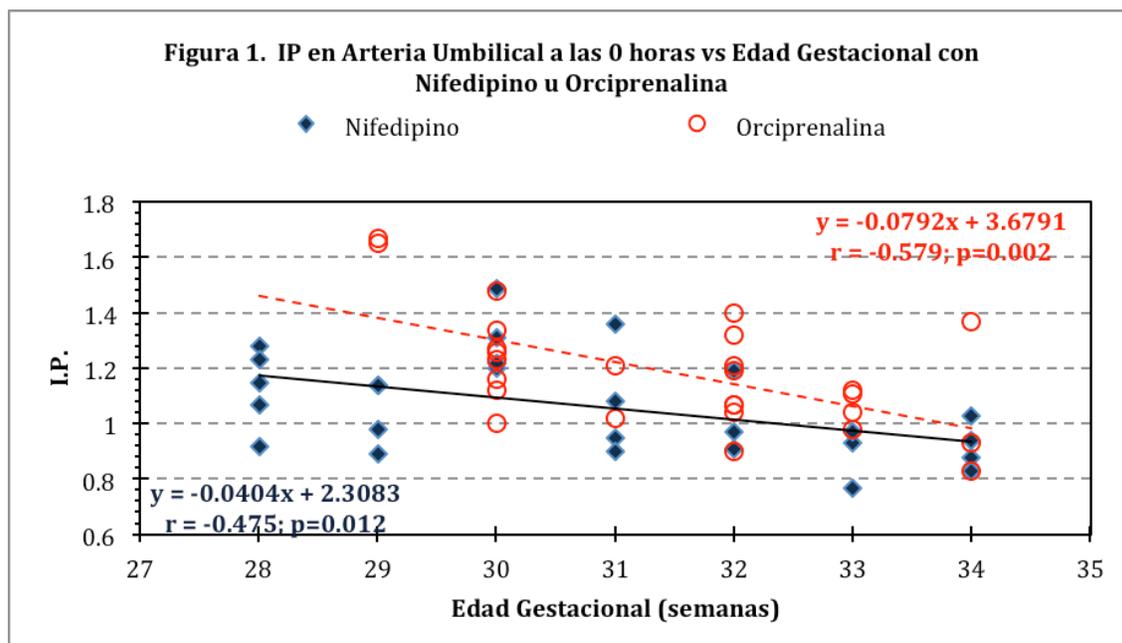
La frecuencia de cada edad gestacional captada en nuestro estudio y su porcentaje correspondiente se muestra en la tabla N° 1; en la cual podemos observar que la edad gestacional donde el mayor número de casos se tuvo fue en la semana 30 y en la que menor número de casos se tuvo fue en la semana 28 de la gestación.

Tabla 1 Total de casos y frecuencia con respecto a la Edad Gestacional.

Edad Gestacional	Frecuencia	Porcentaje %
28	5	9.3
29	6	11.1
30	12	22.2
31	6	11.1
32	11	20.4
33	7	13.0
34	7	13.0
Total	54	100

La influencia de la edad gestacional sobre los cambios hemodinámicos fue la siguiente al aplicar dos fármacos: Mediante la correlación de Pearson y de manera global encontramos que a mayor edad gestacional los índices de pulsatilidad (IP) fueron disminuyendo gradualmente pero sin mostrar cambios significativos; a excepción del uso de Orciprenalina en la primera evaluación de la Arteria Umbilical donde el valor fue de .002 con respecto a las 24 y 48 horas de medicación, obteniendo una $p < 0.05$. También para la Nifedipina se encontró un valor estadísticamente significativo al evaluar la Arteria Umbilical en la primera evaluación y a las 24 horas de evaluación con valores de .012 y .012 respectivamente y una $p < 0.05$; pero sin mostrar significancia a las 48 horas; a pesar de ello, no cuenta con una representación clínica importante ya que todos los valores del

índice de pulsatilidad se encontraron dentro de los percentiles normales para la edad gestacional. (Figura 1)



Se valoro mediante la relación de Pearson la edad gestacional promedio al momento del estudio con respecto los índices de pulsatilidad (IP) en los diferentes parámetros de la flujometría Doppler con ambos uteroinhibidores. Encontrando ante el uso de Nifedipina valores de (p) para la Arteria Uterina de .526, .760 y .086 para las 0 horas, 24 horas y las 48 horas respectivamente, sin encontrar diferencias estadísticas significativas. Valorando la Arteria Umbilical se encontraron valores de (p) .012, .012 y .242 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente, encontrando valores de $p < 0.05$ a las 0 horas del tratamiento y en las primeras 24 horas de tratamiento mostrando diferencias estadísticas significativas con respecto a la edad gestacional promedio que se encontró al momento del estudio. Valorando la Arteria Cerebral Media se encontraron valores de (p) .159, .104 y .152 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente sin encontrar diferencias estadísticas significativas. Y con respecto al Índice Cerebro Placentario se encontraron valores de (p) .851, .569 y .975 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente sin encontrar diferencias estadísticas significativas. (Tabla 2)

Tabla 2 Correlación de Pearson. Edad Gestacional al momento del estudio vs IP en AUt, AU, ACM e ICP con Nifedipino

Nifedipino	0 horas	24 horas	48 horas
AUt	.526	.760	.086
AU	.012 *	.012 *	.242
ACM	.159	.104	.152
ICP	.851	.569	.975

*p<0.05

Se valoro también mediante la relación de Pearson la edad gestacional promedio al momento del estudio con respecto los índices de pulsatilidad (IP) en los diferentes parámetros de la flujometría Doppler aplicando la Orciprenalina. Encontrando valores de (p) para la Arteria Uterina de .537, .648 y .843 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente sin mostrar diferencias estadísticas significativas. Se encontraron valores de (p) para la Arteria Umbilical de .002, .439 y .172 a las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente, encontrando diferencias estadísticas significativas solamente a las 0 horas es decir antes de aplicar el tratamiento. En cambio para Arteria Cerebral Media no se encontraron diferencias estadísticas significativas del IP y la edad gestacional promedio al momento del estudio con los valores de .207, .057 y .522 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente. Y no se encontró evidencia significativa para el Índice Cerebro Placentario con valores de .114, .883 y .488 para las 0 horas, 24 horas y 48 horas respectivamente. (Tabla 3)

Tabla 3 Correlación de Pearson. Edad Gestacional al momento del estudio vs IP en AUt, AU, ACM e ICP con Orciprenalina

Orciprenalina	0 horas	24 horas	48 horas
AUt	.537	.648	.843
AU	.002 *	.439	.172
ACM	.207	.057	.522
ICP	.114	.883	.488

*p<0.05

Arterias Uterinas:

- **Nifedipina**, el promedio del índice de pulsatilidad (IP) antes del iniciar el tratamiento fue de 0.827 ± 0.039 a las siguientes 24 horas del tratamiento fue de 0.892 ± 0.053 y después de las 48 horas de 0.979 ± 0.059 , mostrando un ascenso leve en los niveles del índice de pulsatilidad, encontrando diferencia estadística significativa solo entre la última medición del IP ósea a las 48 horas con respecto al nivel basal de las 0 horas, con un valor de $P < 0.05$. (Tabla 4)

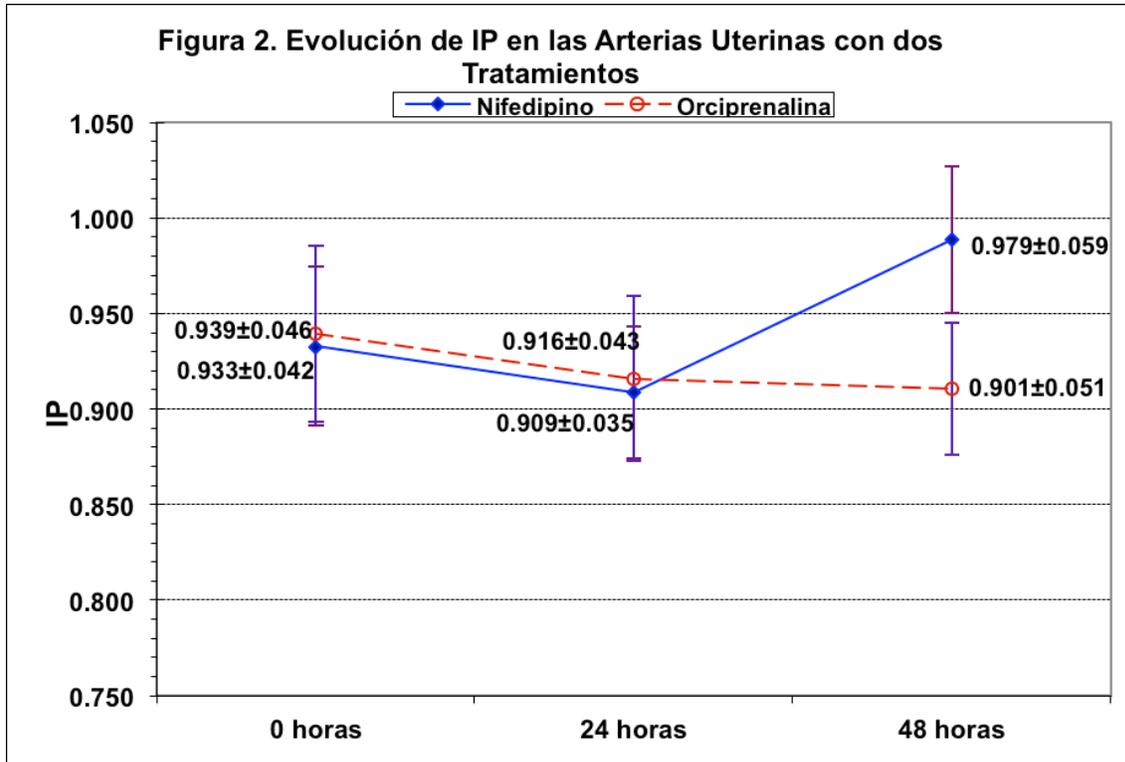
- **Orciprenalina**, el promedio del IP previo al tratamiento fue de 0.956 ± 0.079 , a las siguientes 24 horas de 0.962 ± 0.076 y después de las 48 horas de 0.901 ± 0.051 sin mostrar diferencias estadísticas significativas durante las tres determinaciones del índice de pulsatilidad. (Tabla 4). Además no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos fármacos cuando fue evaluada la arteria uterina.

Tabla 4 Promedio \pm Error estándar de IP en las Arterias Uterinas en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

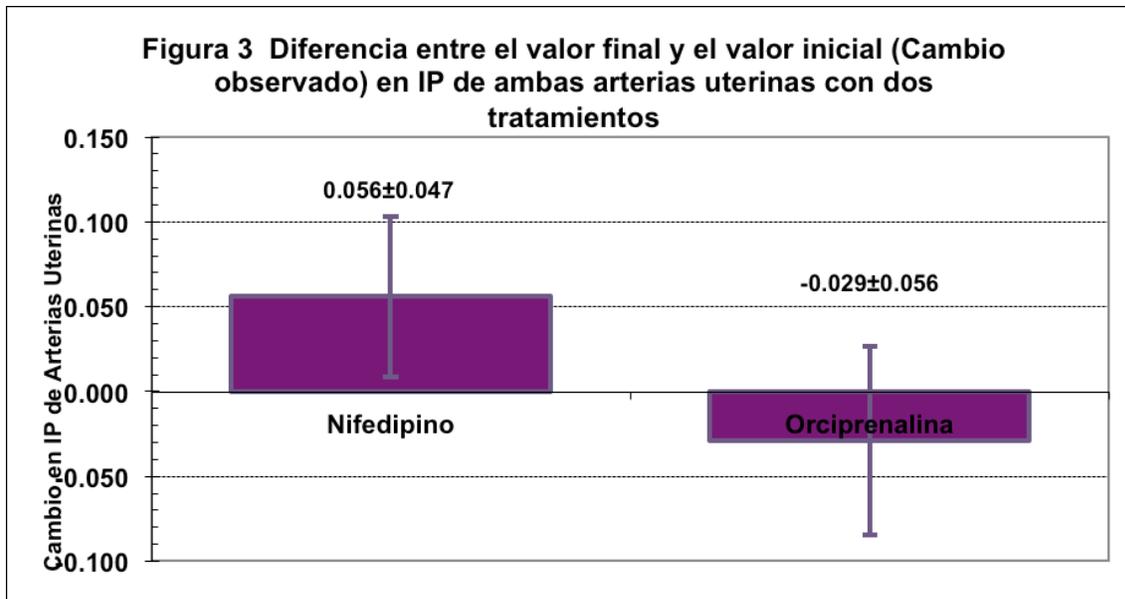
Tratamiento	n	0 horas	24 horas	48 horas
Nifedipino	27	0.827 ± 0.039	0.892 ± 0.053	$0.979 \pm 0.059^*$
Orciprenalina	27	0.956 ± 0.079	0.962 ± 0.076	0.901 ± 0.051

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento

La evolución del índice de pulsatilidad (IP) en la arteria uterina para ambos fármacos fueron representados para su mejor apreciación en la Figura 2, sin encontrar diferencias estadísticas significativas entre las medias para cada uno de los tiempos evaluados (0 horas, 24 y 48 horas) con (nifedipina vs orciprenalina).



También fue evaluado en la arteria uterina de una forma más específica el promedio más menos error estándar del cambio ocurrido entre el valor inicial y el valor final a las 48 horas con ambos medicamentos (Nifedipina vs Orciprenalina); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en sus valores promedios. El cambio ocurrido tuvo un valor promedio para Nifedipina fue de 0.056 ± 0.047 y para Orciprenalina fue de -0.029 ± 0.056 . (Figura 3)



Arteria umbilical:

- **Nifedipina**, el índice de pulsatilidad (IP) fue de 1.064 ± 0.034 antes de la aplicación del medicamento y durante las primeras 24 horas fue de 1.032 ± 0.040 para posteriormente a las 48 horas de iniciado el tratamiento mostrar un ligero aumento hacia 1.130 ± 0.039 , pero sin mostrar diferencias estadísticas significativas en el valor medio del índice de pulsatilidad (IP) entre las tres evaluaciones de flujometría Doppler realizadas. (Tabla 5)

- **Orciprenalina**, el índice de pulsatilidad (IP) fue de 1.185 ± 0.040 antes de la aplicación del medicamento y durante las primeras 24 horas de tratamiento disminuyó a 1.029 ± 0.056 para posteriormente a las 48 horas de iniciado el tratamiento mostró un descenso más marcado, llegando a un valor de 1.001 ± 0.035 , con esto se obtuvo diferencias estadísticas significativas entre las tres evaluaciones realizadas en la arteria umbilical, con un valor de $p < 0.05$. (Tabla 5)

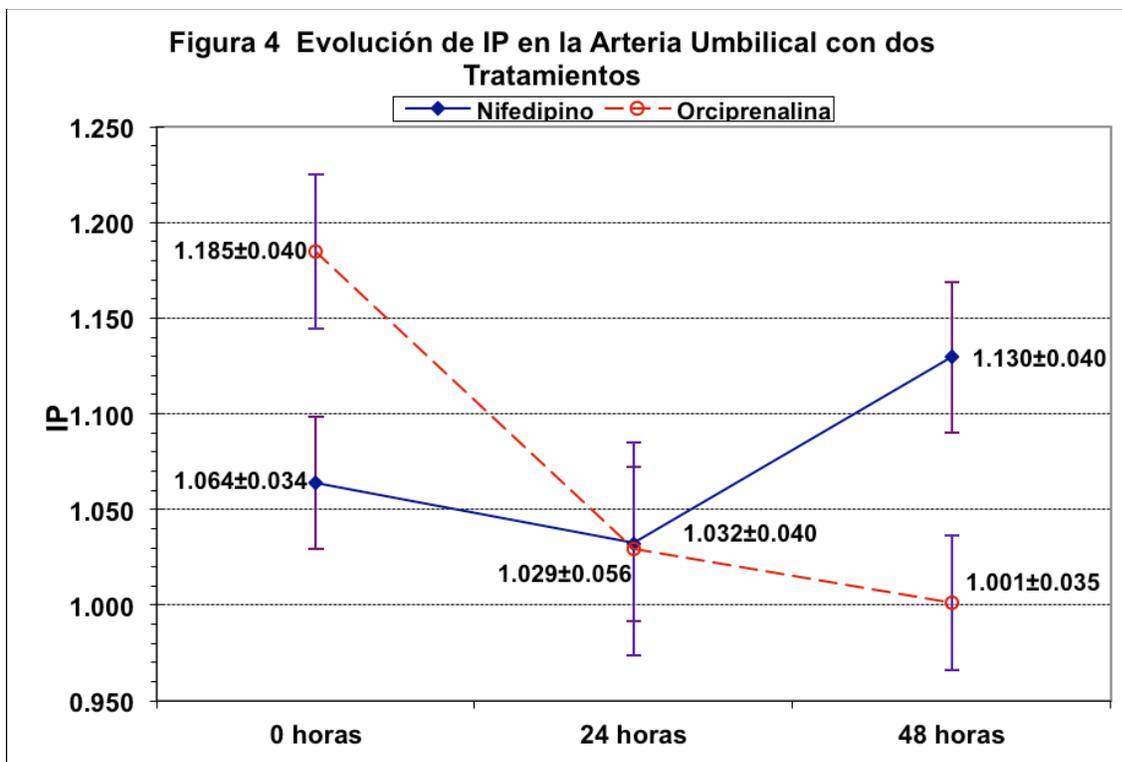
Tabla 5 Promedio \pm Error Estándar de IP en la Arteria Umbilical en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

Tratamiento	n	0 horas \neq	24 horas	48 horas \neq
Nifedipino	27	1.064 \pm 0.034	1.032 \pm 0.040	1.130 \pm 0.039
Orciprenalina	27	1.185 \pm 0.040*	1.029 \pm 0.056*	1.001 \pm 0.035*

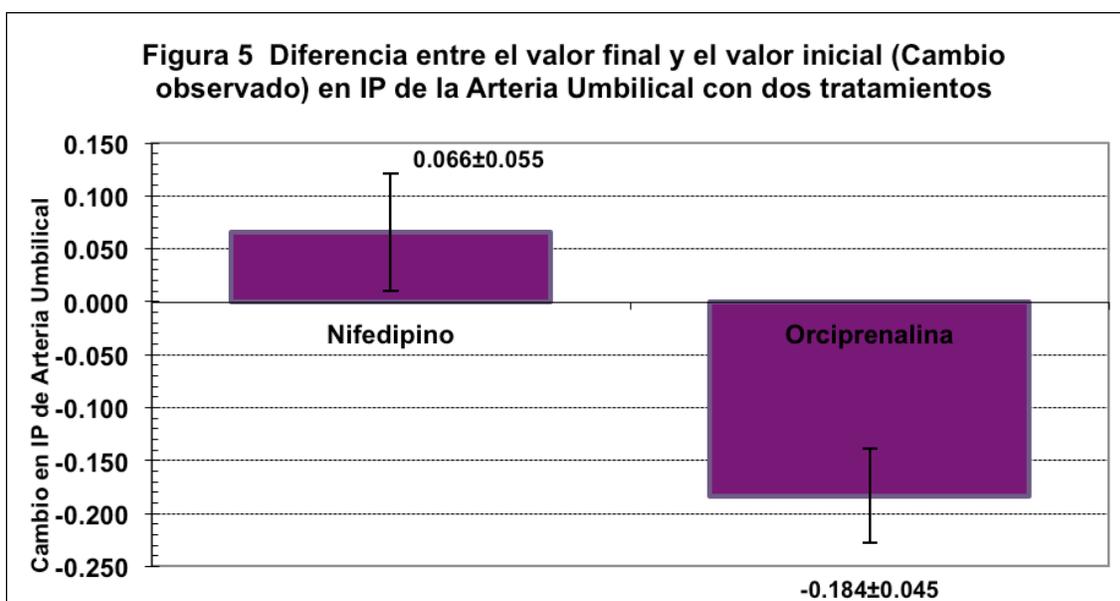
* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento

$\neq p < 0.05$ entre tratamientos

El promedio del IP de la arteria umbilical donde se valoraron las diferencias entre ambos medicamentos mediante la prueba T de student para muestras independientes, se encontró que los valores de IP en la primer determinación (0 horas) y a las (48 horas) del tratamiento mostraron diferencias estadísticas significativas entre Nifedipina y Orciprenalina, teniendo una $p < 0.05$ (Figura 4)



Se valoró también de una forma más específica el promedio más menos error estándar del cambio ocurrido entre el valor inicial y el valor final a las 48 horas con ambos medicamentos (Nifedipina vs Orciprenalina) evaluando en arteria umbilical; donde se encontraron diferencias estadísticas significativas en sus valores promedios con una $p < 0.05$. El cambio ocurrido tuvo un valor promedio para Nifedipina fue de 0.066 ± 0.055 y para Orciprenalina fue de -0.184 ± 0.045 (Figura 5)



Arteria cerebral media:

- **Nifedipina** , el valor medio del índice de pulsatilidad (IP) antes de iniciar el tratamiento se encontraba de 1.951 ± 0.85 y transcurridas las primeras 24 horas de tratamiento ya mostraba 1.942 ± 0.061 y posteriormente a las 48 horas de iniciado el tratamiento se encontraba en 2.021 ± 0.071 mostrando un leve ascenso, pero sin encontrar diferencias estadísticas significativas en el índice de pulsatilidad (IP) de 3 evaluaciones realizadas con dicho tratamiento (Tabla 6).

- **Orciprenalina**, el valor medio de IP antes del tratamiento fue de 1.977 ± 0.056 y a las siguientes 24 horas del tratamiento con un leve descenso a 1.949 ± 0.056 y a las 48 horas del tratamiento ya mostraba un mayor descenso encontrándose el valor de 1.867 ± 0.060 ; sin embargo, en las tres evaluaciones no fue posible encontrar diferencias estadísticas significativas. (Tabla 6)

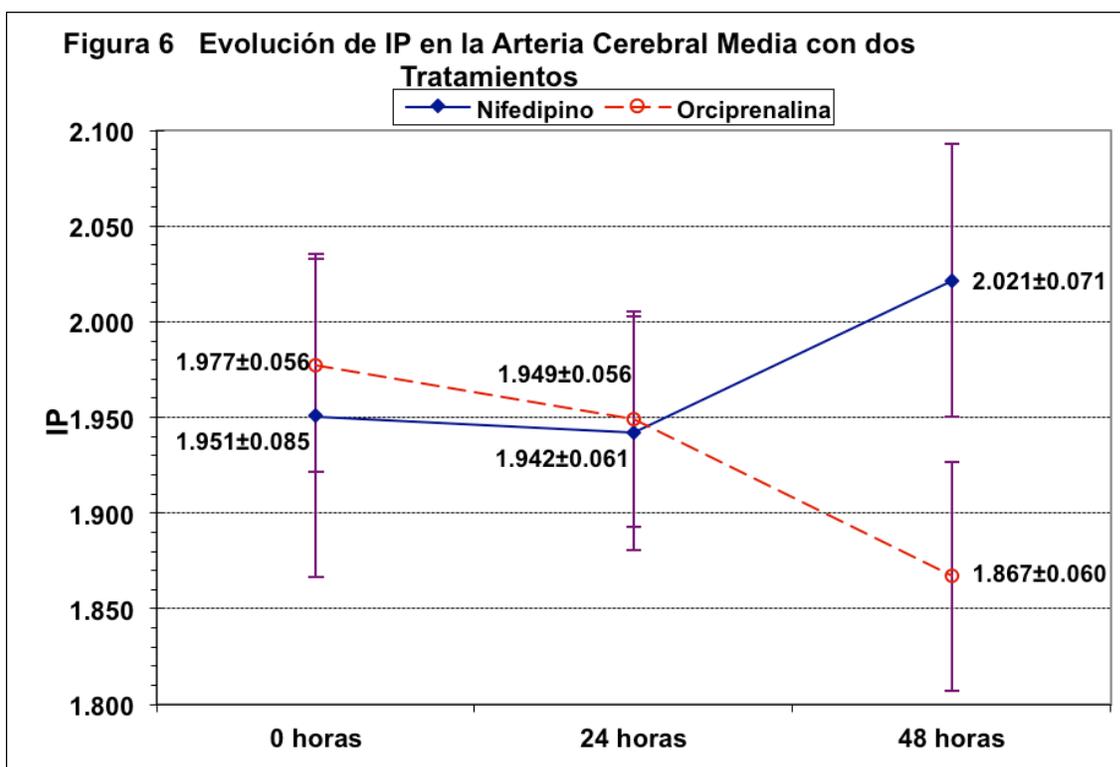
Tabla 6 Promedio \pm Error Estándar del IP en la Arteria Cerebral Media en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

<i>Tratamiento</i>	<i>n</i>	<i>0 horas</i>		<i>24 horas</i>		<i>48 horas</i>	
Nifedipino	27	1.951 \pm	0.085	1.942 \pm	0.061	2.021 \pm	0.071
Orciprenalina	27	1.977 \pm	0.056	1.949 \pm	0.056	1.867 \pm	0.060

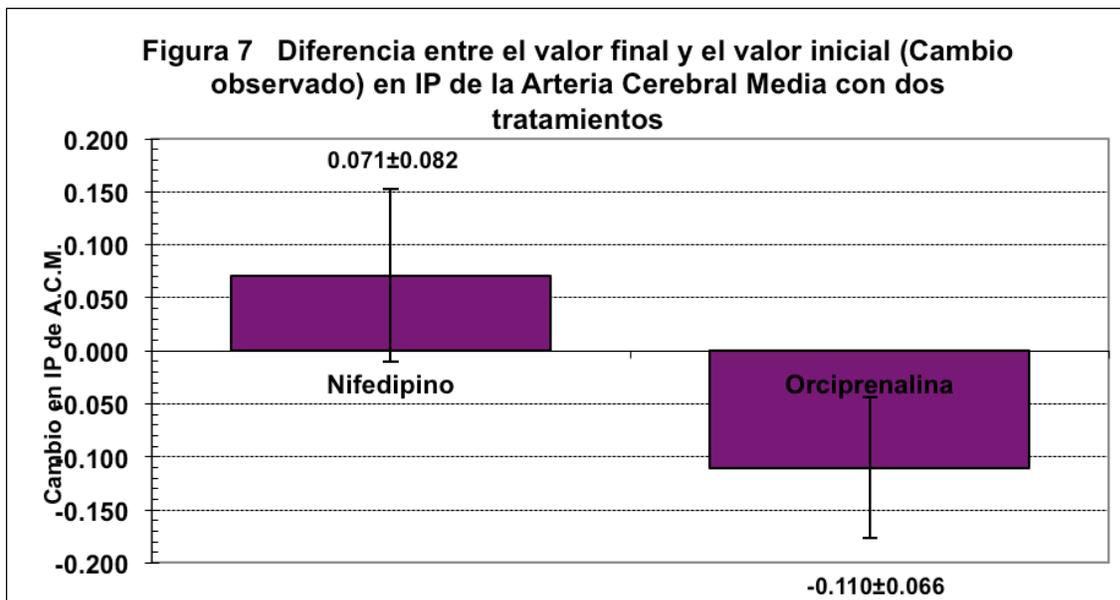
* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento

$\neq p < 0.05$ entre tratamientos

A pesar de mostrar la Nifedipina un ligero aumento en el IP y la Orciprenalina un descenso en el IP en la última determinación de las 48 horas, no se logra demostrar diferencias estadísticas significativas entre ambos medicamentos. (Figura 6)



Se valoró también de una forma más específica el promedio más menos error estándar del cambio ocurrido entre el valor inicial y el valor final a las 48 horas con ambos medicamentos (Nifedipina vs Orciprenalina) evaluando en arteria cerebral media; donde no se encontraron diferencias estadísticas significativas en sus valores promedio. El cambio ocurrido tuvo un valor promedio para Nifedipina fue de 0.071 ± 0.082 y para Orciprenalina fue de -0.110 ± 0.066 (Figura 7)



Índice cerebro-placentario:

- **Nifedipina**, el valor promedio de IP antes del tratamiento fue de 1.874 ± 0.094 y a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento de 1.943 ± 0.086 y con un leve descenso a las 48 horas posteriores al tratamiento de 1.851 ± 0.092 ; sin embargo, en las tres evaluaciones no se encontraron diferencias estadísticas significativas (Tabla 7).

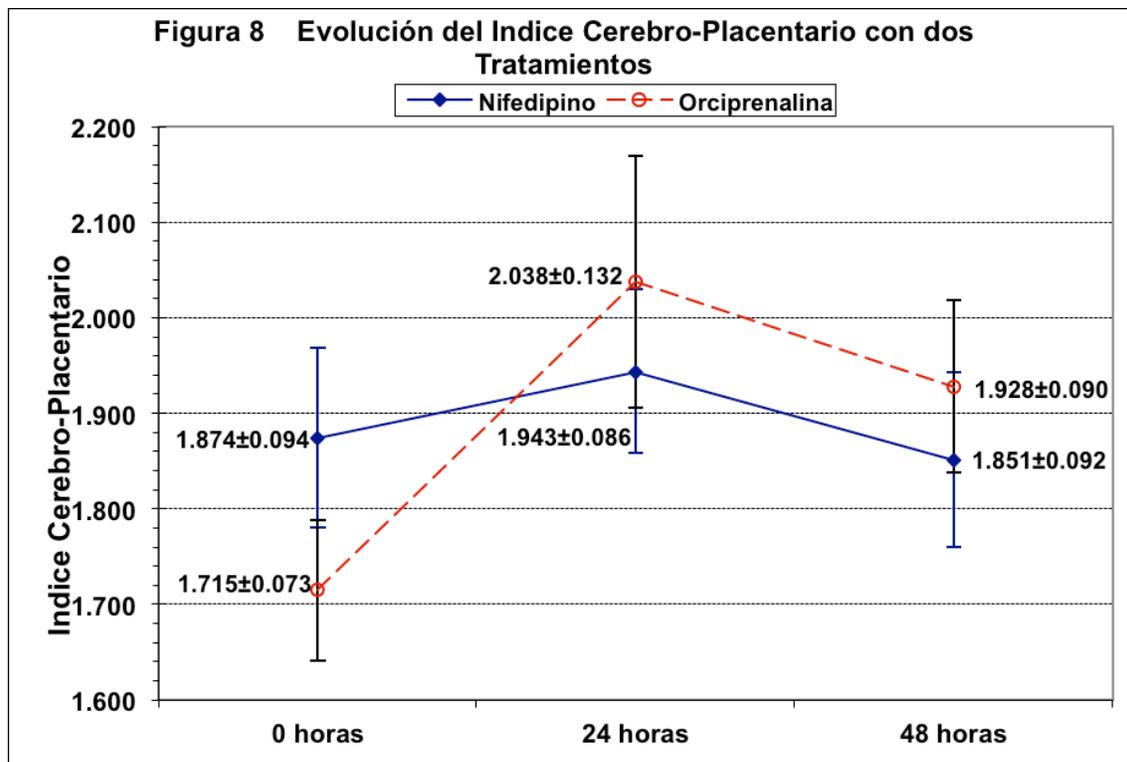
- **Orciprenalina**, el valor promedio en IP previo al tratamiento fue de 1.715 ± 0.073 y a las 24 horas posterior al inicio de tratamiento con 2.038 ± 0.132 mostrando una elevación considerable, para posteriormente a las 48 horas del inicio del tratamiento mostrar valores de 1.928 ± 0.090 mostrando un leve descenso; logrando marcar diferencias estadísticas significativas en el valor promedio del índice cerebro-placentario entre las evaluaciones de 24 y 48 horas respecto al valor inicial ósea previo al tratamiento, obteniéndose un valor de $p < 0.05$. (Tabla 7)

Tabla 7 Promedio \pm Error Estándar del Índice Cerebro-Placentario en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

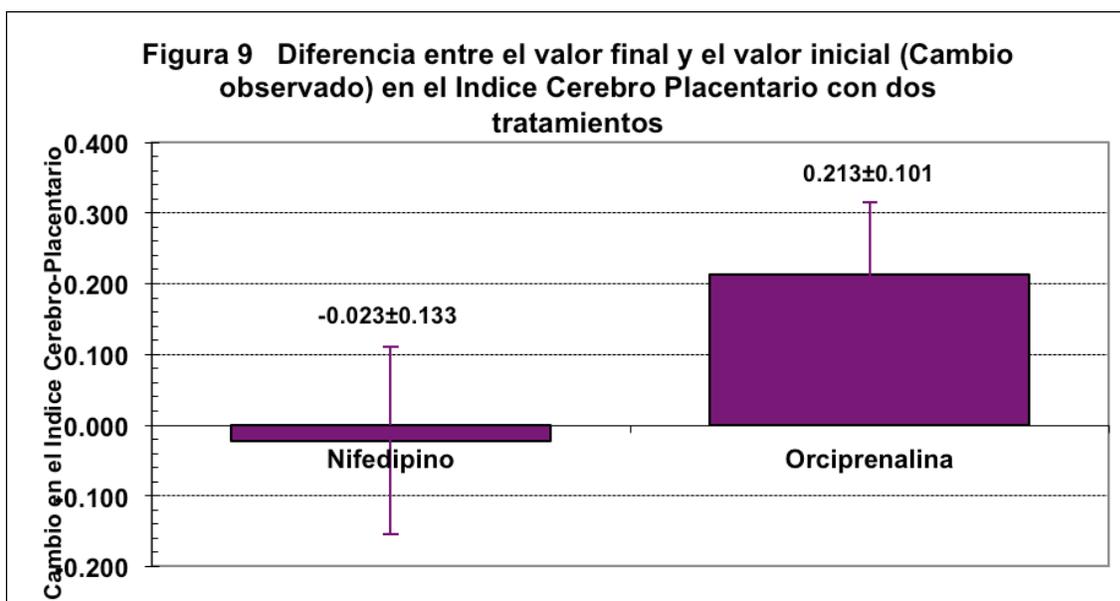
Tratamiento	n	0 horas	24 horas	48 horas
Nifedipino	27	1.874 \pm 0.094	1.943 \pm 0.086	1.851 \pm 0.092
Orciprenalina	27	1.715 \pm 0.073	2.038 \pm 0.132*	1.928 \pm 0.090 *

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento

A pesar de mostrar la Nifedipina y Orciprenalina un ligero aumento en el IP a las 24 horas de iniciado el tratamiento, no se logra demostrar diferencias estadísticas significativas entre ambos medicamentos durante la evaluación del **índice cerebro-placentario** (Figura 8).



Se valoró también de una forma más específica el promedio más menos error estándar del cambio ocurrido entre el valor inicial y el valor final a las 48 horas con ambos medicamentos (Nifedipina vs Orciprenalina) evaluando el índice cerebro-placentario; donde no se encontraron diferencias estadísticas significativas en sus valores promedio. El cambio ocurrido tuvo un valor promedio para Nifedipina fue de -0.023 ± 0.133 y para Orciprenalina fue de 0.213 ± 0.101 (Figura 9)



Frecuencia cardiaca materna:

Otras variables también valoradas durante el tratamiento de ambos uteroinhibidores que podrían tener alguna influencia en los cambios hemodinámicos maternos y fetales fueron también representados en tablas y figuras.

- **Nifedipina**, en 27 pacientes previo a su administración del medicamento mostraron promedios de frecuencia cardiaca materna (FC) de 84.37 ± 1.98 y en las primeras 24 horas del tratamiento el promedio encontrado fue de 82.56 ± 1.96 y a las 48 horas del tratamiento fue de 82.89 ± 2.34 sin mostrar cambios estadísticamente significativos entre las tres evaluaciones realizadas. (Tabla 8)

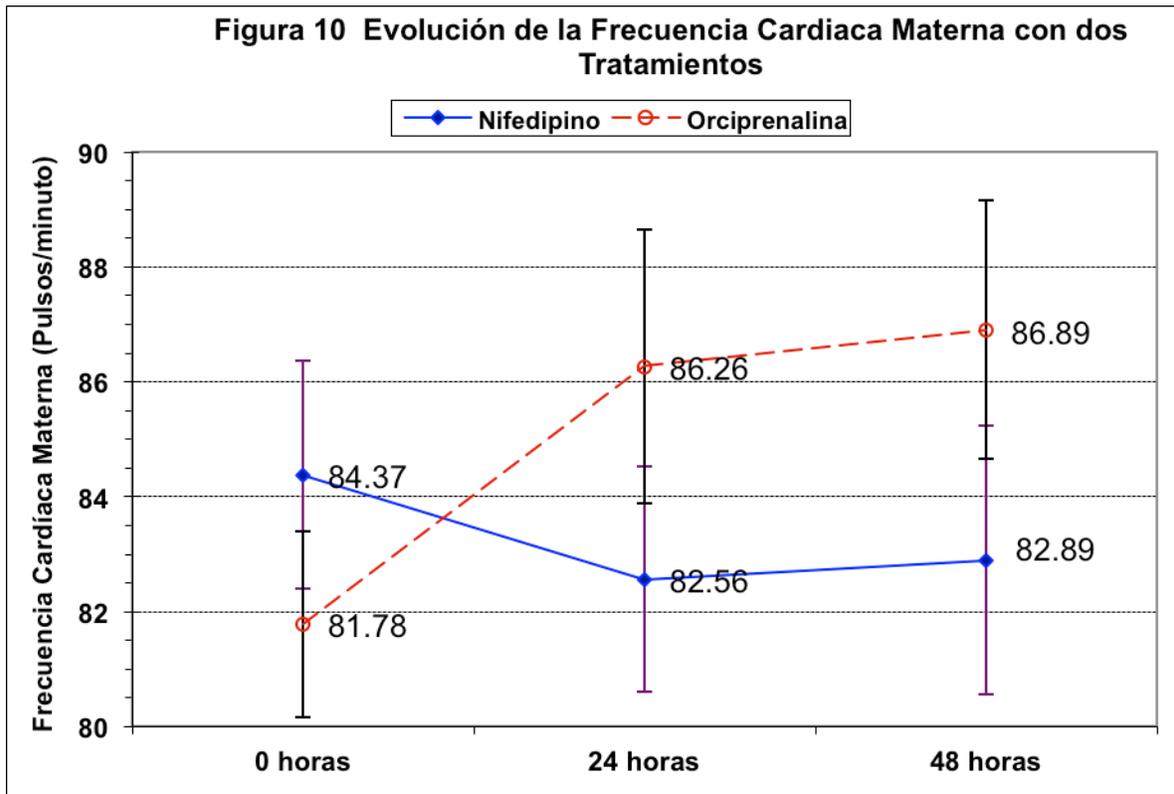
- **Orciprenalina**, en las 27 pacientes se encontró que el promedio de frecuencia cardiaca materna antes del tratamiento se encontraba en 81.78 ± 1.62 y a las 24 horas se encontraba en 86.26 ± 2.38 y a las 48 horas de tratamiento el promedio era de 86.89 ± 2.25 y de la misma manera no se encontró diferencias estadísticas significativas entre las tres evaluaciones realizadas. (Tabla 8)

Tabla 8 Promedio \pm Error Estándar de la frecuencia cardiaca materna en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

Tratamiento	n	0 horas		24 horas		48 horas	
Nifedipino	27	84.37 \pm	1.98	82.56 \pm	1.96	82.89 \pm	2.34
Orciprenalina	27	81.78 \pm	1.62	86.26 \pm	2.38	86.89 \pm	2.25

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento
 $\neq p < 0.05$ entre tratamientos

Por otro lado, mediante la realización de la prueba T de student para muestras independientes, no se encontraron diferencias estadísticas significativas en los promedios de niveles de frecuencia cardiaca materna cuando se comparo entre ambos tratamientos (Nifedipina vs Orciprenalina). (Figura 10)



Frecuencia cardíaca fetal (FCF):

- **Nifedipina** en 27 pacientes, donde antes del tratamiento los promedios fueron de 143.4 ± 1.6 , y en las primeras 24 horas del tratamiento el promedio fue de 139.4 ± 1.3 y a las 48 horas de tratamiento fue de 141.9 ± 1.2 sin mostrar cambios significativos entre las horas transcurridas del tratamiento. (Tabla 9)

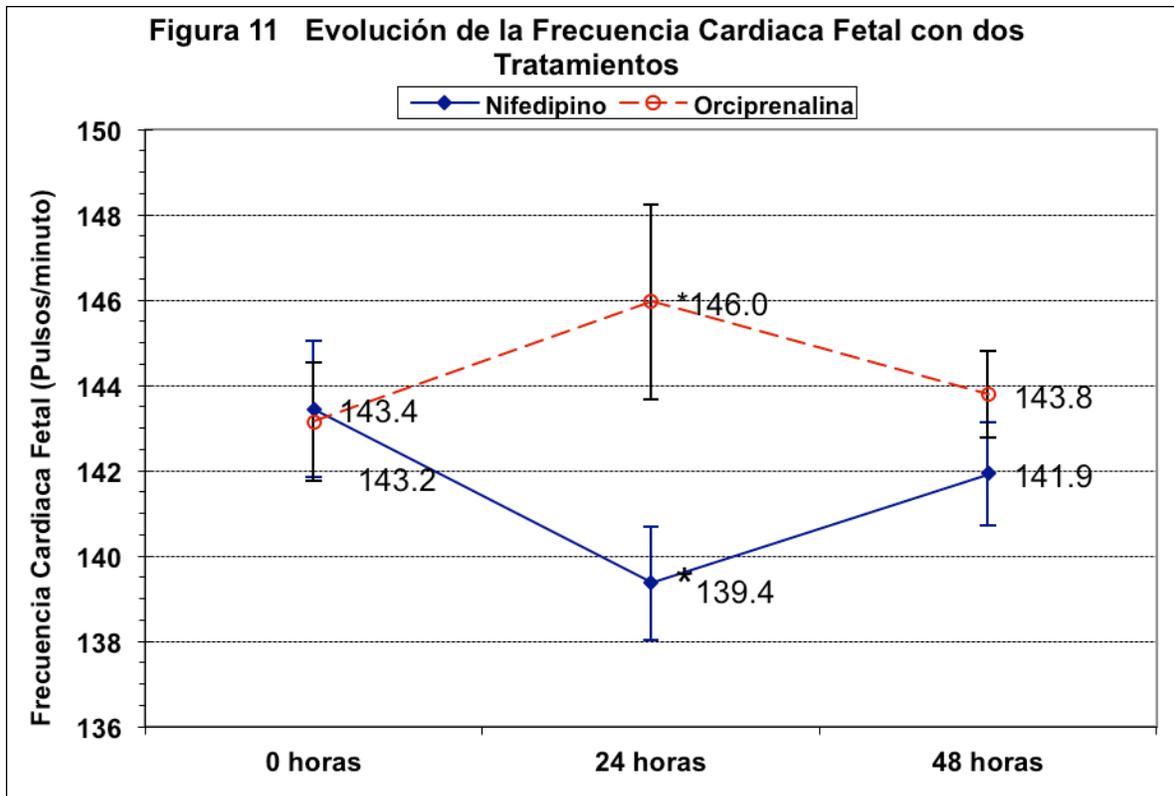
- **Orciprenalina** en las 27 pacientes, se encontró que el promedio de FCF antes del tratamiento se encontraba de 143.2 ± 1.4 y a las 24 horas se encontraba en 146.0 ± 2.3 y a las 48 horas de tratamiento en promedio de 143.8 ± 1.0 ; no encontrando diferencias estadísticas significativas en las tres evaluaciones realizadas. (Tabla 9)

Cuadro 9 Promedio \pm Error Estándar de la Frecuencia Cardiaca Fetal en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

Tratamiento	n	0 horas	24 horas \neq	48 horas
Nifedipino	27	143.4 \pm 1.6	139.4 \pm 1.3	141.9 \pm 1.2
Orciprenalina	27	143.2 \pm 1.4	146.0 \pm 2.3	143.8 \pm 1.0

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento
 $\neq p < 0.05$ entre tratamientos

Se encontraron diferencias estadísticas significativas en los promedios de niveles de FCF mediante la determinación de la prueba de T de student para muestras independientes con valores de $p < 0.05$, pero solo cuando se comparó entre ambos medicamentos el efecto a las 24 horas después de iniciar el tratamiento encontrando un ligero desnivel de FCF fetal con Nifedipina y un ligero aumento del nivel de FCF con el uso de Orciprenalina, logrando una diferencia estadísticamente significativa. (Figura 11)



* $p < 0.05$

Tensión arterial sistólica materna:

-**Nifedipina**, el valor basal fue de 107 ± 1.7 y a las 24 horas de tratamiento se encontró un promedio de 107.3 ± 2.2 y a las 48 horas un promedio de presión sistólica de 105.9 ± 2.0 ; sin mostrar diferencias estadísticas significativas en las tres evaluaciones realizadas. (Tabla 10)

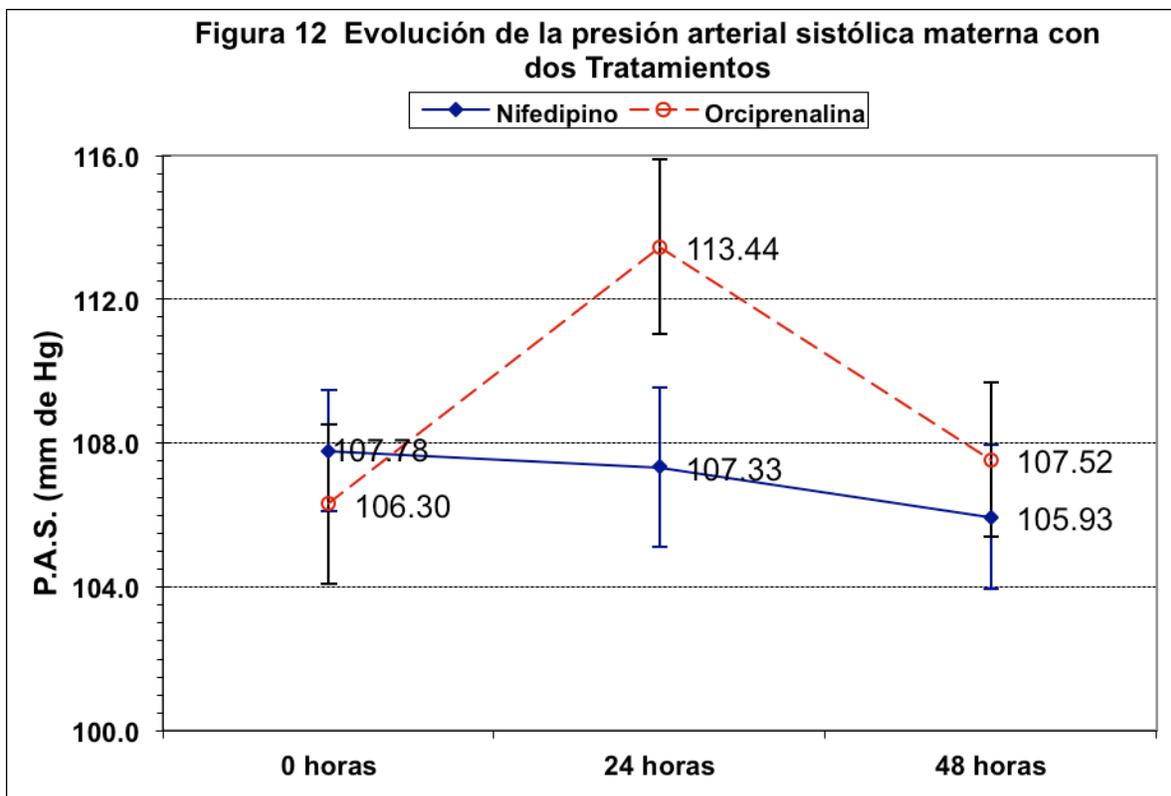
- **Orciprenalina**, su promedio previo al tratamiento se encontraba en 106.3 ± 2.2 , para las primeras 24 horas se encontraba en 113.4 ± 2.4 y para las 48 horas ya mostraba niveles promedios de 107.5 ± 2.1 ; de tal manera que logra obtenerse diferencias estadísticas significativas entre el nivel promedio previo al tratamiento con el promedio de presión sistólica a las 24 horas, encontrando una $p < 0.05$; sin encontrar cambios en la determinación de las 48 horas. (Tabla 10)

Cuadro 10 Promedio \pm Error Estándar de la Presión Arterial Sistólica materna en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

Tratamiento	n	0 horas	24 horas	48 horas
Nifedipino	27	107.8 \pm 1.7	107.3 \pm 2.2	105.9 \pm 2.0
Orciprenalina	27	106.3 \pm 2.2	113.4 \pm 2.4*	107.5 \pm 2.1

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento
 $\neq p < 0.05$ entre tratamientos

Los valores promedios de **presión arterial sistólica**, los cuales no muestran diferencias estadísticas significativas entre ambos medicamentos (Orciprenalina vs Nifedipina) cuando se determino bajo la prueba T de student de muestras independientes. (Figura 12)



Tensión arterial diastólica materna:

-**Nifedipina**, previo su aplicación se encontró un nivel promedio **presión diastólica** de 67.3 ± 1.5 , a las 24 horas de tratamiento se encontró de 64.6 ± 1.6 y a las 48 horas un promedio de 62.7 ± 1.5 ; mostrando diferencias estadísticas significativas entre la evaluación de las 48 horas con respecto al valor inicial previo al tratamiento con un valor de $p < 0.05$. (Tabla 11)

- **Orciprenalina** su promedio de **presión diastólica** previo al tratamiento se encontraba en 75.0 ± 1.0 , para las primeras 24 horas se encontraba en 66.9 ± 2.1 y para las 48 horas ya mostraba niveles promedios de 68.0 ± 1.1 ; mostrando también diferencias estadísticas significativas entre el valor promedio basal de **presión diastólica** con el valor promedio a las 24 y 48 horas obteniendo $p < 0.05$ en ambas determinaciones. (Tabla 11)

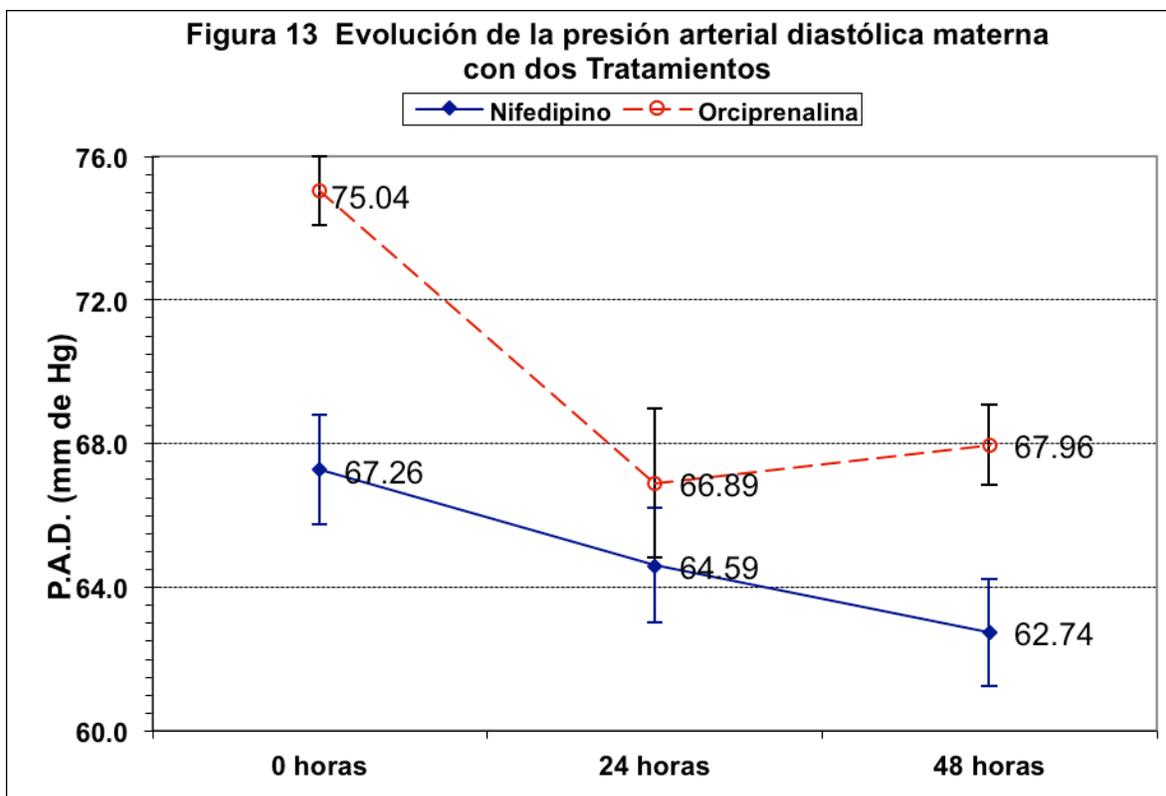
Tabla 11 Promedio \pm Error Estándar de la presión arterial diastólica materna en 27 embarazos de 28 a 34 semanas de gestación con dos Uteroinhibidores, se presentan cifras a las 0 horas, a las 24 y a las 48 horas.

Tratamiento	n	0 horas \neq	24 horas	48 hora s\neq
Nifedipino	27	67.3 ± 1.5	64.6 ± 1.6	$62.7 \pm 1.5^*$
Orciprenalina	27	75.0 ± 1.0	$66.9 \pm 2.1^*$	$68.0 \pm 1.1^*$

* $p < 0.05$ al comparar el cambio vs 0 horas internamente en el tratamiento

$\neq p < 0.05$ entre tratamientos

La variación de la **presión arterial diastólica** cuando se aplicaron ambos medicamentos, encontrando diferencias estadísticas significativas mediante la prueba T student para muestras independientes entre el valor previo al tratamiento (0 horas) con respecto a las 48 horas de tratamiento. El hallazgo encontrado son diferencias internas dentro del uso de cada tratamiento (Nifedipina vs Orciprenalina). (Figura 13)



También se valoro mediante la relación de Spearman el coeficiente de correlación con la edad gestacional promedio al momento del estudio y la puntuación de Apgar y Capurro al nacimiento con Nifedipina y Orciprenalina; encontrando para Nifedipina un coeficiente de correlación de .753 para Apgar y .391 para Capurro, ambos valores sin encontrar diferencias estadísticas significativas. De la misma manera para la Orciprenalina encontrando un coeficiente de correlación de .234 para Apgar y .181 para Capurro, ambos valores sin encontrar diferencias estadísticas significativas. (Tabla 12)

Tabla 12 Relación de Spearman. Edad Gestacional vs APGAR y Capurro con dos Uteroinhibidores.

Tratamiento	APGAR	Capurro	Valor de p
Nifedipino	.753	.391	NS
Orciprenalina	.234	.181	NS

*p<0.05

Algunas otras características de nuestra población también fueron evaluadas las cuales complementan nuestros resultados: la edad promedio materna, la edad gestacional realizada por ultrasonido y la edad gestacional obtenida al nacimiento mediante la valoración de Capurro, así como el peso al nacimiento y la vía de resolución obstétrica (parto vaginal eutócico y la vía abdominal-cesárea), todas estas características no mostraron diferencias estadísticas significativas al comparar las medias entre ambos tratamientos (Nifedipina vs Orciprenalina).

Se obtuvo el valor promedio de edad materna tanto para Nifedipina como para Orciprenalina; siendo de 20.3 años y 21.2 años respectivamente, con un valor promedio total de 20.7 ± 5.0 .

La edad promedio fetal por ultrasonido para el grupo de Nifedipina fue de 30.7 semanas y para el grupo de Orciprenalina de 31.5 semanas con un valor promedio total de 31.1 ± 1.8 semanas de gestación. La edad promedio obtenida al nacimiento en aquellos fetos que recibieron Nifedipina fue de 38.8 semanas y para Orciprenalina de 38.6 semanas con un valor promedio total de 38.7 ± 1.2 .

El peso al nacimiento del recién nacido para aquellos que recibieron Nifedipina fue de 3,021 gramos y para aquellos que recibieron Orciprenalina fue de 3,189 gramos, con un valor promedio total de $3,105 \pm 451$ gramos.

La vía de nacimiento fue muy similar entre los fetos que recibieron Nifedipina y Orciprenalina, con un valor total de 28 cesáreas contra 26 partos eutócicos. (Tabla 13)

Tabla 13 Promedio \pm Error Estándar de características en 54 embarazos, tratados entre las semanas 28 a 34 con dos uteroinhibidores.

Tratamiento	<i>Nifedipino</i>	<i>Orciprenalina</i>	<i>Total</i>
Edad materna.	20.3 \pm 4.6	20.7 \pm 5.4	20.7 \pm 5.0
Edad gestacional (USG).	30.7 \pm 1.9	31.5 \pm 1.5	31.1 \pm 1.8
Edad (Capurro).	38.8 \pm 1.3	38.6 \pm 1.1	38.7 \pm 1.2
Peso al nacimiento (Grs).	3021 \pm 466	3189 \pm 427	3105 \pm 451
Partos eutócicos/Cesáreas	14/13	14/13	28/26

*p<0.05 al comparar las medidas entre tratamientos

8.1 COMENTARIOS Y DISCUSION

En la actualidad todavía no se dispone de una droga uterolítica ideal y existen dudas razonables respecto a los beneficios reales de la tocolisis.

De acuerdo a los análisis de las publicaciones encontradas en la literatura médica como en nuestros resultados, se sugiere que los tocolíticos B-adrenérgicos son eficaces para detener el trabajo de parto pretérmino en lapsos de 24 a 48 horas, con la finalidad de inducir la madurez pulmonar fetal antes de las 34 semanas de gestación y garantizar un mejor resultado perinatal (12). Sin embargo, ninguna investigación hasta la fecha ha demostrado un efecto beneficioso de los tocolíticos sobre la morbilidad o mortalidad perinatal o la prolongación de la gestación hasta llegar al término. Así mismo no se conoce con seguridad si son causantes de efectos directos sobre la salud materna y fetal. (28)

Existen pocos estudios publicados en los cuales se haya dedicado su atención a evaluar la flujometría Doppler sobre todo con el uso de Nifedipina vs Ritodrina por ser uno de los fármacos más utilizados en el grupo de los simpaticomiméticos. Respecto a este punto cabe mencionar que durante nuestra investigación no encontramos ningún estudio que evaluara los efectos mediados con el uso de Orciprenalina en el manejo de la amenaza de parto pretérmino, de ahí nuestro interés en particular de conocer más sobre sus implicaciones hemodinámicas en la flujometría Doppler. Algunas publicaciones incluso no han llegado a demostrar en sus evaluaciones ciertas alteraciones de los índices de pulsatilidad (IP) en vasos sanguíneos maternos y fetales de manera significativa.

Con respecto a la Nifedipina se ha reportado que es un medicamento uteroinhibidor eficaz y seguro, con mucho menos efectos colaterales que la ritodrina, la cual esta implicada con alto porcentaje de efectos colaterales en la madre(15). En un estudio reciente donde evaluaron los cambios en la flujometría Doppler con el uso de Nifedipina vs Atosiban no encontraron resultados adversos en sus evaluaciones, siendo que ellos

también evaluaron prácticamente algunas de las mismas variables que en nuestro estudio: (FCF, movimientos fetales y flujometría Doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media); evaluando también el uso de inductores de la maduración pulmonar fetal (corticoides). A diferencia de nuestro estudio no fue posible valorar el efecto de los corticoides como maduradores pulmonares y sus efectos en los índices de impedancia del Doppler, ya que no se contó con un grupo control al cual no se le aplicaron los corticoides (dexametasona), puesto que ante el cuadro clínico de la amenaza de parto pretérmino y la propia ansiedad materna no se rechazó la aplicación de dicho fármaco y se aplicó a todas las pacientes de manera preventiva. Al respecto se sabe que al parecer los corticoides no tienen efecto directo sobre el feto en las evaluaciones de la arteria umbilical y arteria cerebral media cuando se está utilizando con Nifedipina.(48) Hay otros estudios donde han reportado disminución del índice de pulsatilidad en la arteria umbilical (AU) y en el ductus venoso (DV), pero dicho cambio es transitorio y después de algunos días recupera a sus valores normales o sea a los previos antes de la aplicación de la betametasona, no han reportado cambios en las arterias uterinas (AUt) o en la arteria cerebral media (ACM), pero consideran un efecto directo en la circulación fetal. El mecanismo responsable de la alteración en la circulación feto placentaria no es claro, se considera que pudiera estar relacionado con aumento de la presión arterial, o bien por reducir las resistencias placentarias como resultado del óxido nítrico causante de la vasodilatación mediado por la corticotropina placentaria. (54)

En un interesante estudio donde evaluaron la flujometría Doppler mediante el uso de Nifedipina en vasos sanguíneos diferentes a los de nuestro estudio (arterias cerebral media, renales, conducto arterioso, arteria umbilical, arteria pulmonar, aorta y arterias uterinas de la gestante), no demostraron aún así la presencia de un compromiso materno o fetal.(49) Por ello creemos que se requiere homogenizar los parámetros a evaluar para la realización de investigaciones multicéntricas que brinden una mayor experiencia en el uso de fármacos uteroinhibidores. Otros autores han evaluado prácticamente los mismos vasos sanguíneos que nuestro estudio pero también se trata de un número muy reducido de pacientes lo que hace que continúe siendo escasa la experiencia. (13)(45) De cualquier manera, no logran encontrar cambios significativos en la flujometría Doppler con el uso de Nifedipina. Con respecto a estos estudios y a diferencia del nuestro no evaluaron el índice cerebroplacentario pero sí el Doppler a través de las válvulas auriculoventriculares; y además utilizaron dosis diferentes de Nifedipina tanto de inicio

como de mantenimiento. Es así que existen algunas diferencias con otros autores respecto a dosis empleada de medicamentos e incluso la combinación con otro tipo de uteroinhibidores que no han sido evaluados por si solos en la flujometría Doppler. (20) Consideramos que podrían tener implicaciones y generen efectos en los vasos sanguíneos estudiados y con ello crear un sesgo en el análisis del principal uteroinhibidor. Hacemos nuevamente énfasis en la necesidad de homogenizar los criterios para evaluar los uteroinhibidores.

Nuestra experiencia con las arterias uterinas ha sido bastante satisfactoria, ya que los cálculos de varianzas entre la Nifedipina y Orciprenalina no mostraron cambios significativos en la circulación materna antes y durante el tratamiento, incluso no se registraron niveles de hipotensión arterial materna o taquicardia materna-fetal, estando así prácticamente ausentes los efectos colaterales para ambos fármacos. Cabe mencionar que lo único relevante fue una disminución de la presión arterial diastólica de 5 mmHg a las 48 horas de iniciado el tratamiento con Nifedipina, sin que la madre refiriera ningún malestar. Algunos autores han mencionado varios efectos colaterales de la Nifedipina como hipotensión materna importante,(10)(30) incluso con un compromiso fetal letal.(35) Otros autores refieren hipotensión arterial materna de 10 a 15 mmHg en presión diastólica lo que además mostró cambios de la FCF con un aumento de 10 latidos minuto. Han llegado a considerar que la hipotensión materna severa no está asociada a la Nifedipina y que en caso de presentarse puede ser debida a otras condiciones maternas implicadas(19).

Es conocido que los bloqueadores de los canales de calcio relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre casi todos los lechos venosos, de ahí que no afecten mucho la precarga cardiaca (19). Nuestro estudio respalda que si mantenemos a la paciente en un buen estado de hidratación y con soluciones mediante vena permeable se logra evitar efectos de hipotensión arterial. Existen reportes por otros autores encontrando otros efectos colaterales como son: cefalea (19.5%), hiperemia facial (8.1%) y náuseas/vómitos (6.5%), enfatizando que sus efectos potencialmente graves en la gestante son raros (27).

La mayoría de los estudios donde evaluaron la respuesta de la Arteria Umbilical encontraron algunas variaciones en los flujos Doppler sin embargo no aportan datos

suficientes para designar que se pueda tratar de una acidosis o hipoxia fetal. (26) Nuestra experiencia también ha sido bastante aceptable, a pesar de mostrar algunas diferencias estadísticas significativas entre ambos medicamentos o bien entre el valor inicial y el valor a las 48 horas, los Índices de Pulsatilidad (IP) logran estar dentro de los percentiles normales para cada edad gestacional. Por lo tanto no muestra alteraciones en la circulación placentaria. Lo que nos hace sugerir que el flujo umbilical se muestra normal ante la aplicación de Nifedipina como de Orciprenalina y no genera cambios en las resistencias de este vaso sanguíneo.

La Arteria Cerebral Media es el vaso que nos orienta a evaluar una redistribución hemodinámica fetal en estado de hipoxia, pero también es un vaso sanguíneo que no cuenta actualmente con una experiencia amplia en la evaluación y repercusión fetal durante el uso de Nifedipina y simpaticomiméticos (Orciprenalina). En nuestra experiencia ha sido claro que los resultados apoyan que la circulación cerebral se mantiene intacta. Y los Índices de Pulsatilidad del Doppler los encontramos dentro de los percentiles normales para la edad gestacional; es decir, el feto ha tolerado adecuadamente el efecto ambos fármacos y no hay evidencia de valores estadísticamente significativos. Aunque actualmente se viene utilizando el calculo del Índice Cerebro Placentario como predictor de resultados adversos fetales, este nos ofrece la ventaja de detectar con mayor anticipación dicha redistribución del flujo sanguíneo fetal, pero actualmente no se cuenta con investigaciones que compartan experiencia ante la aplicación de la Nifedipina y mucho menos con la Orciprenalina. Nuestros resultados muestran una adecuada correlación entre la aplicación de estos fármacos y una buena circulación cerebral fetal, sugiriendo que el feto puede adaptarse fácilmente ante el efecto farmacológico. Se conoce que el cerebro fetal humano es capaz de activar la autorregulación al disminuir las resistencias del flujo sanguíneo a este nivel, con la finalidad de prevenir hipoxia.

La edad gestacional al momento del estudio no mostro resultados adversos en los Índices de Pulsatilidad (IP) y tampoco mostro resultados adversos en las evaluaciones al momento del nacimiento (Apgar y Capurro), los cuales no se esperaba que mostraran cambios puesto que todos los fetos llegaron hasta el final de la gestación. Los resultados neonatales que obtuvimos no mostraron efectos en los primeros minutos posteriores al nacimiento. En este contexto mantenemos una buena relación con resultados similares a los nuestros donde han evaluado el test de Apgar al nacimiento a los 5 y 10 minutos, y

gasometría en vena umbilical sin encontrar diferencias significativas.(33) Todas las evaluaciones de recién nacido rutinarias que se llevaron a cabo en nuestro estudio no mostraron irregularidades reportadas por el servicio de neonatología. Creemos que la nifedipina y orciprenalina son buenos uteroinhibidores durante el manejo de la amenaza de parto pretérmino y además son bien tolerados por la madre y el feto, con efectos colaterales prácticamente ausentes.

Importante mencionar que no fue necesario utilizar ninguna combinación con otro tipo de fármacos uteroinhibidores como rescate, es decir el efecto de sinergia entre fármacos no fue valorado para el manejo de la amenaza de parto pretérmino, ya que se lograron inhibir la actividad uterina con un solo fármaco; esto quizás pudiera en caso de haber sido necesario tener implicación clínica y reflejarse en nuestros resultados. En la experiencia de otros autores incluso han tenido resultados desfavorables al realizar combinaciones de fármacos uteroinhibidores sin saber la realidad de los hechos que se vieron implicados para tener tales desenlaces. No fue evaluada la flujometría Doppler durante la dinámica uterina puesto que se tomo bastante cuidado de evitar tomar la determinación durante la contracción uterina, movimientos corporales fetales o movimientos respiratorios fetales, sabiendo de antemano que pueden ser alterados los flujos Doppler sobre todo a nivel de vasos uterinos; esto sobre todo en la primer toma de Doppler, y fue mucho más sencillo en las subsiguientes tomas de las 24 y 48 horas de tratamieto puesto que la madre solia estar más tranquila y prácticamente con un efecto ya de uteroinhibición; para ambos fármacos fue la misma aplicación.

En el presente estudio la flujometría Doppler evaluada en los diferentes vasos sanguíneos maternos y fetales no mostró alteraciones significativas, ya que todos los parámetros resultantes se encontraban dentro de percentiles normales para cada edad gestacional. A pesar de encontrar algunos valores del Índice de Pulsatilidad (IP) con diferencias estadísticas significativas no logran tener una representación clínica importante en el bienestar materno o fetal.

9.1 CONCLUSIONES

Los cambios hemodinámicos mediante la flujometría Doppler mostraron que a mayor edad gestacional menor el índice de pulsatilidad (IP) cuando fue utilizada la Nifedipina y la Orciprenalina. Lo que representa una menor resistencia vascular conforme aumenta la edad gestacional.

El Doppler de la Arteria Uterina en el manejo de la amenaza de parto pretérmino mostro cambios significativos antes y durante el tratamiento con Nifedipina, con una tendencia a elevar los IP; sin embargo, los IP se mantuvieron dentro de los percentiles de normalidad para la edad gestacional y no representaron un compromiso clínico materno-fetal. La Orciprenalina no mostro afectación en los vasos uterinos.

El Doppler de Arteria Umbilical en el manejo de la amenaza de parto pretérmino mostraron cambios significativos antes y durante del tratamiento con Orciprenalina; con una tendencia a la disminución del IP; sin embargo, los IP permanecieron dentro de los percentiles de normalidad para la edad gestacional y no representaron un compromiso clínico materno-fetal. La Nifedipina no mostro afectación en la Arteria Umbilical.

El Doppler en la Arteria Cerebral Media en el manejo de la amenaza de parto pretérmino no mostro cambios significativos antes y durante el tratamiento con Nifedipina y Orciprenalina. Los IP dentro de los parámetros normales para la edad gestacional. El feto mantiene una circulación cerebral sin cambios.

El Doppler del Indice Cerebro Placentario en el manejo de la amenaza de parto pretérmino mostro cambios significativos antes y durante el tratamiento con Orciprenalina; con una tendencia a elevar los IP; sin embargo, los IP permanecieron dentro de los percentiles de normalidad para la edad gestacional y no representaron un compromiso clínico materno-fetal. La Nifedipina no mostro afectación en el Indice Cerebro

Placentario. El feto logra adaptarse manteniendo una circulación cerebro-placentaria normal.

La frecuencia cardíaca materna no mostro cambios en sus niveles antes y durante el manejo de la amenaza de parto pretérmino con Nifedipina y Orciprenalina. La madre tolera adecuadamente dicho tratamiento.

Los niveles de Presión Arterial Sistólica y Diastólica durante el manejo de la amenaza de parto pretérmino mostraron cambios significativos antes y durante el tratamiento con Nifedipina y Orciprenalina; sin embargo los valores registrados no mostraron una respuesta sintomática en la madre y se encontraban dentro de valores clínicos normales.

La Frecuencia Cardíaca Fetal durante el manejo de la amenaza de parto pretérmino mostró leves cambios con el uso de Nifedipina y Orciprenalina. Todos los valores se encontraron dentro de los rangos de normalidad. El ritmo cardíaco fetal tolera adecuadamente los efectos de ambos fármacos.

El resultado perinatal mediante la evaluación de Apgar y Capurro al nacimiento fue adecuada, y todos los embarazos llegaron al término de la gestación. La Nifedipina y Orciprenalina no parecen afectar el resultado perinatal.

10.1 BIBLIOGRAFIA

- 1.- Estadística hospitalaria HCG "Dr. Juan I Menchaca" 2004-2008
- 2.- Marc J.N. The history of tocolysis, BJOG 2003;110:94-97
- 3.- L.Cabero. Cribado en medicina materno-fetal. Barcelona, Ediciones Mayo, 2000 p.169.
- 4.- Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología 2002, Instituto Nacional de Perinatología México. "Amenaza de Parto Pretérmino", pag. 15-18.
- 5.- Goodman&Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª Edición TheMcGraw-Hill Interamericana. 1996;(1):211-229.
- 6.- Publicación médica: Laboratorio Boehringer Ingelheim Prometo México. Alupent Orciprenalina.
- 7.- Spatling L, Fallenstein F, Schneider H, Dancis J. Bolus tocolysis: Treatment of preterm labor with pulsatile administration of a α -adrenergic agonist. Am J Obstet Gynecol 1989;160:713-7
- 8.- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1995 Vol. 4, Interamericana McGraw Hill, Jay D. IAMS, MD Director huésped 645-780.
- 9.- Mulders LG, Boers GH, Prickartz W, Hein PR A Study of maternal ECG characteristics before and during intravenous tocolysis with beta-sympathomimetics. Effects tocolysis on maternal ECG characteristics. Acta Obstet Gynecol Scand. 1987;66(5):417-20
- 10.- Warwick Giles, A Bisits. The present and future of tocolysis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2007;21(5)857-868
- 11.- V Cararach, M Palacio, S Martínez, Pere Deulofeu. Nifedipine versus ritodrine for supresión of preterm labor comparison of their efficacy and secondary effects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2006;127(2):204-8
- 12.- Papatsonis D.N.M., Kok J.H., Van geijn H.P., PhD, Bleker O.P., Adér H.J., Dekker G.A. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. Obstet Gynecol 2000;95:477-81.
- 13.- Groome L.J., Goldenberg R.L., Cliver S.P., Davis R.O., Copper R.L. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal B-sympathomimetic tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1992;167:873-9

- 14.- Isabella N, Francesca M, Herbert V, Barbara V, Fabio F. Computerized evaluation of fetal Heart rate during tocolytic treatment: comparison between atosiban and ritodrine. *Am J Perinatol.*2009;26(4):259-63
- 15.- Hearne A.E., Nagey D. Therapeutic Agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clinical Obstetrics and gynecology* 2000;43(4):787-801
- 16.- Papatsonis H.P., Van Geijn H.J., Ader, F.M. Lange, O.P. Bleker, G.A. Dekker. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *D.N.M. Obstet Gynecol* 1997;90:230-4
- 17.-J.Ferguson, T. Schutz, R.Pershe, D. Stevenson, T. Blaschke. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1485-90
- 18.- Moynihan AT, Smith Tj, Morrison JJ. The relaxant effect of nifedipine in human uterine smooth muscle and the BK (Ca) channel. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198 (2):237
- 19.- Papatsonis DN, Bos JM, Van Geijn HP. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor. *Am J Ther.*2007 jul-aug;14(4):346-50
- 20.- García J.A., González A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. Ritodrine in threatened preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998;61:239-244
- 21.- Anwar H. Nassar, Antoine A Abu-Musa, Johnny Awwad, Ali Khalil. Two Dose Regimens of Nifedipine for Management of Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol* 2009;26:575-581
- 22.- Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol.* 1980;229:1-5
- 23.- Hyagriv N, Simhan MD, MS.CR , Steve N, Caritis MD Prevention of Preterm Delivery. *N Engl J Med.* 2007;357:477-87
- 24.- L.A. Magee, B. Schick, A.E. Donnerfeld, S. Sage, B. Conover, L. Cook, P. McElhatton, M. Schmidt, G. Koren. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823-8
- 25.- Kupferminc M. Lessing J.B., Yaron Y., Peyser M.R. Nifedipine versus ritodrine for supresión of preterm labour. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1993;100:1090-4
- 26.- J. Ferguson, D. Dyson, T. Schutz, D. Stevenson. 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.

- 27.- Stephanie L K, Steven Friedman, Martin L, Schwartz. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.2004;190:1773-6
- 28.-Warwick Giles, A Bisits The present and future of tocolysis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2007;21(5)857-868
- 29.- Laurence Bal, Stéphane Thierry, Elsa Brocas, Marie Adam. Pulmonary edema induced by calcium-channel blockade for tocolysis. *Anesth Analg* 2004;99:910-1
- 30.- Chan LW, Sahota Ds, Yeung SY, Leung TY, Fung TY. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour. *Hong Kong Med J*.2008;14:267-72
- 31.- Heus R, Mol BW, Erwich JJ, Van Geijn HP, Gyselaers WJ. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort sutudy.*BMJ*.2009;338:B744
- 32.- Glock J, Morales W, Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960-4
- 33.- .- Houtzager BA, Hogendoom SM, Papatsonis DN, Samsom JF, Van Geijn Hp, Bleker OP, Van Wassenaer AG. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG*2006;113(3):324-31
- 34.- A.J. Van Veen, M.J. Pelinck, M.G.Van Pampas, J.J.H.M. Erwich Severe hypotension and fetal death due to tocolysus with nifedipine. *BJOG: An Internacional Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;112:509-510
- 35.- Ronnie F, Khalid S, Bryan B, Luis Cabero, Gian Carlo Di R, Joachim W, Hanns H, Jens S, (Steering Group of the Internacional Preterm Labour Council) The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Pernitat Med*. 2005;33:287-295
- 36.- Csapo A.I., Puri C.P., Tarro S., Henzl M.R. Deactivation of the uterus during normal and premature labor by the calcium antagonist nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:483-91.
- 37.- Fitzgerald DE, Drumm JE: Non-invasive measurement of the fetal circulation using ultrasound: A new method. *Br. Med J* 2:1450,197.
- 38.- Chan FY, Pun TC, Lam C, Khoo J, Lee CP, Lam YH. Pregnancy screening by uterine artery Doppler velocimetry-Which criterion perfoms best *Obstet Gynecol* 1995;85:596-602
- 39.- Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides K. Color flor imaging of the uterine artery in pregnancy: Normal ranges of impedance to blood flor, mean velocity and volume of flor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:1-5.

- 40.- Fleischer A, Schulman M, Farmakides G, et al: Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:502-505
- 41.- Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:559-561
- 42.- Nicolaidis KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end-diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *Br Med J* 1988;297:1026-1027
- 43.- Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer KH, Gregg A, Weiner CP. Growth deficient fetuses with absent or reversed umbilical artery end-diastolic flow are metabolically compromised. *Early Hum Dev.* 1995 Mar 17;41(1):1-9
- 44.- S. Guclu, U. Saygili, E. Dogan, N. Demir, A.A. Baschat. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:761-5.
- 45.- TI: Mari G. Arterial blood flow velocity waveforms of the velvis and coger extremities in normal and growth-retarded fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 jul;165(1):143-51
- 46.- Wladimiroff J.W, Tonge H.M., Stewart P.A. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in the human fetus. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 1986<;93:471-5.
- 47.- Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, Herat rate and blood flow. *The Journal of Maternal-fetal and Neonatal medicine,* June2009;22(6):485-490.
- 48.- Mari G, Kirshon B, Moise K, Lee W, Cotton D. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1514-8
- 49.- Robel R, Ruckhaberle KE, Faber R, Viehweg B. Doppler sonographic examinations of uteroplacental, fetoplacental and fetal hemodynamics and their prognostic value in preterm labor. *J Perinat Med.* 1991;19:341-350
- 50.- A. A. Baschat, U. Gembruch The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124-127
- 51.- C.Ebbing, S. Rasmussen, T.Kiserud. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:287-296.

52.- J. Kurmanavicius, I. Florio, J. Wisser, G. Hebisch, R. Zimmermann, R. Muller, R. Huch and a. Huch. Reference resistance indices of the umbilical, fetal meddle cerebral and uterine arteries at 24-42 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet, Gynecol.* 10 (1997)112-120.

53.- Protocolos de manejo en Ginecología y Obstetricia. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I Menchaca" " Primera edición, Guadalajara, 2005.

54.- A. Thuring, P. Malcus, K. Marsal. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:668-672.

