

**Nifedipino como útero inhibidor y sus efectos colaterales en amenaza de parto pretérmino.
Estudio de casos en el Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús desde el 01 de junio del 2010
hasta 01 de febrero del 2011.**

***Nifedipine as uterine inhibitor and its side effects on the preterm labor. Study of cases in
Mariana de Jesus Maternity Hospital from June 1, 2010 through February 1, 2011.***

Abad Zurita Tatiana¹, Macharé Torres Ma. Isabel¹, Mena Moreno Karla¹,

Martínez Nieto Amalio²

¹ Internas de Medicina de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

² Doctor en Ginecología - Obstetricia y Sexología MsC, PhD, Profesor de la Cátedra de Ginecología -
Universidad Católica Santiago de Guayaquil.

RESUMEN.

El parto pretérmino constituye un problema de salud que afecta a muchas embarazadas y conlleva a complicaciones como aumento en la morbi-mortalidad neonatal y un elevado costo económico por lo que actualmente existen varias opciones para su tratamiento, siendo una de las principales el nifedipino. **Objetivos:** Determinar la eficacia del nifedipino en su uso como útero inhibidor y sus posibles efectos colaterales, en embarazadas entre la semana 22-36 (+6 días) de gestación, ingresadas en el Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús entre el 01 de junio del 2010 al 01 de febrero del 2011 con amenaza de parto pretérmino (APP). Considerando su utilidad para prolongar el parto 7 días en pacientes con APP y que presenta menos efectos colaterales que otros fármacos. **Diseño:** Estudio prospectivo descriptivo, donde se realizó periódicamente evaluación de presión arterial, pulso, cambios cervicales y registro tocográfico para controlar actividad uterina y frecuencia cardiaca fetal. **Resultados:** Se analizaron 478 embarazadas; dentro de los resultados se encontró que la gestación se prolongó más de 14 días [n=273 (57,11%)], alcanzando una edad gestacional promedio al momento del parto de $35,3 \pm 4,1$ semanas. Los efectos colaterales registrados se limitaron a hipotensión en 3 pacientes (<1%). **Conclusiones:** El nifedipino presentó un gran efecto útero inhibidor, independientemente de la edad de las gestantes, edad gestacional y no se registraron efectos colaterales significativos, que asociado a su bajo costo y fácil administración nos lleva a concluir que el nifedipino es un medicamento seguro y eficaz al momento de prevenir el parto pretérmino.

Palabras Clave: *Nifedipino, Agentes tocolíticos, efectos colaterales, parto pretérmino.*

SUMMARY.

The preterm labor is a health problem that affects many pregnant women and leads to complication like increasing the neonatal morbidity- mortality and a high economic cost as currently exists several options for its treatment, one of those is the nifedipine. **Objectives:** Determine the effectiveness of the nifedipine in its use as uterus inhibitor and its possible side effects in pregnant women between weeks 22-36 (+6 days) of gestation hospitalized on the Mariana de Jesus maternity and children Hospital between June 1° 2010 to February 1° 2011 with threatened preterm delivery (TPD). Considering its utility to extend the delivery seven days in patients with TPD and who show less adverse reactions than other drugs. **Design:** A prospective descriptive study, which was monitoring regularly blood pressure, pulse, cervical changes such as dilatation, effacement by vaginal touch and tocographic register to measure the uterine activity and FHR. **Results:** 478 pregnant women were analyzed, and in the results we found that the gestation was prolonged over 14 days in 57, 11% of the pregnant women, reaching an average gestational age to the moment of labor of 35,3 + 4,1 weeks. The collateral effects registered were limited to hypotension in 3 patients (<1%). **Conclusions:** The nifedipine presented a great effect uterus inhibitor, regardless of the age of the pregnant women, gestational age and there were no significant collateral effects registered, which associated to its low cost and easy administration takes us to conclude that the nifedipine is a secure and effective drug when preventing the preterm labor.

Keywords: *Nifedipine, tocolytic agents, preterm labor.*

INTRODUCCIÓN.

El parto pretérmino constituye un grave problema de la obstetricia, tanto en países desarrollados como en subdesarrollados, no solo considerando que la prematuridad es una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal, sino también tomando en cuenta el elevado costo sanitario, económico y social que significa para los países.^{1, 2, 3} Según la FIGO, OMS y SEGO, es considerado como aquel parto que se produce entre la semana 22 completa (154 días) y la semana 37 de gestación (258 días). En la semana 22 completa el peso fetal debe ser igual o superior a los 500 gr.² Su incidencia mundial se calcula entre el 7 y 9% de los embarazos y varios autores lo consideran como causa del 48% de las muertes perinatales, mientras que otros le atribuyen el 65% de las muertes perinatales globales, 75% de las muertes neonatales excluyendo las malformaciones congénitas y el 50% de las secuelas neurológicas a largo plazo de los niños que sobreviven. Esta mortalidad es 30 veces más importante que la de los niños nacidos de término.^{1, 2, 4}

Por todo lo anteriormente mencionado, se ha visto un incremento en el uso de fármacos útero inhibidores, para de esta manera reducir la actividad uterina, disminuyendo así la terminación del embarazo en trabajo de parto pretérmino. Existe un amplio grupo de fármacos, que como efecto secundario, además producen útero inhibición, entre ellos el sulfato de magnesio, ritodrine, fenoterol, y últimamente los bloqueadores de canales del calcio como lo es la nifedipino.^{1, 5} En diversos estudios lo han considerado como el fármaco que menos efectos adversos presenta. El nifedipino inhibe las contracciones espontáneas y las inducidas por oxitocina, metilergometrino, calcio, cloruro de potasio o prostaglandina. En estudios clínicos realizados, este fármaco disminuye eficazmente la actividad miométrica en mujeres con amenaza de parto pretérmino, produciendo vasodilatación y disminución de la resistencia vascular periférica. En el tratamiento con nifedipino la presión diastólica disminuye y la frecuencia cardíaca aumenta, pero en menos grado que otros útero inhibidores.^{1, 3, 4, 6} El efecto secundario más frecuente es taquicardia pero también han ocurrido cefalea, vómitos, en el peor de las

circunstancias y poco frecuente hipotensión transitoria. En cuanto a los efectos sobre el feto hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que demuestre efectos secundarios asociados con el uso de este calcioantagonista.^{1, 6, 7, 8}

Analizando la situación actual que viven nuestros hospitales y centros de salud en cuanto a recursos disponibles, sobre todo de fármacos, vemos que es necesario hacer uso de medicamentos de bajo costo, fácil aplicación, fácil acceso y que su acción sea eficaz (*Cuadro 1*).⁹ Y debido a que el nifedipino se encuentra como fármaco de elección en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en nuestro medio es importante contribuir; evaluando la efectividad del nifedipino para hacer desaparecer las contracciones uterinas y como consecuencia la progresión de cambios cervicales, y la presencia de efectos secundarios maternos y/o fetales con su uso.^{10, 11}

MATERIALES Y MÉTODOS.

Mediante el diseño de un estudio prospectivo descriptivo, realizado entre el 1 de junio del 2010 y 1 de febrero del 2011, en el área de Hospitalización del Hospital Maternidad Mariana de Jesús se eligieron pacientes embarazadas entre las 22 y 36 (+6 días) semanas de gestación con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, de las que solo fueron incluidas aquellas pacientes que ingresaron a esta área con presencia de contracciones uterinas dolorosas y regulares (4 en 20 minutos) acompañados de modificación cervical documentada (dilatación < 3 cm y borramiento cervical apreciable > del 80).

Se excluyeron pacientes que presentaron dilatación cervical > 4 centímetros, expuestos a tocolíticos una semana previa al ingreso, con antecedentes de enfermedades como diabetes, hipertiroidismo, enfermedad cardíaca, preeclampsia severa o eclampsia, desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura prematura de membrana con sospecha o evidencia de infección, sufrimiento fetal agudo, corioamnionitis, polihidramnios y presión arterial menor a 90/50 mmHg.

La edad gestacional se calculó a partir de la fecha de última regla o de las medidas del feto en una ecografía realizada en el primer trimestre. Se ejecutó la toma de signos vitales (presión arterial, pulso) y un examen físico gineco-obstétrico para determinar los cambios anteriormente mencionados. Mediante tacto vaginal se estableció el grado de dilatación y borramiento del cérvix que presentaron las pacientes considerando a éste como método de elección en la determinación de cambios cervicales. Además, se incluyó el registro cardiotocográfico para medir la actividad uterina y frecuencia cardíaca fetal. Si no se lograron demostrar las contracciones con la monitorización, la palpación de la actividad uterina fue muy segura.

A las pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso, se les realizaron exámenes de laboratorio básicos (hemograma, y orina) a cada paciente, y se inició el esquema de manejo con nifedipino de la

siguiente manera: Se administró inicialmente Solución Salina al 0,9% 200ml, vía endovenosa a 60 gotas por minuto (goteo rápido); luego se continuó con 30 gotas por minuto. Se administró nifedipino 10mg V.O., la primera dosis; 10mg a los 20 minutos y cada 20 minutos, hasta un máximo de 40 mg durante la primera hora de tratamiento, según fue la respuesta. Después de la dosis que detenía la actividad uterina, se administró 10mg de nifedipino oral, cada 8 horas por 72horas. Junto con la primera dosis de nifedipino se administraron 12mg. de betametasona por vía intramuscular que se repitieron al cabo de 24 horas para maduración pulmonar.

En la evaluación se monitorizó la presión arterial, frecuencia cardiaca materna, actividad uterina y frecuencia cardiaca fetal (estas dos últimas mediante el registro cardiotocográfico) después de cada dosis; dichos valores fueron constatados en la historia clínica. Además se registró el valor del APGAR (aparencia, pulso, gesto, actividad y respiración) de cada recién nacido al 1 minuto y a los 5 minutos para valorar su condición al momento de nacimiento.

Para la tabulación de datos, obtención de medidas de tendencia central, de dispersión, confección de tablas y gráficos se utilizó Microsoft Excel.

RESULTADOS.

Durante el periodo estudiado se incluyeron 478 embarazadas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino que fueron ingresadas en el Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús. La edad de las pacientes fluctuó de 16 a 40 años, al analizar el grupo etario, la media que se obtuvo fue $28 \pm 4,6$ años; Encontrando el mayor número de pacientes con APP en el grupo de 20 -34 años [n= 377 (78,9%)] (*Grafico 1*).

Todas las pacientes cursaron con edad gestacional entre 24 a 36 semanas, siendo más frecuentes en mayor de 30 semanas de gestación [n= 377 (78,9%)] (*Tabla 1*).

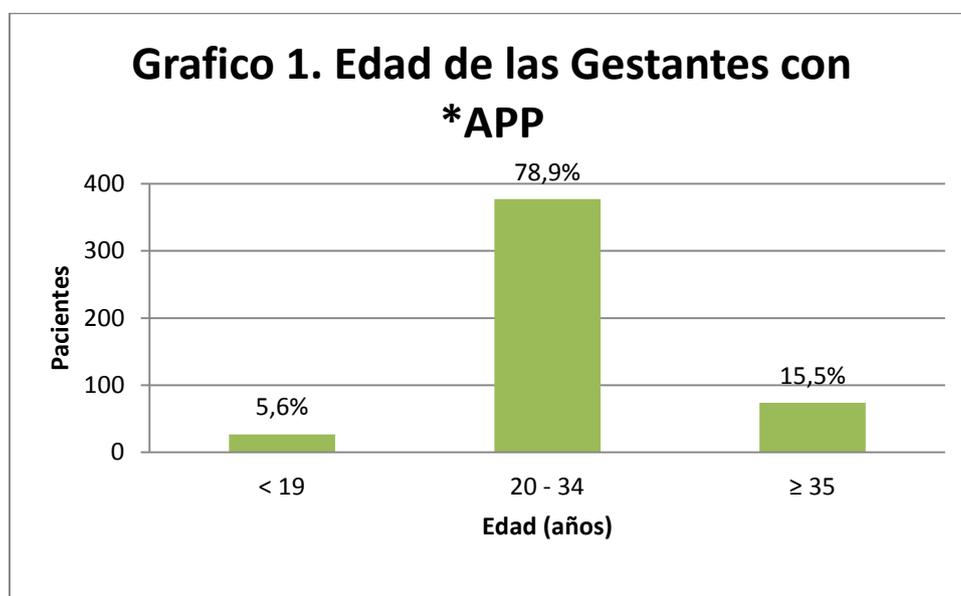
Con respecto a las modificaciones cervicales detectadas al ingreso, en el 100% de los pacientes se pudo inhibir el trabajo de parto. El 45% de las pacientes tratadas con nifedipino respondió con la segunda dosis, el 65% de las pacientes necesitaron para ejercer su efecto tocolítico más de una dosis; pero ninguna necesitó más de 4 dosis (*Tabla 2*).

Por efecto de la tocólisis, la gestación se prolongó más de 14 días en [n=273 (57,11%)] (*Grafico 2*). La media de la edad gestacional del RN evaluado en el grupo de gestantes tratadas con nifedipino fue $35,3 \pm 4,1$ semanas (*Grafico 3*).

En tres pacientes fue necesario suspender la administración de nifedipino por observarse una cifra de tensión arterial igual a 90/50 mmHg. En una de ellas se había administrado una tercera dosis y en las otras, la cuarta dosis. Entre estas tres pacientes, el embarazo se prolongó más de una semana.

Los efectos secundarios del nifedipino, es decir taquicardia materna, náuseas o cefaleas no se presentaron en nuestras pacientes, únicamente detectamos hipotensión de 90/50 mmHg en 3 de ellas. No se detectó variación en la frecuencia cardíaca fetal (*Tabla 3*).

Además en el estudio se observó que la mayoría de los recién nacidos presentaron al minuto un APGAR >7 [n= 460 (96%)] y a los 5 minutos la totalidad de los neonatos alcanzaron un APGAR >7 (Tabla 4).



Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.
*APP: Amenaza de parto pretérmino.

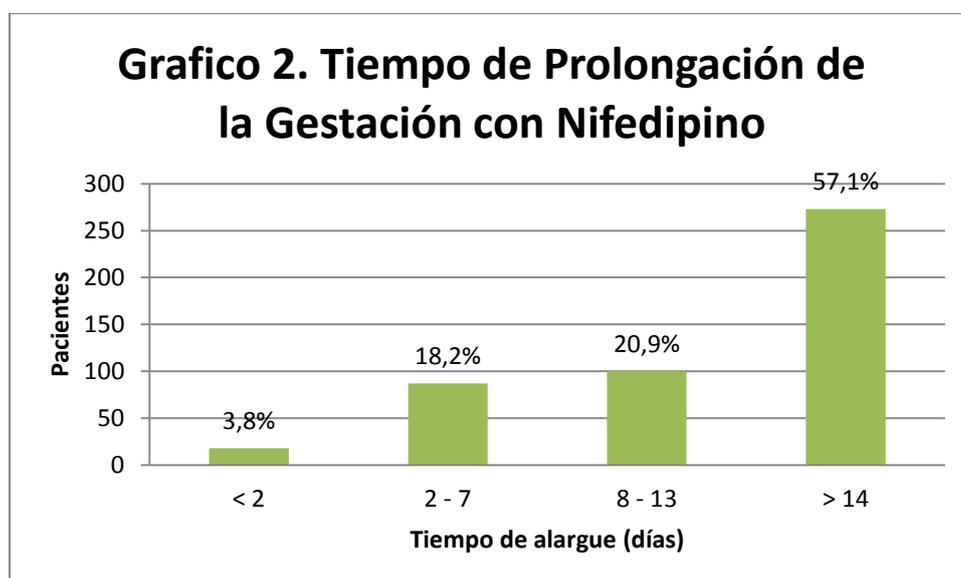
Pretérmino		
*S.G	Nº	%
22 – 26	48	10
27 – 29	72	15,1
30 – 33	215	45
34 – 36	143	29,9
TOTAL	478	100

Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.
* S.G: Semanas de gestación.

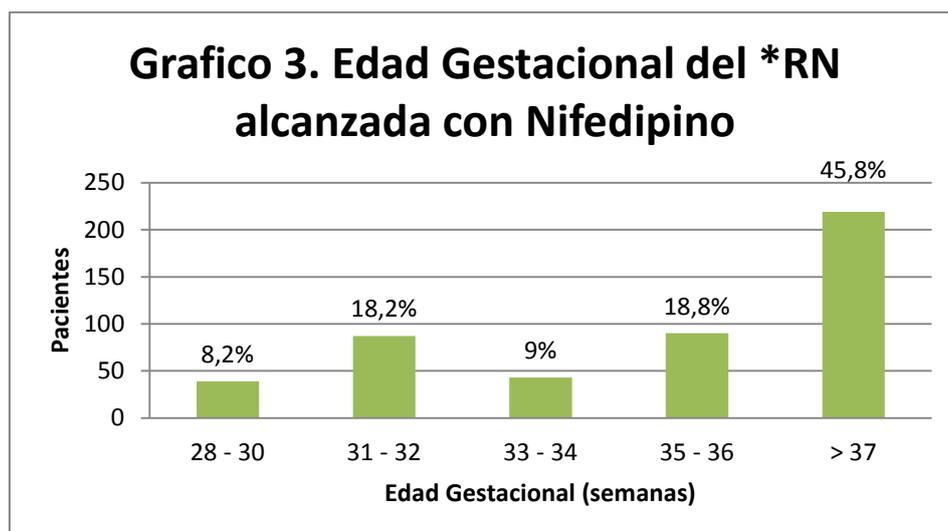
Tabla 2. Inicio de Efecto del Tocolítico en la Dinámica Uterina

N° de dosis	efecto	N°	%
Primera	< 20 min	167	35
Segunda	20 – 40	215	45
Tercera	40- 60	60	12,5
Cuarta	> 60	36	7,5
Quinta		0	
TOTAL		478	100

Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.



Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.



Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.
*RN: Recién nacido.

Tabla 3. Efectos Adversos de Nifedipino en Gestantes con Amenaza de Parto Pretérmino

	Nº	%
Cefalea	0	0
Variación de Presión Arterial		
No hubo	263	55,0
< 10 mmHg	207	43,3
10 - 20 mm Hg	5	1,0
< 20 mm Hg	3	0,6
Variación del Pulso Materno		
No hubo	398	83,3
Menos de 10 lat/min	71	14,9
10- 20 lat/min	9	1,9
mayor de 20	0	0
Variación de la Frecuencia Cardiaca Fetal		
No hubo	422	88,3
Menos de 10 lat/min	56	11,7
10- 20 lat/min	0	0
mayor de 20	0	0

Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.

Tabla 4. APGAR de *RN de Madres con **APP tratadas con Nifedipino

APGAR	1 min	%	5 min	%
0 - 3	3	1	0	0
4 - 6	15	3	0	0
7 - 10	460	96	478	100
TOTAL	478	100	478	100

Fuente: Hospital Materno Infantil Mariana de Jesús.

*RN: Recién nacido.

** APP: Amenaza de parto pretérmino

DISCUSIÓN.

El nifedipino es conocido como un inhibidor uterino desde la publicación de Ulmsten ¹⁰, en 1980 describe que la dinámica uterina cedió en todos los pacientes a quienes se les administró la droga por ello el parto se postergó considerablemente. En estudios actuales, se ha demostrado que el nifedipino se asoció con la postergación del parto por más de 3 días en 80% de las pacientes; lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar, con la finalidad de disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido y la morbi-mortalidad perinatal asociada con la prematuridad. ^{1, 2, 15}

Se midió la eficacia tocolítica de la droga utilizada mediante el análisis de los resultados neonatales comprendidos en el tiempo de prolongación de la gestación y edad gestacional del recién nacido. Los hallazgos observados en la presente investigación, nos demuestra el efecto útero inhibidor del nifedipino, ya que en el 100% de los pacientes de este estudio, se inhibió el trabajo de parto y se prolongó en más de 7 días (78%) lo que es compatible con otras experiencias.

El efecto útero inhibidor se manifestó en forma similar independientemente de la edad de las pacientes, del número de gestaciones, y de la edad gestacional, observándose una buena respuesta de la mayoría de las pacientes en las primeras 72 horas, circunstancia ya observada en otros estudios. ^{2, 11, 13, 21}

No se detectaron efectos indeseables, que combinado con una vía de administración de fácil acceso y sin costos adicionales que los que ya conllevan otros útero inhibidores de uso parenteral. ¹⁵

Es importante mencionar también que no se apreciaron variaciones significativas de la tensión arterial materna ni en la frecuencia cardíaca materna y fetal que amenazaran la vida de ambos. Salvo el caso de 3 pacientes que presentaron tensión arterial de 90/50 mm Hg al cabo de la tercera y cuarta dosis por lo que no se continuó con el esquema terapéutico; Sin embargo, al cabo de estas dosis, cesó la dinámica uterina, prolongando el trabajo de parto alrededor de 7 días. Incluso se observó que el 100% de los recién nacidos presentaron condiciones estables, demostrado en el test de apgar mayor a 7 a los 5 minutos.

Haciendo un análisis de los resultados encontrados es satisfactorio hallar un medicamento de bajo costo y fácil administración como una alternativa para el tratamiento de nuestras mujeres con amenaza de parto pretérmino. Apreciamos en este estudio que el nifedipino es efectivo como agente útero inhibidor en la amenaza de parto pretérmino; con poca incidencia de efectos adversos, encontrándose que los efectos secundarios más temidos (hipotensión materna), fueron poco importantes (<1%).^{20, 21} Por tanto concluimos que el nifedipino es un medicamento seguro que constituye una opción importante en el tratamiento del parto prematuro, que debe ser tomada en cuenta en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus; Chichester, UK; 2008; Número 2.
2. Josep M. Boguñá, María Pilar, Pérez Hiraldo, Emilio Pérez Picañol. ¿Qué criterio se sigue para suspender el tratamiento útero inhibidor en una amenaza de parto pretérmino?. Servicio de Obstetricia y Ginecología Clínica Hospital Universitario de Sant Joan de Déu Barcelona; 2003; 4(2):80-85.
3. Rodrigo Cifuentes/ Darío Alberto Santacruz/ Diana Milena Martínez. Uso de Nifedipina en el manejo de la Hiperestimulación Uterina producida por Misoprostol. Colombia Médica; Universidad del Valle Cali, Colombia; 2003; Vol.34, número 003:107 – 110.
4. Nuria García y Cristina Aguilera. Tratamiento tocolítico del parto prematuro. Fundación Instituto Catalá de Farmacología, Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona; 2001; 117: 514 – 516.
5. José Sandoval, Maricela Sosa: Nifedipino versus Ritodrina en la Amenaza de parto Pretérmino. Departamento de Ginecología, Hospital Sergio E. Bernales de Colique; Revista Peruana; abril - junio 2003; Vol. 49 N° 2.

6. III Concurso Nacional de Proyectos I+D en Salud. CONICYT: Nifedipino v/s Fenoterol en el manejo del parto Prematuro. Ensayo clínico randomizado; Universidad de Chile; 2006; SA06I20032.
7. Pablo A. Martínez-Rodríguez, Sonia M. Lezama-Ríos. Nifedipina vs. Ritodrine en la amenaza de parto de pretérmino. Revista médica de los postgrados de Medicina UNAH; Enero – Abril 2007; Vol. 10 N°1.
8. Salvador A. Martínez Zelaya. Uso de Nifedipina en amenaza de parto pretérmino. Revista médica Post UNAH. Departamento de Gineco-Obstétrica Hospital del Sur Choluteca, Choluteca; Enero – mayo 1997; Vol.2 Número 1.
9. Puigventós Francesc, González Lourdes y Col. Nifedipino en Amenaza de Parto Prematuro. Revisión de Evidencias; Hospital Universitario Son Dureta; Palma de Mallorca, España; 28 de mayo 2005; Versión 1: 1–75.
10. Ulmsten V, Andersson K, wingerup L. Tratamiento de parto pretérmino con calcio antagonista (nifedipino). Arch Gynecol 1980; 229: 1-5.
11. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. Arch Gynecol 1984; 236: 69-72
12. Puigventós Francesc, González Lourdes, Gibert María José. Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino. Programa Obstetricia y Ginecología. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca, España; 2009; 52(2):128-31.

13. Oyarzún Enrique, Parra Mauro, Gómez Ricardo, Col. Parto Pretérmino. Compañía Suramericana de Servicios de Salud S.A.; Subsecretaria de Salud Pública; Chile; 2007; 9 -14.
14. Ochoa Germán, Eli Romero David. Guía para la atención de la paciente con síntomas de amenaza de parto pretérmino. Compañía Suramericana de servicios de Salud S.a.; Barcelona; 2007; Vol. 3 :6-8.
15. Ortiz Ruiz María Eréndida, Matute Labrador Ángel, Ayala Yáñez Rodrigo. Útero inhibidores actuales para el manejo de parto Pretérmino. División de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC; Tlaxala Santa Fe, México; Abr. – Jun. 2010; Vol. 55, Núm. 2: 85–91.
16. Conde-Agudelo Agustín, MD, MPH; Romero Roberto, MD; Kusanovic Juan Pedro, MD; Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. American Journal Obstetrics & Gynecology; Wayne State University Detroit, United States; February 2011; 204:134.e1-20.
17. García Nuria y Aguilera Cristina. Tratamiento tocolítico del parto prematuro. Fundación Instituto Catalá de Farmacología, Servicio de Farmacología Clínica; Hospital Universitario Vall d`Hebron Barcelona; Med Clin (Barc) 2001; 117:514-516.
18. Rodríguez Soldevilla José, Garrido Eusebio, Hidalgo Francisco y Col. Protocolo de Atención en Hospitales 2do y 3er Nivel Obstetricia y Ginecología. Santo Domingo, República Dominicana; Julio 2004; CIE-10: 53 - 56.

19. Cárcamo José Arnulfo, Virginia Paredes Jenny y col. Nifedipina: Una opción en útero inhibición. Revista Médica Hondureña; – 2006; Vol. 64 - No. 4.

20. Cárcamo G. José Arnulfo, Flores Edwin Ricardo. Nifedipina: Una opción en útero inhibición comparado con el uso de Fenoterol; Revista Médica Hondureña; 2007; Vol. 66; No 1-1

21. Puigventós F y col.: Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino; Programa de Obstetricia y Ginecología; 2009; 52(2): 128 - 31

ANEXO

HOSPITAL MATERNO INFANTIL MARIANA DE JESÚS

Encuesta de Trabajo de Graduación

Fecha: _____

Nombre y Apellido: _____

Edad: _____

Edad gestacional al momento del ingreso:

FUM: _____

Ecografía: _____

Datos clínicos:

EGO:

1. Dilatación : _____

2. Borramiento : _____

Administración de Nifedipino:

	PRESIÓN ARTERIAL	PULSO	FCF	ACTIVIDAD UTERINA	CAMBIOS CERVICALES	
					Dilatación	Borramiento
Ingreso						
1 Dosis						
2 Dosis						
3 Dosis						
4 Dosis						
5 Dosis						

			Presión arterial	Pulso	FCF	Actividad Uterina	Cambios cervicales	
							Dilatación	Borramiento
Dosis de mantenimiento	1º día	1º						
		2º						
		3º						
	2º día	1º						
		2º						
		3º						
	3º día	1º						
		2º						
		3º						

Fecha de inicio del tratamiento: _____

Fecha de trabajo de parto: _____

Semanas de gestación al momento del parto: _____

APGAR del R.N.: _____

Días de alargue: _____

Síntomas adversos:

1. _____

2. _____

3. _____