

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO



Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Post Grado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia
Enero 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Los Doctores:

Adela María Cantoral Corado

Carné Universitario No.: 100021211

Luis Alfonso Hernández Fernández

Carné Universitario No.: 100021195

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestros en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis "Felodipino como coadyuvante de maduración pulmonar fetal".

Que fue asesorado: Dr. Luis Humberto Araujo Rodas

Y revisado por: Dr. Jorge David Alvarado Andrade MSc.

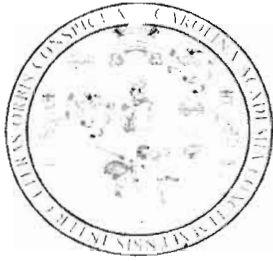
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 03 de noviembre de 2014

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



Guatemala, 1 de Octubre de 2013

Doctor
Edgar Rodolfo Herrarte Méndez
Docente Responsable
Universidad de San Carlos De Guatemala
Maestría en Ginecología y Obstetricia
Hospital Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Respetable Dr. Herrarte:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **"Felodipino Como Coadyuvante de Maduración Pulmonar Fetal"** perteneciente a la **Dra. Adela María Cantoral Corado** y al **Dr. Luis Alfonso Hernández Fernández**; el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por el Post Grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Luis Humberto Araujo Rodas

Asesor de Tesis

Hospital de Ginecología y Obstetricia
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



Guatemala, 1 de Octubre de 2013

Doctor

Edgar Rodolfo Herrarte Méndez

Docente Responsable

Universidad de San Carlos De Guatemala

Maestría en Ginecología y Obstetricia


Hospital Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Respetable Dr. Herrarte:

Por este medio le informo que revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título: **"Felodipino Como Coadyuvante de Maduración Pulmonar Fetal"** perteneciente a la **Dra. Adela María Cantoral Corado** y al **Dr. Luis Alfonso Hernández Fernández**; el cual **apruebo** por llenar los requisitos solicitados por el Post Grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular me despido de usted.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Dr. Jorge D. Alvarado
PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN
IGGS - USAC

Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Revisor de Tesis

Hospital de Ginecología y Obstetricia

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|----|
| INDICE DE TABLAS..... | i |
| RESUMEN..... | ii |
| | |
| I. INTRODUCCION..... | 1 |
| II. ANTECEDENTES..... | 3 |
| 2.1 PREMATUREZ..... | 3 |
| 2.3 TRABAJO DE PARTO DE PRETERMINO | 4 |
| 2.4 INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR | 7 |
| 2.5 PRUEBAS DE MADUREZ FETAL | 14 |
| III. OBJETIVOS..... | 20 |
| IV. MATERIAL Y METODOS | 21 |
| 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 21 |
| 4.2 AREA DEL ESTUDIO..... | 21 |
| 4.3 POBLACIÓN | 21 |
| 4.4 MUESTRA..... | 21 |
| 4.5 CRITERIOS DE INCUSIÓN..... | 21 |
| 4.6 CRITERIOS DE EXCLUSION | 22 |
| 4.7 VARIABLES | 23 |
| 4.8 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS | 24 |
| 4.9 PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE DATOS | 24 |
| 4.10 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION | 25 |
| 4.11 RECURSOS FÍSICOS, HUMANOS Y FINANCIEROS | 25 |
| 4.12 ASPECTOS ÉTICOS..... | 25 |
| V. RESULTADOS | 26 |
| VI. DISCUSION Y ANALISIS | 32 |
| 6.1 CONCLUSIONES..... | 35 |
| 6.2 RECOMENDACIONES..... | 36 |
| VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 37 |
| VIII. ANEXOS..... | 40 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|----------------|----|
| Tabla 1. | 26 |
| Tabla 2. | 26 |
| Tabla 3. | 26 |
| Tabla 4. | 27 |
| Tabla 5. | 27 |
| Tabla 6. | 27 |
| Tabla 7. | 28 |
| Tabla 8. | 28 |
| Tabla 9. | 28 |
| Tabla 10. | 29 |
| Tabla 11. | 29 |
| Tabla 12. | 29 |
| Tabla 13. | 30 |
| Tabla 14. | 30 |
| Tabla 15. | 31 |

RESUMEN

Introducción: La prematuridad es la principal causa de mortalidad neonatal, por lo tanto los componentes más importantes en su manejo están orientados a prevenir complicaciones neonatales, principalmente el síndrome de dificultad respiratoria. Se ha estudiado la eficacia de los esteroides en la prevención de esta enfermedad sin embargo se ha documentado que los inhibidores de los canales de calcio tienen efectos positivos logrando disminuir las complicaciones neonatales por la prematuridad. **Método:** Se realizó un estudio analítico de cohorte en Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante junio del 2012 a junio del año 2013 donde se comparó la maduración pulmonar fetal por medio de pruebas en líquido amniótico obtenido por amniocentesis en pacientes que presentaron trabajo de parto pretérmino y recibieron esteroides más felodipino contra las que únicamente recibieron esteroides, como esquemas de maduración pulmonar. **Resultados:** Se realizaron 39 amniocentesis, 22 de estas pacientes recibieron felodipino más esteroides. Al medir surfactante se obtuvo un RR 6.18 (IC 95% 0.85 – 44.78 $X^2 = 5.01$, $p = 0.0151$), Tap – Test RR = 1.23 (IC 95% 0.49 – 3.1 $X^2 = 0.20$, $p = 0.334$), Creatinina RR 2.31 (IC 95% = 1.05 – 5.10 $X^2 = 5.76$, $p = 0.0105$). **Discusión:** El felodipino aumenta la cantidad de resultados positivos en las pruebas de líquido amniótico para madurez pulmonar fetal (Surfactante 88%, Tap – Test 61%, Creatinina 75%) sin embargo estos resultados no son estadísticamente significativos RR = 2.12 (IC 95% 0.81 – 5.51 $X^2 = 2.83$, $p = 0.05$).

I. INTRODUCCION

La prematuridad es la principal causa de mortalidad neonatal, así como de una parte considerable de la morbilidad a corto y largo plazo relacionada con el nacimiento. El parto de pretérmino espontáneo es responsable de más de un 50 % de los nacimientos de pretérmino, y su etiología así como su manejo, sigue siendo causa de discusión. (1)

La mayoría de los esfuerzos para prevenir y detener el parto de pretérmino no han probado ser efectivos, y por lo tanto los componentes más importantes en su manejo son aquellos orientados a prevenir complicaciones neonatales: uso de corticosteroides antenatales, administración materna de antibióticos para prevenir la sepsis neonatal por el estreptococo B, y medidas tendientes a evitar el traumatismo del parto. (1)

Una de las principales complicaciones de la prematuridad es el síndrome de dificultad respiratoria, cuya causa principal es la enfermedad de membrana hialina (EMH); enfermedad originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar. (2)

Ante la eficacia de los glucocorticoides dados a la madre para reducir el Síndrome de Distres Respiratorio y la mortalidad neonatal, siempre hay que intentar inducir la madurez pulmonar entre las semanas 28 y 33 inclusive cuando hay un embarazo con evidentes factores de riesgo de pretérmino o ante una amenaza de parto prematuro. (3)

Hay evidencia que se obtienen mejores resultados con nifedipino que con betamiméticos, entre estos se han documentado mayor edad gestacional al nacer; reducción del síndrome de dificultad respiratoria neonatal; menos proporción de niños con enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular, menos ingresos en UCI.

La betametasona y dexametasona es el fármaco que más se ha utilizado y estudiado para inducir la madurez pulmonar ya que acelera la síntesis de surfactante pulmonar por medio de los neumocitos tipo II. (3) Existen estudios donde se ha descrito la eficacia de los calcio antagonistas (nifedipino) como factor protector de la enfermedad hialina en el recién nacido prematuro (4); por lo que es preciso obtener en datos estadísticos en poblaciones observadas y tratadas en el seguro social respecto a esa hipótesis.

Hay evidencia que se obtienen mejores resultados con nifedipino que con betamiméticos, entre estos se han documentado mayor edad gestacional al nacer; reducción del síndrome de dificultad respiratoria neonatal; menos proporción de niños con enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular, menos ingresos en UCI.

Este estudio se realizará utilizando felodipino, ya que es el medicamento existente en la institución como calcio antagonista por lo tanto se busca evidenciar si este también es válido como coadyuvante de estos esteroides para inducir maduración pulmonar en las pacientes con trabajo de parto pretermino, por lo que se plantea la siguiente interrogante ***¿será el felodipino coadyuvante de los esteroides para inducir madurez pulmonar fetal en las pacientes atendidas en el hospital de ginecoobstetricia del IGSS con trabajo de parto pretérmino?***

II. ANTECEDENTES

PREMATUREZ

La Organización Mundial de la Salud define como pretérmino a aquel nacimiento de más de 20 semanas y menos de 37. La tasa de prematuridad en los EEUU es de 11 %, mientras que en Europa varía entre 5 a 7 %. A pesar de los avances en la atención obstétrica, estas cifras no han disminuido en los últimos 40 años. De hecho, en algunos países industrializados han aumentado levemente. La prematuridad sigue siendo la principal causa de morbilidad neonatal en los países desarrollados, y es responsable del 60 a 80 % de las muertes neonatales de los recién nacidos sin malformaciones. Como el riesgo de morbilidad en los nacimientos cercanos al término es baja, la mayor atención está focalizada en el parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas). Si bien los nacimientos en este grupo representan el 1 al 2 % de todos los partos, ellos son responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y del 60 % de la mortalidad neonatal. (1)

Las tasas de mortalidad neonatal han disminuido en los últimos años debido a la mejoría de los servicios de cuidados intensivos neonatales y a un mejor acceso a los servicios de salud; actualmente sobrevive más del 50 % de los neonatos de 25 semanas, y más del 90 % de los neonatos por encima de las 28 a 29 semanas. En EEUU, se han reportado tasas de supervivencia del 20 al 30% en recién nacidos de 22 a 23 semanas; sin embargo, estos niños presentan a menudo déficit neurológico a largo plazo. Ya que a medida que aumenta la edad gestacional desde las 22 a las 28 semanas, existen mejores resultados tanto en la supervivencia como en un mejor desarrollo neurológico, los mayores beneficios en retrasar el parto se observan en esta etapa. Las principales complicaciones a corto plazo asociadas a la prematuridad incluyen síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, sepsis y persistencia del ductus arterioso. En cuanto a la morbilidad a largo plazo se destaca la parálisis cerebral, el retardo mental y la retinopatía del prematuro. El riesgo de estas patologías se relaciona directamente con la edad gestacional y el peso al nacer. Por ejemplo, la parálisis cerebral se presenta en aproximadamente el 2 por mil del total de nacimientos, siendo 40 veces más alta la probabilidad de presentarla en un parto de pretérmino. Aproximadamente el 8 al 10 % de los recién nacidos vivos con peso menor a los 1000 gramos desarrollarán parálisis cerebral. Estos niños además tienen tasas más altas de

retardo mental y discapacidad visual, así como alteraciones en el comportamiento neurológico y pobre desarrollo escolar. (1)

TRABAJO DE PARTO DE PRETERMINO

El trabajo de parto de pretérmino es definido como la presencia de contracciones regulares y modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación. El trabajo de parto de pretérmino espontáneo es responsable del 40 al 50 % de los partos de pretérmino aproximadamente, mientras que el resto de estos nacimientos resultan de la Rotura Prematura de Membranas (RPM) (25 a 40 %) y de indicaciones de interrupción del embarazo antes del término (20 a 25 %). En este artículo solamente se discutirá el manejo del trabajo de parto pretérmino espontáneo. (1)

Su patogénesis es aún discutida, y a menudo no está claro si el trabajo de parto pretérmino representa una activación temprana idiopática del trabajo de parto normal o es el resultado de algún mecanismo patológico. Existen algunas teorías acerca de la iniciación del trabajo de parto, como ser: 1) disminución brusca de los niveles de progesterona (demostrada en ovejas), 2) liberación de ocitocina (si bien los niveles de ocitocina y su clearance son estables durante todo el embarazo y no aumentan antes del trabajo de parto) y 3) activación decidual prematura (ocurriría en el contexto de una infección oculta del tracto genital superior). Esta última teoría podría ser la más probable. (1)

Factores De Riesgo

En EEUU la raza es un factor de riesgo significativo de parto de pretérmino. Las mujeres de raza negra tienen una tasa de prematuridad del 16 al 18 %, comparado con el 7 al 9 % en mujeres blancas. La edad es también otro factor de riesgo, las mujeres menores de 17 y mayores de 35 años, tienen mayor riesgo de presentar parto pretérmino. El bajo nivel cultural así como también el bajo nivel socioeconómico son factores de riesgo, aunque éstos son dependientes el uno del otro. (1)

También varios factores conductuales aumentan el riesgo de parto de pretérmino. Tanto la ganancia de peso escasa como la excesiva, y el bajo índice de masa corporal (menos de 19.8 kg/m²) aumentan el riesgo de parto de pretérmino. (1)

El hábito de fumar juega un papel mucho más significativo en el retardo del crecimiento intrauterino que en el parto pretérmino. Sin embargo, las mujeres fumadoras tienen 20 a 30 % más probabilidad de tener un parto de pretérmino. (1)

La historia de un parto pretérmino previo sigue siendo uno de los factores de riesgo más importantes. El riesgo de recurrencia de un parto pretérmino en mujeres con antecedentes de prematuridad, oscila entre 17% y 40 % y parece depender de la cantidad de partos pretérminos previos. (1) La literatura ha reportado que una mujer con parto pretérmino previo, tiene 2.5 veces más riesgo de presentar un parto pretérmino espontáneo en su próximo embarazo. Cuanto más temprana es la edad gestacional en que se produjo el parto pretérmino anterior, mayor el riesgo de un nuevo parto de pretérmino espontáneo y precoz. (1)

El embarazo múltiple constituye uno de los riesgos más altos de prematuridad. Casi el 50 % de los embarazos dobles y prácticamente todos los embarazos múltiples con más de dos fetos, terminan antes de completar las 37 semanas , siendo su duración promedio, más corta cuanto mayor es el número de fetos que crecen *in útero* en forma simultánea (36 semanas para los gemelares, 33 para los triples y 31 para los cuádruples). (1)

La metrorragia de la segunda mitad del embarazo, sea por desprendimiento de placenta marginal o por placenta previa, es un factor de riesgo tan importante como el embarazo múltiple. El sangrado del segundo trimestre no asociado con placenta previa o desprendimiento, también se ha asociado en forma significativa al parto pretérmino. (1)

Otros factores de riesgo que se han asociado con prematuridad han sido: oligo y polihidramnios, cirugía abdominal materna en el segundo y tercer trimestre (por aumento de la actividad uterina) y otras condiciones médicas maternas como diabetes pre existente o diabetes gestacional e hipertensión (esencial o inducida por el embarazo). Sin embargo, los nacimientos de pretérmino en estos casos, se debieron a interrupciones programadas por complicaciones maternas más que a partos de pretérmino espontáneos. La bacteriuria asintomática 12 y otras infecciones sistémicas como neumonía bacteriana, pielonefritis y apendicitis aguda, provocan un aumento de las contracciones uterinas por lo que se asocian con la prematuridad. (1)

Predictores bioquímicos y ecográficos

Si bien, como ya se dijo anteriormente, los procesos fisiológicos mediante el o los cuales se desencadena el trabajo de parto todavía se desconocen, se han identificado varios marcadores bioquímicos que podrían ayudar a predecir el trabajo de parto de pretérmino. (1)

El más destacado es la fibronectina fetal, una glucoproteína que se encuentra en la matriz extracelular, y cuyo hallazgo en vagina o cervix respondería a una activación coriodecidual. Habitualmente la dosificación de fibronectina en las secreciones cérvico-vaginales es negativa desde las 20 semanas hasta el término. La detección de niveles cervicovaginales de fibronectina fetal está fuertemente asociada con un aumento del riesgo de parto de pretérmino. (1)

En la práctica clínica la característica más importante de la prueba de fibronectina fetal es el valor predictivo negativo. En mujeres con amenaza de parto de pretérmino, si el test es negativo, menos del 1 % tendrán su parto en las próximas 2 semanas, comparado con un 20 % de las que tienen una prueba positiva. (1)

A medida que el trabajo de parto avanza, el cuello se acorta, se ablanda, se desplaza hacia delante y se dilata. El tacto vaginal es el método tradicional para detectar la maduración del cuello. Sin embargo cuantificar estos cambios es a menudo difícil. La ecografía vaginal ofrece una forma más objetiva de registrar las modificaciones del cuello. En mujeres asintomáticas, los cambios cervicales descritos mediante la ecografía, como la tunelización y el acortamiento, tienen un valor predictivo positivo para el parto pretérmino. (1)

No es sencillo desde el punto de vista clínico determinar si las mujeres que presentan síntomas de parto pretérmino, como contracciones o dilatación del cuello, están realmente en trabajo de parto pretérmino. Numerosos estudios muestran que entre un 50 a 75 % de las pacientes con ese diagnóstico terminan teniendo un parto de término. Por este motivo, las mujeres tradicionalmente son observadas durante algunas horas esperando algún cambio en el cuello antes de decidir administrar algún tocolítico, corticoides o enviarla a su casa. En muchos casos, no se puede decir con seguridad si la mujer está o no en trabajo de parto. Durante los últimos años se ha observado que la presencia de fibronectina fetal, y quizás un cuello acortado diagnosticado por ecografía, podrían permitir separar aquellas mujeres que no se encuentran en trabajo de parto, de aquellas que tienen un riesgo

aumentado de parto pretérmino. Por lo tanto, en aquellas mujeres con diagnóstico dudoso, una estrategia razonable podría ser realizar estas pruebas. Con una prueba de fibronectina negativa, y una longitud cervical por ecografía de 30 mm o más, la probabilidad de tener un parto pretérmino es menor al 1 % y por lo tanto podrían ser enviadas a su casa sin tratamiento. (1)

Complicaciones

Una de las principales complicaciones de la prematuridad es el síndrome de dificultad respiratoria, cuya causa principal es la enfermedad de membrana hialina (EMH); enfermedad originada por una insuficiente cantidad de surfactante pulmonar. Si bien la incidencia de EMH ha disminuido gracias a la inducción de madurez pulmonar con corticoides, continúa siendo la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria en el recién nacido prematuro. El tratamiento de esta enfermedad ha cambiado dramáticamente con la introducción del uso de surfactante pulmonar artificial, el cual ha logrado disminuir en un 28% la mortalidad neonatal en el grupo de 601-1.300 gramos. (2)

INDUCTORES DE MADUREZ PULMONAR

Ante la eficacia de los glucocorticoides dados a la madre para reducir la EMH y la mortalidad neonatal, siempre hay que intentar inducir la madurez pulmonar entre las semanas 28 y 33 inclusive cuando hay un embarazo con evidentes factores de riesgo de pretérmino o antes una amenaza de parto prematuro (3).

La existencia del surfactante se descubrió en los años 50. Su composición consta de fosfolípidos en un 80% (fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol y fosfatidiletanolamina), proteínas en un 10% (proteínas del surfactante, SPs, conocidas como SP-A, SP-B, SP-C, SP-D y otras proteínas) y lípidos en otro 10% (fundamentalmente colesterol). De todos sus componentes, la fosfatidilcolina es la principal sustancia tensoactiva. (5) En los últimos años, se ha descubierto que la ausencia o deficiencia de alguna de las SPs lleva asociado cuadros de SDR de gran severidad, tanto en pretérminos como en neonatos a término. (6) En general, el surfactante está presente en suficiente cantidad en los pulmones a partir de la semana 36 de EG. Sin embargo, prenatalmente, hay situaciones que aceleran o retrasan la aparición del surfactante. Así, la rotura prematura de membranas, la hipertensión materna, el crecimiento intrauterino retardado, los corticoides y

los tocolíticos aceleran la maduración pulmonar mientras que la diabetes materna, el hidrops y la eritroblastosis fetal, la retrasan. (5).

Se ha demostrado que los glucocorticoides aceleran la biosíntesis del surfactante pulmonar. Los posibles mecanismos de esta acción no están aún totalmente aclarados. Dos teorías tratan de explicarla: (3)

- La aceleración de la maduración de la función pulmonar es mediatizada por el sistema ATP-AMPc-AMP, en el que los glucocorticoides estimulan la enzima adenilciclase que transforma ATP en AMPc.
- Los corticoides ejercen acción sobre el núcleo de las células alveolares tipo II, que por intermedio del RNAm transfiere la información a los ribosomas, donde se sintetiza el surfactante.

La administración de corticoides a la madre reduce significativamente en los neonatos de pretérmino la incidencia del SDR, la hemorragia intra y periventricular y la mortalidad en la etapa neonatal precoz (3).

Los inductores de madurez pulmonar son esteroides del tipo de betametasona o dexametasona. En la actualidad es de gran controversia su administración a dosis repetidas por su eficacia y posibles efectos adversos descritos en animales y estudios retrospectivos. (7)

El esquema recomendado consiste en dos dosis intramusculares de betametasona, cada una de 12 mg separadas por 24 horas, o 6 mg de dexametasona cada 12 horas. En ambos casos la suma del corticoesteroide es de 24 mg. (8) Ambas drogas atraviezan la placenta, tienen vida media larga y poca actividad mineralocorticoidea. Sin embargo, la betametasona es más efectiva que la dexametasona en la reducción de hemorragia intraventricular y la leucomalacia periventricular. (1)

El efecto máximo se observa entre las 24 horas y los siete días después de haber iniciado la administración, pero el tratamiento de menos de 24 horas se relaciona también

con disminución de la mortalidad neonatal, del síndrome de dificultad respiratoria y de la hemorragia interventricular. (8).

No es recomendable la dosis semanal sistemática de esteroides o más de dos esquemas, ya que no ha demostrado tener ventajas, sólo se recomienda el esquema de rescate en pacientes en quienes se sospeche retraso en la madurez pulmonar corroborada por amniocentesis y pruebas de madurez pulmonar, como en el caso de las pacientes diabéticas. (9).

El seguimiento a largo plazo de niños expuestos intraútero a una dosis única de corticoides antenatales mostró que no hubo efectos adversos en el crecimiento, el desarrollo físico, habilidades motoras o cognitivas y en el desarrollo escolar a los 3 y a los 6 años. (10,11)

Efectos de los bloqueadores de los canales de calcio en la inducción de la madurez pulmonar fetal

Se realizaron 21 estudios (3,885 mujeres y 4,269 infantes). El tratamiento con esteroides no le aumenta el riesgo de muerte a la madre, tampoco la incidencia de corioamnionitis o sepsis puerperal. (12) El tratamiento prenatal con corticoresteroides se asocia con reducción de muertes neonatales. (RR 0.69, 95% IC 0.58 a 0.81), hemorragia cerebral (RR 0.54, 95% IC 0.43 a 0.69), Enterocolitis necrotizante (RR 0.46, 95% IC 0.29 a 0.74), ingreso a unidad de cuidado intensivo (RR 0.80, 95% IC 0.65 a 0.99) Infecciones sistémicas en las primeras 48 horas (RR 0.56, 95% IC 0.38 a 0.85). (14,15,16)

Las principales conclusiones son de los ensayos clínicos recogidos en los metanálisis:

- a. El uso de nifedipina para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es más seguro, tanto para la madre como para el recién nacido, que el de β -miméticos como ritodrina.
- b. Los datos disponibles también sugieren que la seguridad de nifedipina para el recién nacido es al menos similar, o superior, a la del atosibán, destacando la menor incidencia de distrés respiratorio con nifedipina.

- c. El uso de nifedipina no está exento de riesgos potenciales, que se han descrito, casi invariablemente, asociados a ciertos factores de riesgo.

Resultados neonatales:

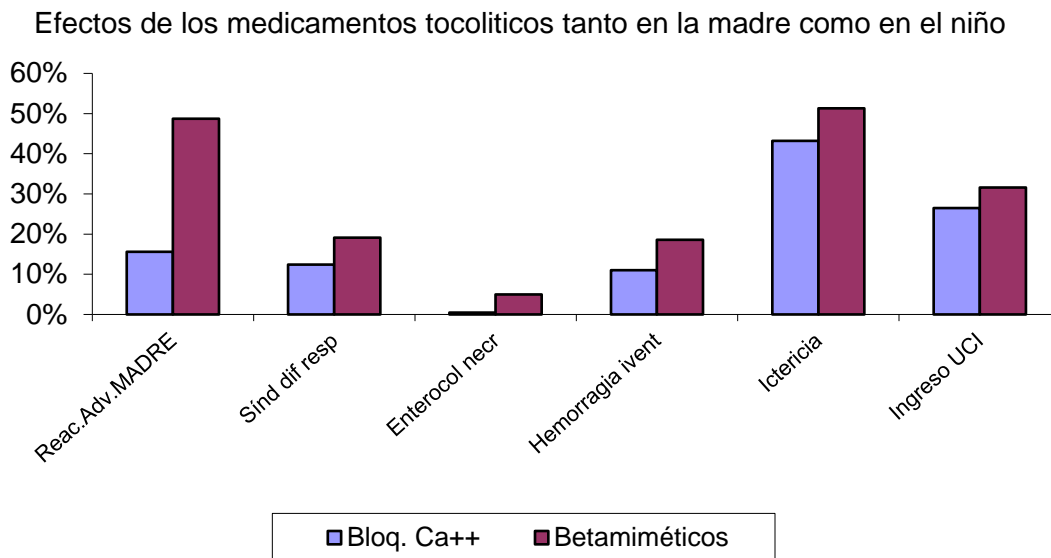
En comparación con cualquier otro agente tocolítico, el uso de los bloqueadores de los canales de calcio presentó un aumento estadísticamente significativo de la edad gestacional al nacer DMP 0,70 semanas; IC del 95%: 0,19 a 1,20) y una reducción el síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDR) (RR ,63; IC del 95%: 0,46 a 0,88), enterocolitis necrotizante (RR ,21; IC del 95%: 0,05 a 0,96) y hemorragia intraventricular RR 0,59; IC del 95%: 0,36 a 0,98). (27) La reducción del riesgo ara el resultado del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) epresenta un número necesario a tratar (NNT) de 14 (IC del 5%: 8 a 50) y para la hemorragia intraventricular de 13 (IC el 95%: 7 a 100). También se mostró menos ictericia neonatal en los recién nacidos de mujeres que recibieron bloqueadores de los canales de calcio (RR 0,73; IC del 95%: 0,57 a 0,93). (23,24)

Efectos de los medicamentos tocolíticos tanto en la madre como en el niño

| | RR * | p* | Bloq can Ca** (Nifedipino) | Otros** (Betamimético) | RAR** | NNH** |
|---|------|---------|----------------------------------|---------------------------|---------|-------|
| Efectos sobre la MADRE | | | | | | |
| Reacción adversa al fármaco | 0,32 | 0,00001 | 15,6 % | 48,7 % | -33,1 % | 3,0 |
| Detener el tratamiento por reacción adversa | 0,14 | 0,0001 | 0,2 % | 7,0% | -6,8 % | 14,7 |
| Efectos sobre el NIÑO | | | | | | |
| Sínd. dificultad resp. Neonatal | 0,63 | 0,008 | 12,4 % | 19,1% | -6,7 % | 14,9 |
| Enterocolitis necrotizante | 0,21 | 0,04 | 0,5 % | 5,0 % | -4,5 % | 22,2 |
| Hemorragia intraventricular | 0,59 | 0,04 | 11 % | 18,6 % | -7,6 % | 13,1 |
| Ictericia neonatal | 0,73 | 0,01 | 43,2 % | 51,3 % | -8,7 % | 11,5 |
| Ingreso en cuidados intensivos neonatales | 0,78 | 0,01 | 26,5 % | 31,6 % | -5,1 % | 19,6 |

** Resultados de eficacia de cada grupo, RAR y NNT calculados sobre datos de resultados globales extraídos de los gráficos de la publicación original

Fuente: Tsatasaris V, et al Obstetrics and Gynecology 2001



Fuente: Tsatasaris V, et al Obstetrics and Gynecology 2001

Por lo tanto el nifedipino es más eficaz en posponer el parto más de 48 h, mejorando la eficacia en valores absolutos aproximadamente 8 % respecto a los betamiméticos y también es más seguro para la madre y mejora perfil de efectos sobre el niño (Edad gestacional, Síndrome distres respiratorio neonatal, ictericia, ingreso UCI, etc) con resultados estadísticamente significativos.(27)

En conclusión los autores de dicho metanálisis indican que cuando se indica la tocólisis para mujeres en trabajo de parto prematuro, se prefieren los bloqueadores de los canales de calcio a otros agentes tocolíticos comparados, principalmente los betamiméticos.

La revisión halló que los bloqueadores de los canales de calcio parecen ser al menos tan efectivos como los betamiméticos, y quizás mejores, para posponer el trabajo de parto prematuro. Los bloqueadores de los canales de calcio presentan muchos menos efectos adversos en la madre.

La investigación adicional debe abordar los efectos de diferentes regímenes de dosis y formulaciones de bloqueadores de los canales de calcio sobre los resultados maternos y neonatales. (36)

Eficacia como del nifedipino y los betamiméticos como tocolíticos ante trabajo de parto pretérmino

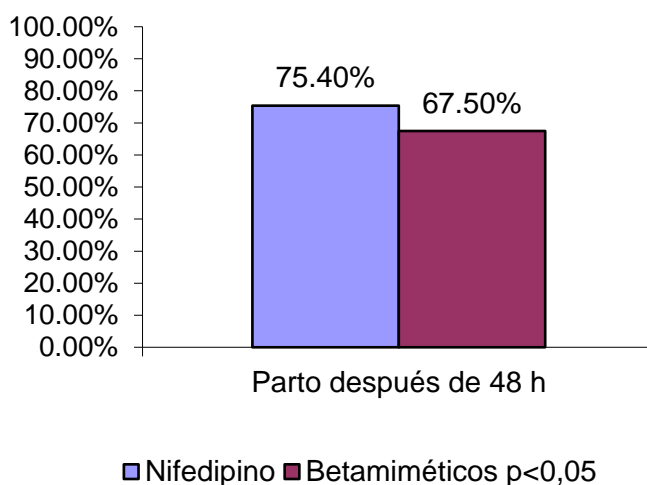
| | OR* (IC95%) | Nifedipino | Betamiméticos | RAR** | NNT** |
|--------------------|------------------|------------|---------------|-------|-------|
| Prolongación >48 h | 1,52 (1,03-2,24) | 75,4 % | 67,5 % | 7,9 % | 12,7 |

*OR y p para análisis de efectos fijos extraído directamente de la publicación

** Resultados de eficacia de cada grupo, RAR y NNT calculados sobre datos de resultados globales extraídos de los gráficos de la publicación original

Fuente: Tsatasaris V, et al Obstetrics and Gynecology 2001

Eficacia como del nifedipino y los betamiméticos como tocolíticos ante trabajo de parto pretérmino



Fuente: Tsatasaris V, et al Obstetrics and Gynecology 2001

Seguridad del nifedipino y los betamiméticos como tocolíticos ante trabajo de parto pretérmino

| | OR (IC95%) | Nifedipino | Betamiméticos | RAR | NNH |
|---|------------------|------------|---------------|--------|------|
| Efectos sobre la MADRE | | | | | |
| Detener el tratamiento por reacción adversa | 0,12 (0,05-0,29) | 0 % | 6,6 % | -6,6 % | 15,2 |
| Efectos sobre el NIÑO | | | | | |
| Sínd. dificultad resp. Neonatal | 0,57 (0,37-0,89) | 16,0 % | 24,6% | -8,6% | 11,6 |
| Ingreso en cuidados intensivos neonatales | 0,65 (0,43-0,97) | 33,1% | 40,6% | -7,5% | 13,3 |

*OR y IC95% de publicación original

**RAR y NNH calculados sobre datos originales extraídos de la publicación

Fuente: Tsatasaris V, et al Obstetrics and Gynecology 2001

Por lo tanto la nifedipina es más eficaz y más segura para la madre y para el niño, con resultados estadísticamente significativos. Nifedipino parece ser más efectivo que los betamiméticos y debería ser considerado como agente tocolítico de primera línea.

Coomarasamy A et al realizaron un estudio en el año 2003 donde se compara la eficacia y seguridad de Nifedipino y Atosiban por comparación indirecta. Se incluyeron 9 ensayos que incorporan a 852 mujeres. (26)

En cuanto a la eficacia con parto dentro de las 48 h de iniciado el tratamiento no se presentaron diferencias significativas OR: 1,20 (IC95%: 0,73-1,95).

No hubo diferencias significativas en detención del tratamiento por reacciones adversas sobre la madre OR: 1,76 (IC95% 0,31-10,03). En el grupo Nifedipino se presentaron menos niños con Síndrome de distress respiratorio OR: 0,55 (IC95%: 0,32-0,79). No hay datos para calcular RAR y NNH. (26)

Los autores concluyeron que cuando se compara de forma indirecta Nifedipino es más efectiva que Atosiban. (26,27)

En el año 2002, en la revista Lancet fue publicado un estudio realizado por Slattery MM., Morrison JJ donde los β -miméticos, indometacina, atosiban y nifedipino retrasan de forma significativa el inicio del parto prematuro durante más de 24-48h. comparado con placebo o no tratamiento. Sin embargo, mortalidad perinatal, síndrome de distres respiratorio, bajo peso al nacer, ductus arteriosus patente, enterocolitis necrotizante, hemorragias intraventriculares, convulsiones, hipoglucemia, o sepsis neonatal no difieren de forma importante entre los grupos tratamiento y control.

Hasta que dispongamos de nuevos métodos tocolíticos que demuestren beneficio, los fármacos de primera línea de tratamiento deben ser aquellos con un mínimo perfil de efectos adversos (como atosiban o nifedipino).

PRUEBAS DE MADUREZ FETAL

Para la evaluación antenatal del grado de madurez del pulmón fetal se han descrito exámenes del líquido amniótico obtenido por amniocentesis, siendo los más utilizados el índice lecitina/esfingomielina (L/E), la medición del fosfatidilglicerol (PG), concentración de creatinina, Test de Clements. Cuando el resultado de ambas mediciones sugieren madurez pulmonar el riesgo de desarrollar EMH en el período neonatal es casi inexistente; sin embargo si sus resultados indican inmadurez pulmonar la probabilidad de presentar la enfermedad es cercana al 70%. La dificultad en la toma de decisiones se presenta cuando los resultados de ambas pruebas no son concordantes. (10,17)

Dosificación de Fosfolípidos en el Líquido Amniótico

Los fosfolípidos "mayores" del surfactante son la fosfatidocolina (PC, comúnmente conocida como lecitina), fosfatidiletanolamina (PE), fosfatidilserina (PS), fosfatidilinositol (PI), fosfatidilglicerol (PG) y la esfingomielina (S). De éstos, la PE y la PS tienen muy poca actividad como surfactante de modo que los principales fosfolípidos que disminuyen la tensión superficial en el alveolo son la PC, PI, PG y S. (10)

En embarazos normales, la PC, PI, PE y S aparecen en el líquido amniótico alrededor de las 24 semanas. La concentración de Lecitina aumenta gradualmente, hasta la 34-35 semanas, después de la cual, se incrementa abruptamente. Al término la lecitina representa el 70-75% de los fosfolípidos del líquido amniótico. Los niveles de PI corren paralelos a los de lecitina hasta la 34-35 semanas, momento en el que representan el 20-25% de los fosfolípidos del líquido amniótico. Posteriormente los niveles de PI comienzan a descender y al llegar al término representan el 15% de los fosfolípidos. La PE y la PS y S están presentes en concentraciones cercanas en los comienzos del tercer trimestre. Después de las 30-32 semanas, las concentraciones de PE, PS y S se mantienen y luego caen, en tanto que la lecitina continúa aumentando. La PG no aparece en el líquido amniótico sino hasta las 36 semanas. A partir de ese momento, su concentración se eleva rápidamente y ocupa el segundo lugar de los fosfolípidos en el líquido amniótico después de la lecitina. (10)

Relación Lecitina Esfingomielina en el Líquido Amniótico

Antes de la 30-32 semanas de gestación, la lecitina se encuentra presente en bajas concentraciones en el líquido amniótico. Dichos valores son menores que los de

esfingomielina. A las 32 semanas, la concentración de éstos fosfolípidos se igualan, produciéndose posteriormente un gradual incremento de la lecitina, el cual se hace abrupto a las 35 semanas, momento en el que se alcanza la madurez pulmonar. (10).

La lecitina es un fosfolípido que presenta el 70-75% de la fracción lipídica del complejo surfactante. A ella se le atribuye la propiedad de reducir la tensión superficial de la interfase aire-líquido en el alveolo pulmonar. (10)

La dosificación del coeficiente lecitina/esfingomielina (L/S) es una de las pruebas de madurez fetal más confiables en la actualidad. Concretamente es una prueba que mide la cantidad de fosfolípidos en el líquido amniótico y a través de ella se puede determinar el grado de maduración pulmonar fetal, lo cual es particularmente útil para adelantarnos a lo que podría ser la respuesta pulmonar del neonato, en el caso que por alguna razón obstétrica o médica, decidiéramos interrumpir un embarazo. Es una medida de inter-relación de dos fosfolípidos producidos por el pulmón fetal y volcado en el líquido amniótico.

El uso de la relación L/S fue llevado a cabo empíricamente mediante cromatografía en capa delgada, lo que demostró que la lecitina y la esfingomielina se separan pero quedan próximas. La determinación de la L/S descrita por Gluck, incluye una precipitación en frío con acetona del líquido amniótico antes de la cromatografía. La lecitina no saturada es soluble en "acetona fría", mientras que la lecitina disaturada no tiene esta propiedad. Esta última tiene mayor actividad de superficie y representa en cantidad de "madurez", un 50 a 70% de la lecitina presente. Con ésta técnica, un valor de 2.0 de L/S indica madurez fetal pulmonar.

Desafortunadamente, algunos investigadores han intentado modificar el procedimiento, eliminando la precipitación en frío con acetona. En este caso la relación de 2.0 de L/S no puede ser indicativo de madurez pulmonar y una relación de 4.0 puede ser necesaria para asegurarse que existe una adecuada cantidad de surfactante pulmonar. Como ha sido repetido insistentemente por Gluck, cada laboratorio debe determinar sus propios valores de L/S basados en su propia experiencia. Cuando tal requisito no se cumple, se puede caer en el error de tener falsos positivos (desarrollo de SDR a pesar de una relación L/S que sugiere madurez). Con un apego muy estricto al método descrito por Gluck, una relación L/S de 2.0 equivale a una posibilidad de falsos positivos del 2%.

La mitad de los resultados falsos positivos ocurren en niños de madurez diabéticas y el otro 50% productos severamente asfixiados con relaciones L/S en el "límite" ó en aquellos fetos afectados severamente por eritroblastosis fetal.

Los resultados falsos negativos (ausencia de SDR a pesar de una relación L/S inmadura) también han sido descritos. Harvey y Col. (10), encontraron que el SDR no se desarrolló en el 27% de los productos con relación L/S menor de 1.5 y en el 60% de niños con relación de 1.5 a 2.0 Herber y col. (10), estudiaron 69 casos nacidos por cesárea electiva en ausencia de trabajo de parto, encontrando que el SDR se desarrolló en el 100% de los niños con relación L/S por debajo de 0.5, identificándose solo 42% en aquellos casos con relación de 0.5 a 1.0 y solamente en uno de 36 niños con relación de 1.0 a 2.0. En otras palabras, una relación de L/S "madura" pronostica que el SDR no ocurrirá en aproximadamente el 98% y una relación L/S "inmadura", por ningún punto asegura que se producirá un SDR. La madurez funcional del sistema surfactante ocurre entre la 33 y 37 semanas de gestación en embarazadas "normales", siendo el promedio de 35 semanas.

La relación L/S puede ser "madura" antes de las 33 semanas (maduración acelerada), en condiciones asociadas con insuficiencia placentaria, preeclampsia, hipertensión crónica, hemoglobinopatías y diabetes mellitus con severa enfermedad vascular (clase F y R y algunos casos de clase D). Además, una prolongada ruptura prematura de las membranas, especialmente si tiene más de 72 horas de duración, pareciera acelerar la maduración. Por el contrario, la maduración del surfactante puede estar retardada (por debajo de las 37 semanas), en algunas diabéticas, particularmente las de las clases A, B y C y algunos fetos con eritroblastosis. Por otra parte, en pacientes diabéticas puede producirse el SDR a pesar de relaciones que indican madurez (10,18). Las contaminaciones del líquido amniótico con sangre ó meconio, pueden alterar la relación L/S. Tanto la sangre materna como la fetal tienen una relación L/S de 1.31 a 1.46, de modo que su adición al líquido amniótico tienden a disminuir las relaciones altas y a elevar las bajas. El agregado de meconio produce una disminución de la relación L/S. (21)

Test de Clements

En 1972, Clements y colaboradores describieron la "prueba de la burbuja" (Shake test, test de clements) como un método rápido para determinar la presencia de surfactantes en el líquido amniótico.

Muchos autores han demostrado que la predicción de la madurez pulmonar en el embarazo normal por un "test de clements" positivo es altamente confiable. No obstante, una prueba negativa ó intermedia no es orientadora, puesto que se ha descrito ausencia de SDR con aquellos resultados en el 80% de los casos. Además, en embarazos anormales, particularmente en pacientes diabéticas, hay una elevada proporción de falsos positivos, esto es, SDR en recién nacidos de embarazos con test de clements positivos.

En un intento por cuantificar el test de Clements, Sher y Col. han desarrollado el índice de estabilidad de la espuma (FSI).

En esta prueba, un volumen constante (0.5 ml) de líquido amniótico es agregado a variables cantidades de etanol al 95%; se agita y se observa si hay formaciones de espuma. Cuando se produce esta en forma estable con una fracción de etanol de 0.48 ó más, el síndrome de dificultad respiratoria no se observa en pacientes normales. Este test parece ser tan confiable como la relación Lecitina esfingomielina con pacientes normales y puede discriminar entre un niño de pretérmino adecuado para su edad gestacional y un niño de término pequeño para su edad gestacional(10).

Determinación del Fosfatidil Glicerol

Las determinaciones de fosfolípidos en el líquido amniótico han tenido una aceptación generalizada para el diagnóstico de madurez pulmonar. Muchas técnicas han sido elaboradas partiendo de la base que las secreciones pulmonares contienen surfactantes que contribuyen en la composición del líquido amniótico. Entre los procedimientos más difundidos están la relación L/S que probablemente sea el mejor método para la estimación de la madurez pulmonar. Sin embargo, la prueba de clemente (Shake test, prueba de la burbuja), constituye el procedimiento más sencillo y más factible de realizar aún en instituciones con recursos humanos y materiales limitados. Recientes estudios del desarrollo perinatal pulmonar de la rata y del hombre han revelado que, simultáneamente con la lecitina el surfactante pulmonar contiene otros fosfolípidos "menores" identificados

como fosfatidilglicerol (PG) y fosfatidil inositol. Si bien es cierto que la función del PG no está clara aún pareciera que interviene en mejorar la función del surfactante pulmonar estabilizando el alveolo. En algunas publicaciones se ha establecido que la presencia de PG en el líquido amniótico, indica que la maduración pulmonar ha sido alcanzada y que el recién nacido no desarrollará "síndrome de dificultad respiratoria.

Algunas investigaciones demuestran que la ausencia de PG en el líquido amniótico está asociada con una prueba de Clements negativa. Sin embargo, la situación inversa no ha sido observada. No obstante, la presencia de PG en el líquido amniótico, es un buen indicador de maduración pulmonar fetal. Sin embargo, su ausencia no demuestra lo contrario.

Por lo anterior se recomienda que al obtener una prueba de Clements negativa, se proceda a las cíc-terminaciones del coeficiente L/E y del PG, con el objeto de obtener un diagnóstico más confiable de la madurez pulmonar fetal.

Tap Test

La Prueba de TAP descrita por Socol en 1984. Consiste en mezclar 1cc de líquido amniótico con una gota de ácido clorhídrico, más 1.5cc de éter anhidro, agitando con 3 a 4 ocasiones y dejándose reposar durante 5 minutos; si existen 5 o menos burbujas después del período de reposo el producto se considera maduro. El procedimiento tiene la ventaja de ser rápido y fácil de efectuar, pero tiene una especificidad solo del 90% y sensibilidad de 87%. (20)

La prueba de TAP ha sido descrita anteriormente, y las experiencias iniciales sugieren que se trata de un indicador de madurez pulmonar fetal rápida, de bajo costo y confiable. Esta serie de 332 pacientes que dieron a luz hasta 72 horas después del análisis del líquido amniótico, mostró los siguientes valores predictivos de madurez pulmonar: 98.9% (182 de 184), 97.4% (221 de 227) y 97.1% (233 de 240) para las pruebas a los 2,5 y 10 minutos respectivamente. Los valores predictivos de inmadurez fueron 41.2% (61 de 148), 54.3% (57 de 105) y 60.9% (56 de 92). El valor predictivo de madurez para el perfil de fosfolípidos fue 96.1% (186 de 192) y de 40.7% (57 de 140) para el resultado de líquido inmaduro. Estas observaciones, unidas a lo simple del método, hacen la prueba de TAP un

buen primer paso en el protocolo de estudio de madurez pulmonar fetal y una prueba valiosa en los centros donde no se dispone el perfil de fosfolípidos las 24 horas del día.

Creatinina verdadera en el líquido amniótico.

A diferencia de la técnica habitual para la dosificación de la creatinina en el líquido amniótico, existe una microtécnica descrita por Sanguinetti y Col., en donde concretamente se cuantifica la "creatinina verdadera" y gracias a la cual no se dosifican otros cromógenos que alteran el desarrollo del color, inconveniente que lo tienen las técnicas habituales con las que se obtienen valores más altos e imprecisos(10).

Concentraciones iguales ó mayores de 1.6 mg de creatinina verdadera por 100 ml de líquido amniótico, indican embarazos iguales ó mayores de 37 semanas.

La presencia de sangre ó meconio en las muestras de líquido amniótico pueden darnos resultados erróneos. Además, en ciertas patologías maternas por ejemplo en la insuficiencia renal y las miopatías, la prueba carece de valor y sus resultados no son confiables. Las embarazadas diabéticas tienen valores de creatinina verdadera en el líquido amniótico significativamente mayores que las de la población general. Por esta razón, no es aconsejable que en esta patología se utilice como parámetro de madurez fetal (10).

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- 3.1.1. Comparar la madurez pulmonar fetal en pacientes que recibieron esteroides solos y esteroides más felodipino en trabajo de parto pretérmino.

3.2 ESPECIFICOS:

- 3.2.1. Comparar la concentración de surfactante del líquido amniótico entre las pacientes que recibieron esteroides solos y esteroides más felodipino en trabajo de parto pretérmino.
- 3.2.2. Comparar el valor de Creatinina del líquido amniótico entre las pacientes que recibieron esteroides solos y esteroides más felodipino en trabajo de parto pretérmino.
- 3.2.3. Comparar el TAP TEST del líquido amniótico entre las pacientes que recibieron esteroides solos y esteroides más felodipino en trabajo de parto pretérmino.

IV. MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico, de Cohorte.

ÁREA DEL ESTUDIO

Se acudió al Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) durante junio del año 2012 a junio del año 2013 y se comparó la maduración pulmonar fetal en pacientes que presentaron trabajo de parto pretérmino y recibieron esteroides solos y las que recibieron esteroides más felodipino, como esquemas de maduración pulmonar.

POBLACIÓN

Mujeres embarazadas que asisten al hospital de gineco-obstetricia del IGSS.

MUESTRA

Pacientes que presentaron trabajo de parto pretérmino y que les fue administrado esteroides solos y esteroides más felodipino.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que estuvieron ingresadas por trabajo de parto pretérmino en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.

Pacientes a quienes se les administró betametasona según el esquema internacional de 12 mg IM al ingreso y 24 horas posteriores.

Pacientes a quienes se les administró dexametasona según el esquema internacional de 6mg IM al ingreso y cada 12 horas por 4 dosis.

Pacientes que recibieron el esquema internacional de betametasona o dexametasona en conjunto con felodipino.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con edad gestacional menor de 28 semanas y mayor de 34 semanas.

Pacientes que recibieron betametasona más felodipino, fuera del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.

Pacientes que recibieron dexametasona más felodipino, fuera del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IGSS.

Pacientes que padezcan enfermedades de base que puedan dar un sesgo para el resultado de la prueba como hipertensión arterial, diabetes mellitus.

Pacientes que presentan índice de líquido amniótico por debajo del 5° percentil para edad gestacional.

Pacientes que presentan placenta previa, o placenta anterior, ya que se aumentan los riesgos fetales al momento de realizar la amniocentesis.

VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO | ESCALA |
|--|--|---|-------------|---------|
| Surfactante | Sustancia presente en los pulmones cuya función es reducir la tensión superficial alveolar. | Es positivo si existe surfactante en el líquido amniótico indicando madurez pulmonar. | Cualitativa | Nominal |
| TAP TEST | Método rápido para determinar la presencia de surfactante en el líquido amniótico | Se reporta como positivo si existe maduración pulmonar. Negativo cuando no hay evidencia de madurez pulmonar. | Cualitativa | Nominal |
| Creatinina | Concentraciones iguales o mayores de 1.6mg/dl indican embarazos iguales o mayores a 37 semanas. | Creatinina \geq 1.6 mg/dl indica maduración pulmonar (positivo). Es negativo cuando es menor de 1.6mg/dl. | Cualitativa | Nominal |
| Madurez pulmonar fetal | Presencia de surfactante pulmonar en concentraciones adecuadas para lograr la distensión adecuada de la pared alveolar y así un adecuado intercambio gaseoso | Es positivo cuando hay presencia de 2 de 3 parámetros de madurez pulmonar fetal positivos medidas en amniocentesis. Es negativo cuando únicamente hay 1 parámetro positivo. | Cualitativa | Nominal |
| Esquema para madurez pulmonar fetal | Betametasona 12 mg IM al ingreso y 24 horas posteriores. Dexametasona 6mg IM al ingreso y cada 12 horas por 4 dosis. | Esquema simple, cuando se administra esteroides solos (betametasona o dexametasona solas) confirmándolo en el expediente de la paciente. Esquema combinado (esteroides con felodipino) confirmándolo en el expediente de la paciente | Cualitativa | Nominal |

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se detectó a las pacientes ingresadas por trabajo de parto pretérmino al hospital de ginecología y obstetricia del IGSS durante el período del estudio, se les hizo la invitación a participar en el estudio, firmando el consentimiento informado, para que 24 horas después de finalizado el esquema de maduración pulmonar, sea este con betametasona o dexamentasona sola o betametasona o dexamentasona más felodipino, se les realice una amniocentesis y así obtener una muestra del líquido amniótico para determinar por medio de la medición de TAP TEST, surfactante y creatinina, la madurez fetal al momento del estudio, para lo cual se enviaron las muestras al laboratorio de dicho hospital.

PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS DE DATOS:

Se creó una base de datos en una hoja Excel donde se incluyó el resultado de cada una de las variables estudiadas, ya sea este positivo o negativo. Posteriormente se comparó los resultados obtenidos entre las pacientes a las que se le administró esteroides solos y las pacientes que recibieron esteroides más felodipino.

Los datos se sometieron al uso de cuadros de contingencia para cada prueba utilizada y su asociación con el uso de esteroides solos y esteroides con felodipino. Con estos cuadros se aplicaron las medidas de fuerza de asociación (RR) con un IC en el 95%, estableciendo el valor de χ^2 y valor de p. Este análisis se realizó utilizando la herramienta Epi-Info.

Forma de calcular e interpretar la fórmula de CHI CUADRADO (χ^2):

TABLAS DE 2X2 PARA PRUEBA DE HIPÓTESIS

| Esquema de maduración pulmonar utilizado | Maduración Pulmonar | | TOTAL |
|--|---------------------|---------------|-------|
| | Presente (+) | Ausente (-) | |
| Esteroides más felodipino (+) | A | B | a + b |
| Esteroides solos (-) | C | D | c + d |
| TOTAL | a + c | b + d | n |

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2 n}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

Se calcula el RR, midiendo la FUERZA de asociación entre variables, interpretándose así:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

Si RR=1, significa que NO existe fuerza de asociación.

Si RR es >1, sí hay fuerza de asociación, teniendo en cuenta que mientras más se aleja de 1, tanto mayor es la fuerza de asociación para madurez pulmonar fetal.

Si RR <1 significa que no favorece la madurez pulmonar fetal.

Para dichas mediciones se procesará la base de datos utilizando EpiInfo.

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Falta de medicamentos implicados en el estudio por tiempo indefinido durante todo el trabajo de campo en el seguro social.

El laboratorio del Hospital de Gineco-obstetricia únicamente cuenta con reactivos para TAP TEST, surfactante y Creatinina para análisis de madurez pulmonar en líquido amniótico. Incluso hubo pérdida de muestras de líquido amniótico durante el transporte del servicio de complicaciones prenatales al laboratorio clínico.

Algunas pacientes no aceptaron participar en el estudio por los riesgos que este mismo implica ya que es procedimiento invasivo en edades pretérmino.

RECURSOS FÍSICOS, HUMANOS Y FINANCIEROS

Se utilizaron los recursos existentes en el laboratorio del Hospital de Ginecología y Obstetricia. Se contó con el apoyo del Dr. Edgar Herrarte, Jefe de la sección de Ultrasonido del Hospital de Ginecología y Obstetricia para la realización de cada amniocentesis.

ASPECTOS ÉTICOS

Se le realizó una invitación a cada paciente a participar en el estudio, entregándole a cada uno un consentimiento informado donde se indican los objetivos del estudio y la metodología a utilizar, indicando los riesgos de la amniocentesis. Únicamente se realizó los estudios a aquellas pacientes que firmaron y aceptaron el consentimiento informado.

V. RESULTADOS

Tabla 1
Distribución de las pacientes ingresadas por trabajo de parto pretérmino

| Semanas de Gestación | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------------|------------|------------|
| De 28 a 30 semanas | 6 | 15.4% |
| De 31 a 34 semanas | 33 | 84.6% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 2
Distribución de pacientes que recibieron esteroides con felodipino y las que recibieron esteroides solos.

| Esquema | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------------------|------------|------------|
| Esteroides más felodipino | 22 | 56.4% |
| Esteroides solos | 17 | 43.6% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 3
Distribución de madurez pulmonar fetal de pacientes con trabajo de parto pretérmino.

| Madurez pulmonar fetal | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------------|------------|------------|
| Madurez fetal | 15 | 38.5% |
| Inmadurez fetal | 24 | 61.5% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 4

Distribución de madurez pulmonar fetal de pacientes con embarazos de 28 a 30 semanas de gestación con trabajo de parto pretérmino

| Madurez pulmonar fetal De 28 a 30 semanas | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| Madurez fetal | 1 | 16.7% |
| Inmadurez fetal | 5 | 83.3% |
| Total | 6 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 5

Distribución de madurez pulmonar fetal de pacientes con embarazos de 31 a 34 semanas de gestación con trabajo de parto pretérmino

| Madurez pulmonar fetal De 31 a 34 semanas | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|------------|
| Madurez fetal | 14 | 42.4% |
| Inmadurez fetal | 19 | 57.6% |
| Total | 33 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 6

Distribución de resultados de Surfactante en pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Surfactante | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|------------|
| Positivo | 9 | 23.1% |
| Negativo | 30 | 76.9% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 7
Distribución de resultados de Tap – Test en pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Tap – Test | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|------------|
| Positivo | 13 | 33.3% |
| Negativo | 26 | 66.7% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 8
Distribución de resultados de Creatinina en líquido amniótico en las paciente que fueron ingresadas por trabajo de parto pretérmino

| Creatinina | Frecuencia | Porcentaje |
|---|------------|------------|
| Positivo (≥ 1.6 mg/dl) | 20 | 51.3% |
| Negativo (< 1.6 mg/dl) | 19 | 48.7% |
| Total | 39 | 100% |

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 9
Asociación del resultado de surfactante en líquido amniótico y esquemas de maduración pulmonar fetal en las pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Esquema | Surfactante | | Total |
|----------------------------------|-------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 8 | 14 | 22 |
| Esteroides solos | 1 | 16 | 17 |
| Total | 9 | 30 | 39 |

RR 6.18 (IC 95% 0.85 – 44.78 $\chi^2 = 5.01$, $p = 0.0151$)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 10
Asociación del resultado de Tap-Test en líquido amniótico y esquemas de maduración pulmonar en las pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Esquema | Tap-Test | | Total |
|----------------------------------|----------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 8 | 14 | 22 |
| Esteroides solos | 5 | 12 | 17 |
| Total | 13 | 26 | 39 |

RR = 1.23 (IC 95% 0.49 – 3.1 Chi² = 0.2, p = 0.3349)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 11
Asociación del resultado de Creatinina en líquido amniótico y esquemas de maduración pulmonar fetal en las pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Esquema | Creatinina | | Total |
|----------------------------------|------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 15 | 7 | 22 |
| Esteroides solos | 5 | 12 | 17 |
| Total | 20 | 19 | 39 |

RR 2.31 (IC 95% = 1.05 – 5.10 Chi² = 5.76, p = 0.0105)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 12
Asociación del resultado de madurez pulmonar fetal y esquemas de madurez pulmonar fetal en pacientes que fueron ingresadas por trabajo de parto pretérmino

| Esquema | Madurez pulmonar | | Total |
|----------------------------------|------------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 11 | 11 | 22 |
| Esteroides solos | 4 | 13 | 17 |
| Total | 15 | 24 | 39 |

RR = 2.12 (IC 95% 0.81 – 5.51 Chi² = 2.83, p = 0.0537)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 13
 Madurez pulmonar fetal en pacientes con 28 a 30 semanas de gestación que fueron ingresadas por trabajo de parto pretérmino

| Esquema (28 a 30 semanas) | Madurez pulmonar | | Total |
|----------------------------------|------------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 1 | 2 | 3 |
| Esteroides solos | 0 | 3 | 3 |
| Total | 1 | 5 | 6 |

RR corregido = 1.33 (IC 95% 0.13 – 13.74, con un Chi² = 0.06, p exacta de fisher = 0.5000)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 14
 Madurez pulmonar fetal en pacientes con 31 a 34 semanas de gestación que fueron ingresadas por trabajo de parto pretérmino

| Esquema (31 a 34 semanas) | Madurez pulmonar | | Total |
|----------------------------------|------------------|----------|-------|
| | Positivo | Negativo | |
| Esteroides más felodipino | 10 | 9 | 19 |
| Esteroides solos | 4 | 10 | 14 |
| Total | 14 | 19 | 33 |

RR = 1.84 (IC 95% 0.72 – 4.67, un Chi² = 1.91, p = 0.0961)

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

Tabla 15
 Riesgo Relativo para madurez pulmonar cuando se utiliza felodipino como coadyuvante de esteroides en pacientes con trabajo de parto pretérmino

| Prueba realizada en líquido amniótico | RR | IC 95% | Chi2 | Valor de P |
|---------------------------------------|-------|--------------|------|------------|
| Tap – Test | 1.236 | 0.49 – 3.105 | 0.20 | 0.3349 |
| Surfactante | 6.181 | 0.85 – 44.78 | 5.01 | 0.0151 |
| Creatinina | 2.318 | 1.05 – 5.107 | 5.76 | 0.0105 |
| Compilación | | | | |
| Madurez pulmonar fetal total | 2.125 | 0.81 – 5.51 | 2.83 | 0.0537 |
| 28 a 30 semanas de gestación | 1.33* | 0.13 – 13.74 | 0.06 | 0.5000 * |
| 31 a 34 semanas de gestación | 1.84 | 0.72 – 4.67 | 1.91 | 0.0961 |

* RR Corregido. Test exacto de Fisher.

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Este estudio se enfocó en las pacientes embarazadas que fueron ingresadas al hospital de Gineco-Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (HGO-IGSS) con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino, entre las semanas 28 y 34 de gestación. Como parte del manejo de este tipo de pacientes se les inicia esquema de madurez pulmonar con esteroides, sin embargo en algunos casos se utilizó felodipino como tocolítico oral.

Del total de pacientes que fueron ingresadas por trabajo de parto pretérmino, 39 cumplieron con todos los criterios de inclusión y no tenían ninguno de los criterios de exclusión, al total de estas pacientes se les realizó amniocentesis.

Se buscó comparar los resultados en madurez pulmonar fetal en estas pacientes luego de 24 horas de iniciado el tratamiento, midiendo Tap-Test, Surfactante y Creatinina en líquido amniótico; y se consideró madurez pulmonar con 2 de estas 3 pruebas positivas.

Se detectaron 22 pacientes que recibieron felodipino (casos) y 17 que no lo recibieron (controles), por lo tanto se tienen 56% de las pacientes son casos y 43% son controles. Del total de pacientes 15% se encontraban entre las 28 a 30 semanas de gestación y el 85% entre las 31 a las 34 semanas de gestación.

Según la medición de surfactante en líquido amniótico se evidenció que del total de pacientes que dieron un resultado positivo, la mayoría (88.9%) corresponde a pacientes que recibieron felodipino, lo cual apoya la teoría que el felodipino mejora los resultados para madurez pulmonar fetal, sin embargo al analizar esta prueba en una tabla de 2x2 y aplicarle mediciones estadísticas se evidencia RR de 6.18 lo cual confirmaría que el felodipino sea adyuvante de los esteroides sin embargo se obtiene un IC 95% 0.85 – 44.78 con un valor $p = 0.0151$, lo cual indica que dicho resultado no es significativo estadísticamente.

Los resultados según el Tap – Test fueron similares a la medición de surfactante, ya que la mayoría de resultados positivos corresponden a pacientes que recibieron felodipino (61.5%). Sin embargo al realizar mediciones estadísticas analíticas se obtiene un RR = 1.23

lo cual apoyaría la hipótesis que el felodipino mejora los resultados de madurez pulmonar, sin embargo este no es estadísticamente significativo. (IC 95% 0.49 – 3.1 p = 0.3349).

Con la medición de concentración de Creatinina en líquido amniótico luego de 24 horas de administrados los esteroides ocurre un hallazgo importante. Al igual que en las pruebas previas la mayoría de pacientes que tienen valores positivos para madurez pulmonar corresponden a las pacientes que recibieron felodipino junto con esteroides, siendo un 75%, ocurriendo lo contrario en las pacientes que no recibieron felodipino. Se obtuvo un RR 2.31 (IC 95% = 1.05 – 5.10 p = 0.0105) lo cual sí es estadísticamente significativo y confirma la hipótesis que las pacientes que reciben felodipino junto con esteroides tienen mayores resultados positivos, según la concentración de Creatinina en líquido amniótico, para madurez pulmonar.

Al aplicar el criterio a la variable compuesta de madurez pulmonar se obtuvo que el 50% de las pacientes que recibieron felodipino se consideran maduros sus fetos, lo cual no es concluyente, por lo tanto se aplican medidas de asociación estadística con lo cual se obtuvo un RR en 2.12 con un IC 95% 0.81 – 5.51 con un $\text{Chi}^2 = 2.83$, y valor $p = 0.05$ por lo tanto hasta el momento del estudio se sabe con certeza que sí hay asociación entre haber recibido esteroides más felodipino como coadyuvante para la maduración pulmonar fetal.

Al momento de realizar el análisis según grupos de edad gestacional, en el grupo de 28 a 30 semanas (Ver Tabla 13) se obtiene un RR corregido en 1.33 (IC 95% 0.13 – 13.74, con un $\text{Chi}^2 = 0.06$, p exacta de fisher = 0.5000) para madurez pulmonar fetal con el uso coadyuvante de felodipino. En el grupo de 31 a 34 semanas de gestación (Ver Tabla 14) se obtuvo mejores resultados en relación a la madurez pulmonar ya que el 71% de los resultados positivos para madurez pulmonar corresponden a las pacientes que recibieron felodipino como coadyuvante, obteniendo un RR = 1.84 (IC 95% 0.72 – 4.67, un $\text{Chi}^2 = 1.91$, $p = 0.0961$) para madurez pulmonar.

Sin embargo, por las limitaciones de la investigación (muestras extraviadas en el laboratorio, mal transporte de las mismas, líquido amniótico debajo del 5° percentil, poca muestra, contaminación de las muestras, localización anterior de la placenta) los resultados no cumplen los criterios para ser estadísticamente significativos y sin embargo sí se constató que el felodipino es coadyuvante de los esteroides en la maduración pulmonar.

Dentro las complicaciones durante el estudio, se evidenció que el 12% de todas las pacientes sometidas al estudio (5 pacientes) reiniciaron con trabajo de parto pretérmino el cual no pudo ser controlado con tocolíticos por lo tanto fue necesario la resolución de los mismos obteniendo recién nacidos prematuros, y por ésta complicación incrementó la cantidad de pacientes que rechazaban el ser sometidas a dicho estudio.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1. Las pacientes que reciben la combinación de felodipino más esteroides tienen 2 veces más la probabilidad de resultados positivos para madurez pulmonar fetal en comparación con las pacientes que reciben esteroides solos. RR 2.12 (IC 95% 0.81 – 5.51, p=0.537)

- 6.1.2. Las pacientes que más se benefician del uso de felodipino son las comprendidas con embarazos mayores de 30 semanas de gestación, aumentando 1.8 veces más la probabilidad de maduración pulmonar fetal. RR = 1.84 (IC 95% 0.72 – 4.67, p =0.0961)

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1. Promover el uso del felodipino asociado a esteroides en las pacientes que se busque madurez pulmonar fetal.
- 6.2.2. Utilizar felodipino en las pacientes con Trabajo de Parto Pretérmino.
- 6.2.3. Tener un mejor control del transporte de muestras de los servicios hospitalarios hacia el laboratorio.
- 6.2.4. Más facilidad para acceder a los resultados de las pruebas realizadas.
- 6.2.5. Mayor control en el archivo del expediente médico para evitar la pérdida de resultados de laboratorio.
- 6.2.6. Tener la posibilidad de poder realizar pruebas más específicas de madurez pulmonar.
- 6.2.7. Incluir dentro del protocolo del manejo de pacientes con trabajo de parto pretérmino la posibilidad de realizar pruebas para medir la madurez pulmonar.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-37
2. Pino, P; Oyarzún, E; Vidal, R; Kato, S; Carvajal, J. Comparación Del Índice Lecitina/ Esfingomielina Versus Fosfatidilglicerol En La Evaluación De La Madurez Pulmonar Fetal. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [revista en Internet]. 2002; 67(6): 476-480. [accesado el 15 de febrero de 2011] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000600008&lng=es
3. Schwarcz, R; Fescina, R; Duverges, C. *Obstetricia*. 6ª. Ed. Buenos Aires: El Ateneo, 2005.
4. Poblete, J; Carvajal, J. Síndrome de Parto Prematuro. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile. [accesado el 15 de febrero de 2011] Disponible en: www.acog.cl/descarga.php?id=38&tipo=educacion
5. González, A; Omaña, A. Síndrome de distrés respiratorio neonatal o enfermedad de membrana hialina. *Bol Pediatr* 2006; 46(1): 160-165.
6. Molina, J; Blancas, O; Ramírez, J. Enfermedad de membrana hialina: mortalidad y factores de riesgo maternos y neonatales. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 354-359.
7. Alan HJ, Roger FS. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 4: 190.
8. Rosas, A; Mendoza, M; Escobedo, F; Mendoza, T. Efecto de inductores de madurez pulmonar fetal. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2008; 13(4): 181-185.
9. Mendoza TJ, Morales MP. Retraso en la madurez pulmonar fetal en embarazadas complicadas con diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73(4).
10. López, J. Pruebas de Madurez Fetal. *Rev. Medica Hondur*, 1984; 52. 29 – 40.
11. GaBbe, Niebyl & Simpson. *Obstetricia*. 4ta ed. Madrid: Marban, 2004.
12. Cunningham, Haut. *Obstetricia de Williams*. 22a. ed. Mcgraw hill, 2006.
13. Luo, G; Norwitz, E. Revisiting Amniocentesis for Fetal Lung Maturity After 36 Weeks' Gestation. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(2):61-68.
14. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; 10 Published by John Wiley and Sons. [accesado el 15 de Octubre de 2011] Disponible en: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab004454.html>

15. Pino, P; et al. Comparacion Del Indice Lecitina/ Esfingomielinina Versus Fosfatidilglicerol En La Evaluacion De La Madurez Pulmonar Fetal. Rev. Chil. Obstet. Ginecol., Santiago, 67(6): 2002. Disponible En:
http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S717-75262002000600008&script=sci_arttext&tlng=pt
16. Liggins GC, Howie R: A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 50(4): 2002.
17. Brown LM, Duck-Chong CG. Methods of evaluating fetal lung maturity. Crit Rev Clin Lab Sci. 1998;16:85.
18. Lewis DF, Futayyeh S, Towers CV, et al. Preterm delivery from 34 to 37 weeks of gestation: is respiratory distress syndrome a problem? Am J Obstet Gynecol. 174: 1996.
19. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. Cochrane database Syst Rev 2004; Issue 3.
20. Socol M. The tap test: confirmation of a simple, rapid, inexpensive, and reliable indicator of fetal pulmonary maturity. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:218-222.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labour. 2003 May (ACOG practice bulletin nº 43).
22. Anonim. Menace d'accouchement prématuré. Les tocolytiques ont une place limitée. La Revue Prescrire 2002;22(232):676-86.
23. Anonim. Atosiban (Tractocile): Un tocolytique sans bénéfice neonatal. La Revue Prescrire 2002;22(232):657-1-3.
24. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamiméticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación significativa más reciente: 29 de abril de 2004
25. Clemente Bautista A: Tratamiento de la amenaza de parto prematuro.El Farmaceutico Hospitales. 2005, 164: 10-16
26. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. Med Sci Monit 2002;8(11):RA268-273.

27. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045-49.
28. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Sulfato de magnesio para prevenir el nacimiento prematuro en la amenaza de trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update SoftwareLtd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
29. García N., Aguilera C. Tratamiento tocolítico del parto prematuro. *Med Clin (Barc)* 2001;117:514-516.
30. van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG* 2005;112 (suppl 1):79-83
31. Guglu S, et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2004;24:761-5.
32. Haram K, et al. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:687-704.
33. Hearne A., Nagey A. Therapeutic Agents in Preterm Labour: Tocolytic Agents. *Clin Obst Ginecol* 2000;43(4):787-801.
34. Hodges R, Barkehall-Thomas A, Tippett C. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. *BJOG* 2004;111:30-1.
35. Jeyabalan A., et al. Pharmacologic Inhibition of Preterm labour. *Clin Obst Ginecol* 2002;45(1):99-113.
36. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

VIII. ANEXOS

8.1 Anexo No. 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE DE LA PACIENTE:

AFILIACION:

EDAD GESTACIONAL A LA QUE RECIBIO TRATAMIENTO:

QUE TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIO:

FELODIPINO MAS BETAMETASONA: _____

FELODIPINO MAS DEXAMETASONA: _____

BETAMETASONA: _____

DEXAMETASONA: _____

| PRUEBA REALIZADA. | POSITIVA | NEGATIVA. |
|-------------------|----------|-----------|
| SURFACTANTE | | |
| TAP TEST | | |
| CREATININA | | |

8.1 Anexo No. 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ de ____años con cedula o DPI _____, extendida en _____, afiliación _____, acepto por mi propia voluntad participar en la investigación **COMPARACION DE LA MADUREZ PULMONAR CON ESTEROIDES VRS. ESTEROIDES MÁS FELODIPINO EN TRABAJO DE PARTO PRETERMINO**, habiéndome explicado que se me realizara una amniocentesis que consiste en extraer liquido del feto por medio de una punción con aguja y guiada por ultrasonido con técnica estéril, se me explico que de esta forma se puede evaluar el liquido amniótico y por medio de pruebas de laboratorio se evaluara la madurez de los pulmones fetales al estar expuesta a medicamentos utilizados anteriormente para dicha madurez, se me explica también las complicaciones que este procedimiento puede tener, que consisten en trabajo de parto pretérmino, hemorragia, infecciones, dolor, entre las principales, y que posteriormente esto servirá para que se establezca un tratamiento para la madurez fetal de posteriores pacientes más efectiva y tomando el medicamento más eficaz, este estudio está autorizado por las entidades correspondientes del Hospital de Gineco-obstetricia y se realizara durante junio del año 2012 a junio del año 2013. Por lo que el día _____ del mes de _____ del año _____. Voluntariamente acepto participar en este estudio y firmo de acuerdo.

F: _____

Nombre: _____.

Huella digital pulgar derecho.

8.1 Anexo No. 3

CUESTIONARIO

1. ¿La combinación de felodipino más esteroides logrará mejores resultados para la madurez fetal en comparación con esteroides solas?
2. En base a los resultados de surfactante ¿Qué grupo de pacientes presentó mayor cantidad de resultados positivos, las pacientes a quienes se les administró esteroides más felodipino o las que únicamente recibieron esteroides?
3. Utilizando el TAP TEST ¿Qué grupo de pacientes presentó mayor cantidad de resultados positivos, las pacientes a quienes se les administró esteroides más felodipino o las que únicamente recibieron esteroides?
4. Con respecto al valor de creatinina del líquido amniótico, ¿Qué grupo de pacientes presentó mayor cantidad de resultados positivos, las pacientes a quienes se les administró esteroides más felodipino o las que únicamente recibieron esteroides?

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **“FELODIPINO COMO COADYUVANTE DE MADURACION PULMONAR FETAL”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.