

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

Facultad De Medicina Humana



EFICACIA DEL USO DE LA TERAPIA COMBINADA
NIFEDIPINO/PROGESTERONA FRENTE A NIFEDIPINO EN EL TIEMPO DE
PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO EN GESTANTES CON AMENAZA DE
PARTO PRETÉRMINO.HOSPITAL REGIONAL DOCENTE 2010-2014.

PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR: ERNESTO ARTURO RAMÍREZ DELERNA

ASESOR: JUAN CARLOS ROJAS RUIZ.

GINECÓLOGO-OBSTETRA, ESPECIALISTA EN REPRODUCCIÓN
HUMANA.

Trujillo-Perú

2015

MIEMBROS DEL JURADO:

DR. WALTER OLÓRTEGUI ACOSTA

PRESIDENTE

DR. HÉCTOR RODRÍGUEZ BARBOZA

SECRETARIO

DR. JOSÉ CHAMAN CASTILLO

VOCAL

ASESOR:

DR. JUAN CARLOS ROJAS RUIZ

DEDICATORIA:

A mi padre por el incondicional apoyo.

A mi querida madre por sus sabias palabras y ser mi fuente de motivación cada día.

A mis hermanos por las fuerzas para mirar siempre adelante a pesar de todo.

A Delia León por ser mi apoyo a cada paso de mi carrera y estar a mi lado brindándome su
amor.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios padre por ser siempre luz en mi vida y guía que nunca falla.

A mi madre, Yselita Delerna por su apoyo incondicional como amiga y ejemplo de mujer, gracias madre amada por ser lo más hermoso en mi vida, a mi padre, Ernesto Ramírez por su ejemplo de caballerosidad, entereza, entrega y amor por sus hijos, a mis hermanos Israel Ramírez e Isis Ramírez por ser siempre motivación para tratar de ser el mejor, los quiero mucho y por último y no menos importante a Delia León, por ser mi apoyo y compañía en cada paso de mi carrera, con sus constantes palabras de aliento.

INDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. MARCO METODOLÓGICO.....	22
III. RESULTADOS.....	35
IV. DISCUSIÓN.....	40
V. CONCLUSIONES.....	42
VI. RECOMENDACIONES.....	43
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
VII. ANEXO.....	48

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar si la terapia combinada nifedipino/progesterona es más eficaz que nifedipino para prolongar el embarazo en gestantes con amenaza de parto pretérmino, teniendo las siguientes combinaciones, nifedipino + progesterona y nifedipino solo.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, comparativo y observacional que evaluó 62 pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino.

RESULTADOS: En el grupo de gestantes que se le administró el nifedipino solo, el embarazo tuvo un tiempo promedio de prolongación de 6.96 días y una desviación estándar de 5.83 días, mientras que en el grupo de gestantes sometidos a la terapia con nifedipino mas progesterona, el tiempo de prolongación del embarazo fue de 12.16 días y una desviación estándar de 11.67 días presentando una diferencia estadística significativa ($p < 0,05$), y que permite señalar que la administración de la terapia combinada prolonga por más días el embarazo, respecto a la terapia no combinada; sin embargo, se tiene un 9.7% de partos no prematuros en el grupo con terapia combinada respecto al 0.0% de partos no prematuros en el grupo con terapia no combinada, y al aplicar la prueba X^2 no se encuentra concordancias ($p > 0,05$), es decir no existe una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de prolongación de la edad gestacional que interfiera con el resultado del parto pretérmino; finalmente, la prueba F del análisis de covarianza no detecta una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) del tiempo de resolución de la dinámica uterina, aunque se aprecia un menor tiempo promedio en las pacientes sometidas a nifedipino, con (2.10días), respecto a las pacientes sometidas a nifedipino/progesterona (2.68 días).

CONCLUSIONES: Se distingue una diferencia sustantiva en cuanto al tiempo de prolongación del embarazo que es corroborada con la aplicación de la prueba F del análisis de covarianza con un $p < 0,05$ con un promedio de 6,96 días con nifedipino y de 12,16 días con aplicación de terapia combinada.

PALABRAS CLAVE: Amenaza de parto pretérmino, dinámica uterina, estancia hospitalaria

ABSTRACT

OBJECTIVE: Check whether combination therapy nifedipine / progesterone is more effective than nifedipine to prolong pregnancy in pregnant women with preterm labor, with the following combinations, nifedipine + progesterone and nifedipine alone.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective, cross-sectional, comparative and observational study that evaluated 62 patients with a diagnosis of preterm labor was performed.

RESULTS: In the group of pregnant women who were administered the nifedipine alone had an average pregnancy prolongation time 6.96 days and a standard deviation of 5.83 days, while in the group of pregnant women undergoing therapy with nifedipine plus progesterone, time prolongation of pregnancy was 12.16 days and a standard deviation of 11.67 days showing a statistically significant difference ($p < 0.05$), and to point out that the administration of combination therapy lasts more days pregnancy, compared to no combined therapy ; however, it has a 9.7 % preterm births not in the combined-therapy group compared to 0.0 % of preterm births not in the group with no combination therapy, and applying the X^2 test matches is not found ($p > 0.05$) , there is no statistically significant difference in injury time of gestational age that interferes with the outcome of preterm delivery; finally the F-test analysis of covariance did not detect a statistically significant difference ($p > 0.05$) time resolution of the uterine dynamics , although shown a lower average time patients undergoing nifedipine , with (2.10días) with regard to patients undergoing nifedipine / progesterone (2.68 days).

CONCLUSIONS: Representative substantive difference in the time of pregnancy prolongation which is corroborated by the application of the F-test analysis of covariance with $p < 0.05$ with an average of 6.96 days and 12.16 days nifedipine with application of combination therapy.

KEYWORDS: Preterm labor, uterine contractions, hospital stay.

I. INTRODUCCION

I.1 MARCO TEÓRICO

La prematuridad ha representado un problema de salud pública desde hace siglos, pero es en los últimos años cuando se ha incrementado su incidencia, y es estimado que cada año nacen unos 15 millones de niños y esta cifra está en aumento.

El nacimiento prematuro es la principal causa de mortalidad entre los recién nacidos, y la segunda causa de muerte entre los niños menores de cinco años después de la neumonía, y es que antes de los años 60 se consideraba inviable el feto menor de 28 semanas y estos presentaban una mortalidad para ese grupo mayor del 90%. Sin embargo no es sino cuando se emprenden mejoras en la tecnología y el cuidado de los prematuros que hacen que haya mejora gradual de la sobrevivencia de los niños y hoy en día, se considera como el límite de viabilidad aceptada en la mayor parte de los países las 24 semanas. ⁽¹⁾⁽²⁾

I.2 PARTO PRETÉRMINO

El parto pretérmino es un síndrome, es decir la manifestación clínica resultante de varias etiologías; la OMS lo define como los embarazos que terminan después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas completas de gestación o menos de 259 días desde la última menstruación e independientemente del peso al nacer según las semanas de gestación, se clasifican en: moderado (33-36 semanas), muy pretérmino (28-32 semanas) y extremadamente pretérmino (<28semanas). ⁽³⁾⁽¹¹⁾

En los países desarrollados, casi 95% de los neonatos que nacen entre 28 y 32 semanas de gestación sobrevivirán con más del 90% sin inconvenientes; en contraste, en algunos de los países subdesarrollados, solo 30% de neonatos que nacen entre 28 y 32 semanas sobrevivirán.⁽⁴⁾

Sin embargo es aceptado que aproximadamente 30% a 35% de los nacimientos pretérmino son debido a inducción o cesárea por indicaciones materna y/o fetal, mientras que 65% a 70% son espontáneos, siendo por sí mismo el nacimiento pretérmino una causa de muerte en el 29% hacia la primera semana de vida.⁽⁵⁾

En los Estados Unidos la tasa anual de parto pre término a alcanzado de 12.8% en 2006 a 11.7% en 2011 y entre los europeos entre 5 y 9 %.^{(6) (7) (8)}

Las tasas de prematuridad de los países sin datos se estiman mediante modelos de regresión múltiple específico para cada región, y estos estimaron que en 2005 se registraron 12,9 millones de partos prematuros, lo que representa 9,6% de todos los nacimientos a nivel mundial, las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11.9% y 10.6% de todos los nacimientos, respectivamente) y las más bajas en Europa (6,2%)

La amenaza de parto pretérmino representa en el Perú el 5-10% de embarazos y de estas solo el 20% concluyen en el trabajo de parto pretérmino con graves consecuencias ya que presenta el 80% de mortalidad y 50% de daños neurológicos.^{(9) (3)}

En el Hospital Hipólito Unanue de Tacna fue de 5%, cifra inferior a la reportada en estudios de otros países donde este porcentaje varía entre 6 y 10%⁽¹⁰⁾

Las estadísticas del Hospital Materno Infantil San Bartolomé entre 2000 y 2007, encuentran una incidencia de 8.3% de parto prematuro, con 8.9% de recién nacidos prematuro 1,5% con peso bajo o bajo extremo y que contribuyeron al 8.5% de la mortalidad neonatal

hospitalaria; en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, los recién nacidos de bajo peso entre 2003 y 2007 representaron el 9.4% de los RN y la mortalidad de bebés con peso menor de 2500 g fue 9,5%. ⁽¹¹⁾

En el Hospital Cayetano Heredia – Lima Perú se registró una frecuencia promedio de 6.25% de partos prematuros; en el Perú los estudios epidemiológicos encaminados a reconocer los factores asociados no explican más del 40% de los nacimientos pretérmino, siendo las más frecuentes infecciones de tracto genito-urinario, anemia, preeclamsia, abrupto placentae, placenta previa y retardo de crecimiento intrauterino, que constituyen 20%; el trabajo de parto pretérmino espontáneo es de 40% mientras que el otro 40% resulta de ruptura prematura de membrana, siendo este último el que desencadene 90% de los partos dentro de las primeras 24 horas, un nacimiento pretérmino anterior es un factor de riesgo para futuros nacimientos pretérmino de 1.5 a 2. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽⁶⁾

Con visión de mejorar los resultados adversos propios de una edad gestacional menor a 37 semanas, es que surgen fármacos destinados a la prolongación de dicha edad, como lo son nifedipino, fenoterol, indometacina, atosiban, nitroglicerina y sulfato de magnesio, aunque sigue siendo la recomendación en la mayor parte de casos, nifedipino pues no tiene efectos adversos significativos y es el único que redujo el riesgo de síndrome de distrés respiratorio, El de segunda elección fenoterol, por su uso extenso y la demostrada ausencia de efectos adversos, indometacina es una alternativa razonable, debe privilegiarse por vía rectal y no por más de 48 horas, atosiban puede ser considerado cuando nifedipino y fenoterol estén contraindicados, pero el uso está limitado debido al alto costo, sulfato de magnesio y nitroglicerina no deber ser usados debido a su ineficacia comprobada. ⁽¹⁵⁾

El manejo de las gestantes en el Hospital Regional de Barcelona- Sant Joan de Déu 2012. Es el siguiente.

- A partir de la semana 36.0: Se suspenderá todo tipo de tratamiento tocolítico.
- A partir de la semana 35.0: Se optará por una conducta poco agresiva. Se suspenderá tocólisis endovenosa e indicará reposo. Si se requiere se administrará tocólisis vía oral respetando el reposo nocturno.

Por debajo de la semana 35.0: Ingreso hospitalario, reposo absoluto 24 h (permitiendo higiene personal si el cuadro clínico lo permite) y control materno fetal.

- CORTICOIDES: Entre las 23.6 y las 34.6 semanas, se empleara Betametasona 12mg/24h durante 2 días. En casos muy seleccionados entre 23 – 23.6 semanas.
- TOCOLITICOS: El objetivo es la inhibición de la dinámica para completar la maduración pulmonar fetal y/o la neuroprofilaxis; si se reinicia dinámica se reevaluará su reintroducción.⁽¹⁶⁾

Los estudios realizados mostraron que el 30% de las pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino se resuelven de manera espontánea, mientras que los estudios subsecuentes mencionan que el 50% de pacientes hospitalizados continúa hasta el término, sin embargo hay pocos estudios que sugieran que los tocolíticos mantengan la gestación hasta el final del periodo.⁽¹⁷⁾

Existen algunas consideraciones previas al uso de tocolíticos tales como. Enfermedades maternas, principalmente las cardiovasculares, otras como restricción del crecimiento fetal, oligoamnios, prueba no estresante no reactiva, prueba estresante positiva, infección corioamniótica, flujo umbilical invertido en el examen Doppler, desaceleraciones variables severas repetidas, probabilidad de desprendimiento prematuro de placenta, son algunas de ellas; sin embargo no existe un tocolítico de primera línea, ya que las circunstancias clínicas orientan el tratamiento, además ni la terapia de mantenimiento con tocolíticos ni la

tocólisis aguda repetida mejora los resultados perinatales puesto que solo prolongan el embarazo por 2 – 7 días permitiendo la corticoterapia.^{(18) (19)}

I.3 PROGESTERONA

En los últimos años la progesterona ha sido incluido en el tratamiento del parto pretérmino, ya que recientes revisiones sistemáticas de la literatura han mostrado que progesterona, cuando es utilizado para la prevención de parto pretérmino, es efectiva para reducir la incidencia de nacimientos pretérmino y neonatos con bajo peso al nacer, conocida como P4, es una hormona esteroidea de 21 átomos de carbono, cuyo principal sitio de producción es el cuerpo lúteo en etapas tempranas y en etapas subsiguientes las células sincitiales de la placenta que toman dicha función; fue sintetizada en 1935 y existen naturales y sintéticas.

➤ MECANISMO DE ACCIÓN

Directamente en el miometrio y cuello uterino a través de receptores hormono- específicos a nivel de membrana celular, citoplasma y membrana nuclear, regulando así la expresión de las dos principales isoformas del gen de los receptores de progesterona (PR) PR-A y PR-B. La progesterona interfiere de una manera no genómica con la acción de la oxitocina mediante la unión directa con receptores transmembrana, además presenta un efecto inmunomodulador entre citoquinas pro inflamatorias (Th1) y antiinflamatorios(Th2) potenciando su efecto inhibitor; a nivel de líquido amniótico regula el factor inhibitorio de prostaglandinas, a nivel de las membranas ovulares inhibe la apoptosis, bloqueando citoquinas pro inflamatorias, previniendo la ruptura prematura de membrana.

➤ FARMACOCINÉTICA Y BIOSEGURIDAD

- ✓ Progesterona sintética o progestinas: Son acetato de medroxi-progesterona, hidroxiprogestinona, acetato de norethindrona y todas las asociadas a los anticonceptivos, su uso es oral y parenteral. Además tienen efecto androgénicos, luteolíticos y un posible efecto teratogénico.
- ✓ Progesterona natural (PN): Se formula en cápsulas (micronizada) para uso oral, transvaginal, rectal o transdérmico, sin efectos androgénicos, estrogénicos o teratogénicos y no se han evidenciado dosis tóxicas ni interacción con otros medicamentos, no recomendable en pacientes con alteración de la función hepática.

Vía de administración: Por vía oral, vaginal y rectal para PN, mientras que la vía intramuscular para el 17 alfa hidroxiprogestinona caproato.

- ✓ Vía Oral: Se limita su biodisponibilidad por el paso hepático, dosis superiores a 400mg/ se asocian a náuseas, cefalea, somnolencia, vértigo, sedación, aumento del apetito, nicturia y efectos hipnóticos.
- ✓ Vía vaginal/Rectal: Alta biodisponibilidad, con vida media de 12 a 24 h con altos niveles en endometrio hasta por 48 h; los efectos adversos son flujo vaginal, prurito y ardor vulvar y perineal, favoreciendo micosis sintomática, tenesmo, ardor rectal y somnolencia.
- ✓ Vía Intramuscular: Presentan vida media aproximadamente de 7 días, lo cual permite la dosificación semanal, desde 25mg/día, hasta 1000mg/semanal.

➤ **EVIDENCIAS**

- ✓ Meis y col. Estudiaron 459 pacientes con antecedentes de PP que recibieron 17 P (250mg IM semanal) y demostraron disminución significativa del riesgo de PP y menor morbilidad perinatal.
- ✓ Da Fonseca y col. Evidenciaron una disminución significativa de PP en 142 mujeres, con el uso de 100mg/día de P vaginal, en 2007 de 413 embarazadas con longitud cervical ≤ 15 mm, quienes recibieron 200 mg/día de P vaginal, reduciendo significativamente el PP con una reducción no significativa de la morbilidad neonatal.
- ✓ Mackenzie y col. Reduce 43% la recurrencia de PP con el uso de P en pacientes de riesgo. Iguales hallazgos reportan Sánchez y col. En la reducción de 33% de PP en embarazadas < 35 sem y del 42% en < 32 sem.
- ✓ Roberto Romero y col. Concluyen que la administración de P vaginal en gel (90) reduce el riesgo de PP y la morbi-mortalidad neonatal, consideran que la cervicometría debe ser un examen de rutina.
- ✓ Como conclusiones todavía queda por definir de forma más exacta en qué tipo de pacientes es eficaz el tratamiento (antecedente o no de PP, longitud cervical, gestación única o gemelar) y que vía es más segura (IM o Vaginal), tras lo expuesto se augura la inclusión de la progesterona en los protocolos para prevenir parto pretérmino en pacientes con cérvix acortado o con antecedentes de parto pretérmino.

➤ **RECOMENDACIONES**

1. Toda paciente asintomática con gestación simple y cervicometría entre 10-20mm deberá recibir PNM dosis 90mg en gel o cápsula vaginal de 100mg/día desde la semana del diagnóstico hasta las semanas 36 con la finalidad de prevenir PP.
2. Toda paciente con antecedente de PP o RPM sin cambios cervicales, se le indica tratamiento desde la semana 24 hasta la 36 con Caproato de 17 OHP 250 mg IM semanal, PNM 100mg vía vaginal o 90 mg en gel intravaginal al día.
3. No hay evidencia suficiente para indicarlo en embarazos múltiples.
4. Se necesitan más estudios para recomendar el uso de P en combinación con tocolíticos o de mantenimiento después de la crisis aguda.
5. En general se inicia con progesterona vaginal 200mg/24hs alrededor de 20-24 sem y hasta 34 sem, excepto si el antecedente de PP anterior o el acortamiento del cuello tuvieron lugar en una edad gestacional más precoz, en gestantes con PP anterior reduce 14% el riesgo de PP y en asintomáticas con cérvix < 15mm reducen 40% del riesgo de parto pretérmino. ^{(20) (21) (22) (23) (24) (27)}

I.4 NIFEDIPINO:

Es el tocolítico más utilizado a nivel mundial, es un bloqueador de canales de calcio, usado en amenaza de parto pretérmino, ya que ha demostrado ser efectivo en al menos 48 horas, lamentablemente no hay tocolíticos ideales, ya que hay quienes responden de manera rápida con el cese de las contracciones mientras que otras continúan a pesar de la misma; sin embargo ha demostrado su capacidad de reducir la morbilidad perinatal asociada a prematurez, y en los últimos años éste ha tomado el primer lugar como droga de elección para el manejo de parto prematuro ^{(25) (26) (5)}

Este fármaco fue reportado por primera vez en un estudio observacional en 1980 por tener efectos tocolíticos con mínimos efectos adversos, sin embargo fueron reportados efectos adversos incidentales cuando las dosis administradas fueron mayores o iguales a 60 mg diarios, tales como son hipotensión, disnea, edema pulmonar, hipoxia materna e infarto miocárdico, sin embargo estos casos fueron en multigestas, ruptura prematura de membranas, ginecorragia, diabetes mellitus o con historia cardiovascular o que fueron tratadas de manera simultánea con betamiméticos. ^{(27) (28)}

MECANISMO DE ACCIÓN

Nifedipino pertenece a la familia de antagonistas de los canales de calcio, de las 1,4-dihidropiridinas, que actúan mediante la inhibición de la entrada de calcio dentro de las célula muscular disminuyendo su capacidad de contracción; el régimen recomendado es la administración V.O 10mg c/20min 3 dosis, seguida de 20mg V.O c/4-8 horas, siendo la dosis máxima 120mg/d, se absorbe de forma rápida (concentración máxima a los 30 min, preparaciones de liberación retardada a las 6 horas) y casi completa luego de su administración por vía oral (90%); mientras que cuatro estudios evalúan la tocólisis

aguda con dosis de carga de 10 – 30 mg V.O o sublingual, seguido de 10 – 20 mg V.O cada 4-8 horas por 24 a 72 horas, sin embargo veinte estudios repiten dosis de cada 15 a 20 hasta un máximo de 40 mg durante la primera hora de tratamiento si persisten las contracciones; esta terapéutica trae consigo que el medicamento experimente el metabolismo de primer paso que altera su biodisponibilidad entre 50 y 70%, el uso por vía sublingual está en desuso por aumentar el riesgo de hipotensión materna y muerte fetal in-útero; **Guillermo Vergara y col;** reportan que nifedipino tiene una eficacia a las 24 horas 70.7% , a las 48 horas del 77.9% al 88.46% según varios estudios, después de una semana el 62.1%.^{(29) (30) (31) (7)}

Dood JM y col. Encontraron que progesterona se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación(en un estudio de 142 RR: 0.15; IC del 95%: 0.04 a 0.64), (cuatro estudios , 1255 mujeres RR : 0.80; IC 95%: 0.70 a 0.92) con antecedente de parto prematuro espontáneo; la progesterona además se asoció con la reducción del riesgo de parto antes de las 34 semanas (un estudio, 250 mujeres RR: 0.58; IC 95%: 0.28 a 0.98 en otro estudio asociando progesterona versus placebo en amenaza de parto pretérmino, progesterona redujo el parto antes de las 37 semanas(un estudio, 60 mujeres. RR: 0,29; IC95%: 0,12 a 0.69)⁽³²⁾

Progesterona parece ser efectivo reduciendo el parto pretérmino en embarazos únicos de alto riesgo seleccionados, aunque falta evidencia del beneficio en la morbilidad perinatal y neonatal.⁽³³⁾

Emma Parry y col. Encontraron que de 60 participantes, 29 recibieron nifedipino y 31 placebo de entre 29.8 y 29.5 semanas respectivamente, la edad gestacional al momento del parto fue 36.1 para nifedipino y 36.8 semanas para el placebo; ocho neonatos (28%)

en el grupo de nifedipino y 7 (23%) en el placebo fueron admitidos en unidades de cuidados intensivos neonatales, y la estancia hospitalaria promedio fue de 27 días con nifedipino y 16 días con el placebo; sin embargo hay otros estudios que muestran que 100 de 245 neonatos requirieron cuidados intensivos (40.8%) en el grupo de nifedipino y en 102 de 257 (39.7%) en el grupo placebo, siendo la estancia hospitalaria de 10 días para ambos grupos, y la estancia hospitalaria fue de 23 días para cada grupo. ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Chawanpaiboon y col. De un total de 150 embarazos con tratamiento para labor de parto pretérmino entre 28 y 35 semanas de gestación, este estudio constó del uso de Nifedipino, Caproato de ciproterona y reposo en cama, siendo los resultados obtenidos que Nifedipino obtuvo un menor tiempo en actuar e inhibir las contracciones. ⁽³⁶⁾

Mientras tanto en un estudio de **Kamat S. Veena P y Rani R.** al comparar la eficacia y seguridad de nifedipino y progesterona en 110 mujeres usando Nifedipino 20mg c/8h o progesterona 400 mg diariamente en el mantenimiento, concluyeron que un 10% en el grupo de nifedipino y 61 en el grupo de progesterona llegaron al termino del embarazo, la prolongación con nifedipino fue de 16.63 días y 40.14 días en el grupo de progesterona lo que representa mejores resultados neonatales y menos efectos adversos. ⁽³⁷⁾

Como ya se mencionó, existe alta prevalencia de parto pretérmino a nivel mundial y poca claridad respecto al resultado terapéutico con el uso de nifedipino o la combinación nifedipino/progesterona, por tal motivo nos propusimos investigar el uso de nifedipino o la combinación nifedipino/progesterona para aplazar al máximo el parto pretérmino y brindar al Hospital Regional Docente de Trujillo un aporte para el manejo de dichas complicaciones.

II. MARCO METODOLÓGICO

II.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO

¿La terapia combinada nifedipino/progesterona es más eficaz que nifedipino para prolongar el embarazo en gestantes con amenaza de parto pretérmino?

II.2 OBJETIVOS

II.2.1 Objetivo general

Comparar si la terapia combinada nifedipino/progesterona es más eficaz que nifedipino para prolongar el embarazo en gestantes con amenaza de parto pretérmino, teniendo las siguientes combinaciones: Nifedipino + progesterona y nifedipino solo.

II.2.2 Objetivos específicos

- Determinar el tiempo de prolongación del embarazo en las gestantes con administración de terapia combinada nifedipino/progesterona y con administración de terapia con nifedipino.
- Comparar la proporción de partos prematuros en gestantes con administración de terapia combinada nifedipino/progesterona y con administración de terapia con nifedipino.
- Comparar el tiempo de resolución de la dinámica uterina con administración de terapia combinada nifedipino/progesterona y con administración de terapia con nifedipino.

II.3 HIPÓTESIS

H1: El uso de la terapia combinada nifedipino/progesterona es más eficaz que la terapia con nifedipino solo en el tiempo de prolongación del embarazo.

H0: El uso de la terapia combinada nifedipino/progesterona no es más eficaz que la terapia con nifedipino solo en el tiempo de prolongación del embarazo.

II.4 DISEÑO DE LA INVESTIGACION

II.4.1. POBLACIONES

II.4.1.1. POBLACION diana O UNIVERSO

La población diana estuvo conformada por el total de gestantes con amenaza de parto pretérmino atendidas en el HRDT en el periodo comprendido Enero 2010 – Diciembre 2014.

II.4.1.2. POBLACION DE ESTUDIO

La población bajo estudio estuvo constituida por el total de historias clínicas de las gestantes con amenaza de parto pretérmino atendidas en el servicio de Gineco-Obstetricia del HRDT entre enero 2010 – diciembre 2014, y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Gestante con 24 hasta 34. 6/7 semanas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino ingresada desde emergencia o consultorio externo.
- Gestación única.

Criterios de exclusión

- Pacientes quienes hayan ingerido medicamentos o sustancias ya sean químicas o naturales para provocar actividad uterina.
- Gestante con urocultivo y/o examen de orina positivo.
- Pacientes quienes presenten RPM.
- Antecedente de cualquier tipo de traumatismo físico.
- Anomalía fetal incompatible con la vida.
- RCIU
- Corioamnionitis
- Pre eclampsia severa o eclampsia
- Hemorragia materna severa
- Evidencia de compromiso fetal
- Paciente con compromiso de función hepática.

Criterios de eliminación

- Pacientes con producto óbito.

II.4.2. MUESTRA

a) Unidad de análisis:

La historia clínica de cada gestante que cumplió con los criterios de selección.

b) Unidad de muestreo:

Cada gestante que cumplió con los criterios de selección.

c) Tamaño de muestra:

Para determinar el tamaño de muestra se utilizó la fórmula que nos brinda un muestreo cerrado, el interés fue comparar dos medias para variable cuantitativa:

$$n = \frac{2(z\alpha/2 + z\beta)^2 (D.E.)^2}{d^2} \quad \text{Donde:}$$

n=Tamaño de cada grupo de estudio.

α = Probabilidad de cometer error tipo I

β = Probabilidad de cometer error tipo II

Z= Coeficiente de confianza asociado a un tipo de error.

DE= Desviación estándar.

d= Diferencia mínima entre promedios para rechazar la igualdad.

Asumiendo las exigencias del 95% de confianza ($\alpha= 0.05$; $Z \alpha/2 = 1.96$), una potencia de la prueba del 90% ($\beta=0.10$; $z\beta = 1.282$) y un cociente

$$\frac{(D.E.)}{d} = 1.2, \quad \text{se obtiene: } n = 2 (1.96 + 1.282)^2 (1.2)^2 = 31.$$

d

Es decir cada grupo estuvo conformado por 31 historias clínicas

$$n_1 = 31$$

$$n_2 = 31$$

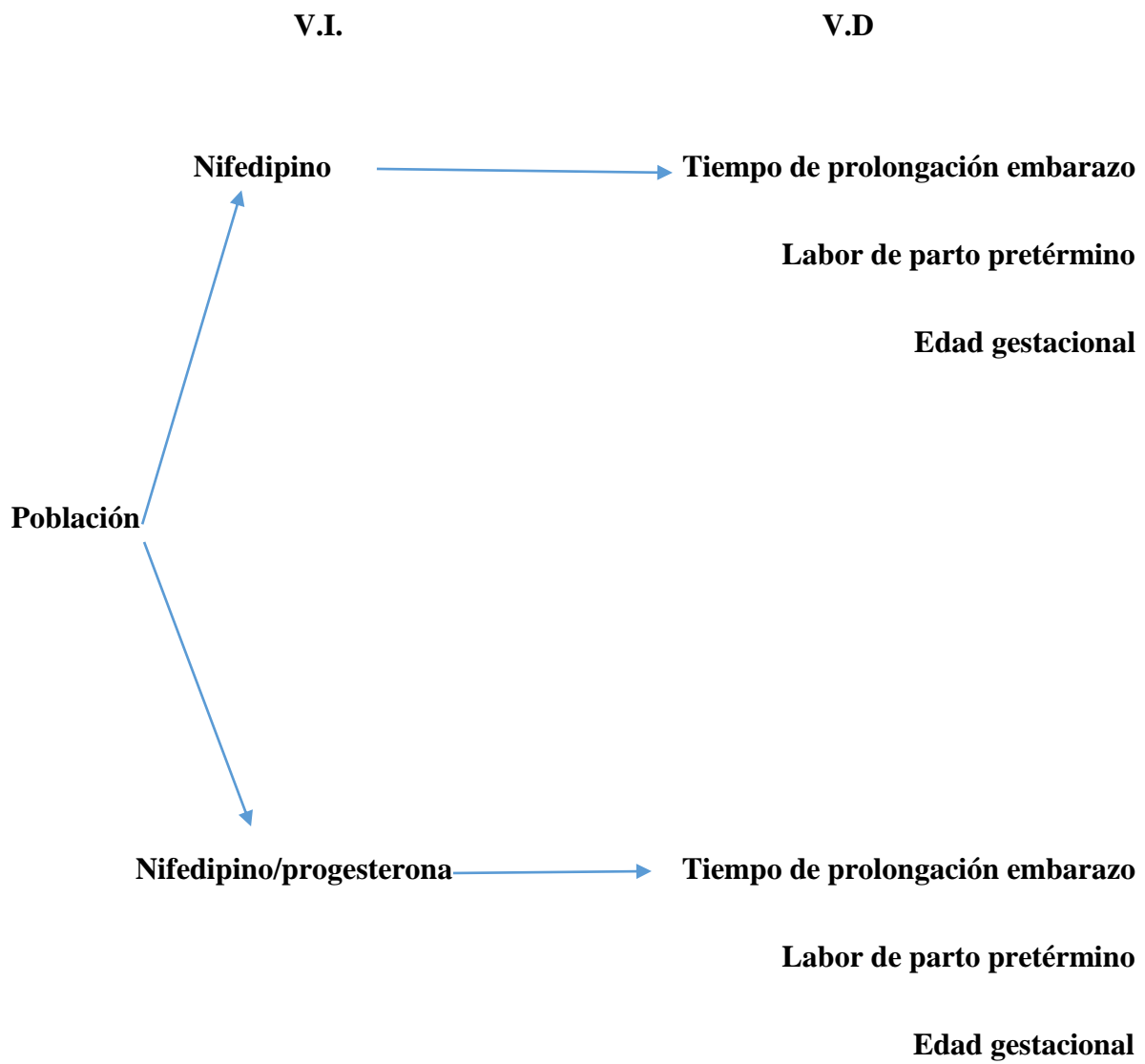
II.4.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

II.4.3.1 TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, transversal, comparativo y observacional.

II.4.3.2 DISEÑO ESPECÍFICO

Es un diseño de dos grupos, con grupo control ajustado a un diseño completamente al azar con presencia de covariable para variable cuantitativa.



II.4.3.3 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Relación de dependencia	Definiciones operacionales	Indicadores	Dimensiones de la variable	Criterios de observación
Terapéutica con Nifedipino/Progesterona. Nominal, categórica.	Independiente	Progesterona 200 mg V.O C/24h; junto a nifedipino con dosis de ataque 10mg V.O C/15 Min por cuatro Dosis, y de mantenimiento con 1 tab C/8 h hasta el parto.	Persistencia de dinámica uterina luego de 48 horas.	Óptima	Si/No
		Persistencia de dinámica uterina a pesar de terapéutica.	Fracaso	Si/No	

Variable	Relación de dependencia	Definiciones Operacionales	Indicadores	Dimensiones de la variable	Criterios de observación
<p>Terapéutica con Nifedipino. Nominal, categórica</p>	<p>Independiente</p>	<p>Dosis de ataque 10 mg V.O C/15 Min por cuatro Dosis, luego la dosis de mantenimiento con 1 tab C/8 h hasta el parto.</p>	<p>Persistencia de dinámica uterina luego de 48 horas. Persistencia de dinámica uterina a pesar de terapéutica.</p>	<p>Óptima Fracaso</p>	<p>Si/No Si/No</p>

Variable	Relación de dependencia	Definiciones Operacionales	Indicadores	Dimensiones de la variable	Criterios de observación
<p>Labor de parto pretérmino.</p> <p>Nominal, categórica</p>	<p>Dependiente</p>	<p>Presencia de dinámica uterina regular en frecuencia, intensidad, duración y tono tomadas de las hojas de monitoreo.</p>	<p>Contracciones dolorosas, palpables de más de 30 segundos y 4 cada 20 min que producen modificaciones cervicales, con borramiento > 80% y dilatación de 4 cm o más.</p>	<p>Labor de parto pretérmino.</p>	<p>Si/No</p>

II.4.3.4 DEFINICIONES OPERACIONALES

TERAPIA ADMINISTRADA

Conceptual: Es la administración de fármacos.

Nifedipino: Es un antagonista de los canales de calcio, de las 1,4-dihidropiridinas, que actúan mediante la inhibición de la entrada de calcio dentro de las célula muscular disminuyendo su capacidad de contracción.

Progesterona: Hormona esteroidea de 21 carbonos, cuyo principal sitio de producción es el cuerpo lúteo en etapas tempranas, sintetizada en 1935 y existen naturales y sintéticas.

TIEMPO DE PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO

Conceptual: Es el tiempo transcurrido desde el inicio de la terapéutica, hasta el término del embarazo.

Operacional: Tiempo en días.

PARTO PRETÉRMINO

Conceptual: La OMS considera nacido pretérmino a aquel nacido con menor de 37 semanas cumplidas de gestación (menor de 259 días), independiente del peso al nacer.

Operacional: Si

No

EFICACIA

Conceptual: Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Operacional: Capacidad de lograr la máxima prolongación del embarazo en días.

AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Conceptual: Presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22,0 hasta las 36,6 semanas de gestación.

II.5 PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

Luego de realizar la gestión y obtener el permiso correspondiente se procedió a captar desde el archivo correspondiente, las historias clínicas de interés de los grupos de estudio, previa verificación de los criterios de selección. Los datos de interés fueron transcritos a las fichas de recolección de datos y posteriormente vaciados a una hoja del programa Excel.

II.6 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos consignados en las correspondientes fichas de recolección de datos fueron procesados de manera automatizada con el soporte del paquete estadístico SPSS- 20.0, y presentados en tablas estadísticas de acuerdo a los objetivos planteados.

En el análisis estadístico se usó:

II.6.1 Estadística descriptiva: Con el cálculo de medidas con frecuencias absolutas y relativas, con medidas de posición y de dispersión.

II.6.2 Estadística Inferencial: Se aplicó la prueba F del análisis de varianza con covarianza y la prueba de chi cuadrado.

II.6.3 Estadígrafo de estudio: Se calculó la media aritmética, la desviación estándar, la proporción.

II.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio contó con la autorización del comité de investigación y ética del Hospital Regional Docente de Trujillo, los datos fueron recabados de las historias clínicas, se tomó en cuenta la declaración de Helsinki y la ley general de salud.

1. Helsinki: En la investigación médica, es deber del médico proteger la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
2. Helsinki: Los resultados de la investigación estarán disponibles al público en general, sean negativos o positivos
3. Art. 42 CMP: Respetar las normativas internacionales de buenas prácticas, declaración de Helsinki.
4. Art. 43 CMP: Contar con la aprobación de un comité de ética de investigación debidamente acreditada.
5. Art.47 CMP: Presentar información con bases científicas, independientemente de los resultados, sin incurrir en plagio.
6. Art.48 CMP: Presentar información de publicaciones de revistas médicas sin falsificar datos ni incurrir en plagio.
7. Art. 93 CMP: La toma de los datos de la historia clínica no serán alterados para algún beneficio en la presente investigación.
8. Art. 94 CMP: La utilización de los datos de las historias clínicas serán tomadas previa autorización.

III. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 01 de octubre de 2014 al 15 de febrero del 2015, se estudiaron 62 gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, quienes fueron sometidas al tratamiento con nifedipino o una combinación de nifedipino/progesterona, todas ellas atendidas en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo comprendido de Enero 2010 a Diciembre 2014

En la tabla 1 se aprecia el tiempo de prolongación del embarazo en las gestantes, con amenaza de parto pretérmino después de someterse a las dos terapias administradas. En el grupo de gestantes que se le administró el nifedipino solo, el embarazo tuvo un tiempo promedio de prolongación de 6.96 días y una desviación estándar de 5.83 días, mientras que en el grupo que fueron sometidas a la terapia con nifedipino mas progesterona, el tiempo de prolongación del embarazo fue de 12.16 días y una desviación estándar de 11.67 días. Se distingue una diferencia sustantiva, situación que es corroborada por la prueba F del análisis de covarianza, la misma que detecta una diferencia estadística significativa ($p < 0,05$), y que permite señalar que la administración de la terapia combinada prolonga por más días el embarazo, respecto a la terapia no combinada.

Respecto al análisis de la edad gestacional del parto, en la tabla 2 se puede objetivar que en el grupo con nifedipino el 100% reportaron parto pretérmino y en el grupo con nifedipino más progesterona el 90.3% reportaron parto pretérmino.

Si bien es cierto se tiene un 9.7% de partos no prematuros en el grupo con terapia combinada respecto al 0.0% de partos no prematuros en el grupo con terapia no combinada, la prueba X^2 no encuentra concordancias significativas para declarar una diferencia estadística significativa ($p > 0,05$), es decir no existe una diferencia estadísticamente significativa.

El aumento del tiempo de prolongación del grupo con terapia combinada no tiene mayor efecto sobre el parto pretérmino.

Finalmente al analizar y comparar el tiempo de resolución de la dinámica uterina, según lo muestra tabla 3, se aprecia un menor tiempo promedio en las pacientes sometidas a nifedipino solo (2.10 días), respecto a las pacientes sometidas a nifedipino/progesterona (2.68), sin embargo la prueba F del análisis de covarianza no detecto una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabla 1

Tiempo de prolongación del embarazo según terapia administrada en gestantes con amenaza de parto pretérmino atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 – 2014.

Indicador del tiempo de prolongación del embarazo.	Terapia administrada	
	Nifedipino solo	Nifedipino + Progesterona
Media (\bar{x})	6.96	12.16
Desviación estándar (DE)	5.83	11.67
Prueba F	F = 4.81 p < 0.05	

Tabla 2

Frecuencia de parto prematuro según terapia administrada en gestantes con amenaza de parto pretérmino atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 – 2014.

Tipo de parto	Terapia administrada			
	Nifedipino solo		Nifedipino + Progesterona	
	Nº	%	Nº	%
Prematuro	31	100.0	28	90.3
No prematuro	0	0.0	3	9.7
<i>Total</i>	31	100.0	31	100.0

$$\chi^2 = 3.15 \quad p > 0.05$$

Tabla 3

Tiempo de resolución de la dinámica uterina según terapia administrada en gestantes con amenaza de parto pretérmino atendidas en el Hospital Regional Docente de Trujillo, 2010 – 2014.

Indicador del tiempo de resolución de la dinámica uterina	Terapia administrada	
	Nifedipino solo	Nifedipino + Progesterona
Media (\bar{x})	2.10	2.68
Desviación estándar (DE)	1.44	1.89
Prueba F	F = 1.86 p >0.05	

IV. DISCUSIÓN

El parto pretérmino es un síndrome, es decir la manifestación clínica resultante de varias etiologías; la OMS lo define como los embarazos que terminan después de las 20 semanas y antes de las 37 semanas completas de gestación o menos de 259 días desde la última menstruación ⁽³⁾

En los países desarrollados, casi 95% de los neonatos que nacen entre 28 y 32 semanas de gestación sobrevivirán con más del 90% sin inconvenientes, mientras que en algunos de los países subdesarrollados, solo 30% de neonatos que nacen entre 28 y 32 semanas sobrevivirán. ⁽⁴⁾

Es aceptado que 30% a 35% de los nacimientos pretérmino son debido a inducción o cesárea mientras que 65% a 70% son espontáneos siendo por sí mismo el nacimiento pretérmino una causa de muerte en el 29% hacia la primera semana de vida. ⁽⁵⁾

La amenaza de parto representa en el Perú el 5-10% de embarazos y de estas solo el 20% concluyen en el trabajo de parto pretérmino con graves consecuencias ya que presenta el 80% de mortalidad y 50% de daños neurológicos. ^{(9) (3)}

Los estudios realizados por *Simhan HN. Caritis SN* mostraron que el 30% de las pacientes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino se resuelven de manera espontánea, mientras que los estudios subsecuentes mencionan que el 50% de pacientes hospitalizados continúa hasta el término. ⁽¹⁷⁾

En el estudio de **Kamat S. Veena P y Rani R.** al comparar la eficacia y seguridad de nifedipino y progesterona en 110 mujeres usando nifedipino 20mg c/8h o progesterona 400 mg diariamente en el mantenimiento, concluyeron que un 10% en el grupo de nifedipino y 61% en el grupo de progesterona llegaron al término del embarazo, comparando con nuestros resultados encontramos que con el uso de nifedipino solo, ningún embarazo llega al término, en cambio cuando los asociamos a progesterona, alcanzamos un 9.7% de embarazos a término, lo cual demuestra que la asociación nifedipino más progesterona es estadísticamente superior a nifedipino. La prolongación del embarazo con nifedipino fue de 16.63 días y 40.14 días en el grupo de progesterona y los resultados encontrados en nuestro estudio reportan 6.96 días para nifedipino solo, con DS 5.83 días mientras que las sometidas a nifedipino más progesterona presentaron 12.16 días con DS 11.67 días, detectándose ($p < 0,05$) diferencia estadísticamente significativa. ⁽³⁷⁾

Por lo tanto como se muestran en reportes previos, existe una prolongación significativa de los días de embarazo con la administración de la terapia combinada corroborado esto además por los resultados de nuestro estudio; sin embargo no existe una diferencia estadísticamente significativa que nos muestre que la terapia combinada prolongue la edad gestacional hasta el término, hecho que contrasta con los resultados encontrados por **Kamat S. Veena P y Rani;** mientras tanto **Chawanpaiboon y col.** revelan que el periodo en el que actúa nifedipino para controlar las contracciones es menor, presentando una eficacia a las 24 horas de 70.7%, a las 48 horas 77.9% al 88.46% y otros estudios después de una semana el 62%, sin embargo en nuestro estudio la resolución de la dinámica uterina con nifedipino es en promedio 50.4 horas, respecto al tratamiento combinado nifedipino/progesterona que fue de 64.32, sin embargo no existe diferencia estadísticamente significativa. ^{(7) (36)}

V. CONCLUSIONES

1. El tiempo de prolongación del embarazo con aplicación de terapia combinada nifedipino mas progesterona fue de 12.16 días, mientras que con nifedipino fue de 6.96 días.
2. Se observó un 9.7 % de partos a término con la terapia combinada nifedipino mas progesterona y ningún embarazo a término logrado con la terapia única.
3. La resolución de la dinámica uterina se encuentra en 50.4 horas con nifedipino frente a 64.32 horas con la terapia combinada nifedipino mas progesterona.

VI. RECOMENDACIONES

El parto pretérmino constituye un problema creciente a nivel mundial, ya que acarrea consigo elevada morbilidad y mortalidad para el binomio materno neonatal, sin embargo hace falta en nuestro medio mayor información de las terapias con productos como progesterona para prolongar al máximo la edad gestacional y con ello evitar en la medida de lo posible las complicaciones neurológicas que se presentan hasta en el 50% de pretérmino; de allí que recomendamos establecer líneas de investigación sobre este tema en la Universidad para así motivar a los médicos asistenciales de nuestros principales hospitales Trujillanos a seguir dicha línea de investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Plasencia C. Alexis. Parto prematuro. 2010 Jan; 42(1):1–8.
2. Organización mundial de la salud; Nacimientos prematuros. Nov. 2013 Nota descriptiva N° 363.
3. Dr. Ugarte Ubillús, Oscar Minsa Visto el Expediente No 09-099522-001 que contiene el informe No 142/20091DGSP/ESIVSSYR/NIIIVSA, de la Dirección General de Salud de las Personas. 2010;(27657).
4. Flenady V, He R, Hg L, Eg T, Dnm P. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour 2014 (6).
5. Jp V, Jm N, Dowswell T, Hm W, Ot O. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour 2014; (7).
6. Iams JD. Clinical practice. Prevention of preterm parturition. N England J Med [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2014 Dec 26]; 370 (3):254–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24428470>
7. Torres-cepeda DD, Guerra-velásquez M, Reyna-villasmil E, Colmenares- M, Delgado-delgado O, Mejía-montilla J, et al. Tocólisis con clorhidrato de isoxuprina o nifedipina en la amenaza de parto pretérmino. 2010; 70 (1):11–7.
8. Ovalle A, Kakarieka E, Rencoret G, Fuentes A, José M, Río DEL, et al. Factores asociados con el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago. 2012; 19–29.
9. Faneite P. Parto pretérmino : reto, reacciones y paradigmas. 2012; 72(4):217–20.
10. Velarde FP. Factores de Riesgo asociados a parto pretérmino en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna durante el período 2010 – 2012:1–12.
11. Pacheco, José. Parto pretérmino : tratamiento y las evidencias. 2010; 54: 24 –32.

12. Meza León, J. Huaroto Palomino, K. Pucca Huamancha, M. Polo Alvarez, M. Factores de riesgo maternos, obstétricos y fetales asociados al parto pretérmino, en pacientes. 2013; 3(2):27–31.
13. Guillermo K, Cárdenas C. Experiencia en el Manejo del parto. 2010;(592):145–9.
- 14 Dra. Gonzales Falla, C. Mejía Guizado. M. Hospital Nacional Cayetano Heredia-Departamento de Obstetricia y Ginecología. Guía técnica de práctica clínica Parto Pretérmino. Lima-Perú 2013.
- 15 Guía Clínica Minsal. Prevención Parto Prematuro 2010.
16. Hospital Sant Joan de Deu. PROTOCOLO : Amenaza de Parto Pretérmino. 2014
17. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. N Engl J Med [Internet]. 2007 Aug 2; 357(5):477–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17671256>.
18. Dr. Mandamiento Trujillo, E. Parto pretérmino 2012. [Cited 2014 Agosto 18]: 2-62. Available from: <http://www.inmp.gob.pe/image/archivos/sicapclasespdf2012partopretérmino.pdf>
19. Hubinont C, Debieve F. Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis. J Pregnancy [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Jan 8]; 2011:941057. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3228310&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Dr. Gonzáles Arias, F. Pérez Wulff, A. Toro Merlo, J. Manejo de Parto Pretérmino 2012. [Cited 2014 Agosto 20]: 5 – 8.
21. Li S, Samuel M, Ys C. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour 2014;(1).
22. Criado SL, Hernández AS, Zúñiga IV. Progesterona en la prevención de la prematuridad. 2012: 8 – 11.

23. Unidad de Prematuridad Hospital clínico de Barcelona. Manejo de la paciente con riesgo de parto pretérmino. 2014.
24. Coordinación científica EPS. Paciente con sospecha y / o diagnóstico de amenaza de parto prematuro atendido en el nivel básico. 2013.
25. Haas DM, Quinney SK, Clay JM, Umans JG, Caritis SN. NIH Public Access. 2014; 30(4):275–81.
26. Abu-Mussa AA, Awwad J, Khalil A, Tbbara J, Usta IM. Dos regímenes de dosis de nifedipino para el manejo del trabajo de parto prematuro : un estudio randomizado controlado. 2010; 75(5):343–5.
27. Flenady V, Am W, Dnm P, Om S, Murray L, La J, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth (Review). 2014 ;(6).
28. Wilcox CB, Nassar N, Roberts CL. Effectiveness of nifedipine tocolysis to facilitate external cephalic version: a systematic review. BJOG [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Jan 8]; 118(4):423–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199292>
29. Borrero T, Arturo M, Pach U. María Angélica Triana Borrero Mauricio Arturo Urrego Pachón. 2011;
30. Conde Agudelo, A. Romero R. Kusanovec. Review S. NIH Public Access. 2012; 204(2):1–31.
31. Dr. Guillermo Vergara S. Protocolo Parto Pretérmino. Clínica Maternidad Rafael Calvo .2009.
32. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther C a. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2006 Jan [cited 2015 Jan 8] ; (1):CD004947. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437505>
33. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-

controlled study and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009 Jun 13 [cited 2015 Jan 6]; 373(9680):2034–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523680>.

34. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L. 473: The NIFTY study: a multi-centre randomised double blind placebo controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin positive women in threatened preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Jan [cited 2015 Jan 8]; 206(1):S216. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937811017819>.

35. Trial ARC, Bolte AC, Merie A, Sollie KM, Vijgen SMC. Effect of Maintenance Tocolysis with Nifedipine in Threatened Preterm Labor on Perinatal Outcomes. 2013; 309(1):41–7.

36. Chawanpaiboon S, Pimol K, Sirisomboon R. Comparison of success rate of nifedipine, progesterone, and bed rest for inhibiting uterine contraction in threatened preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2011 Jul [cited 2015 Jan 8]; 37(7):787–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21395905>.

37. Kamat S, Veena P, Rani R. Comparison of nifedipine and progesterone for maintenance tocolysis after arrested preterm labour. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Jan 8]; 34(4):322–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24483757>.

VIII. ANEXOS

ANEXO #1

SOLICITO: Permiso para llevar a cabo

la tesis de investigación.

DR.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GINECOOBSTETRICIA DEL

HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO.

Yo, Ernesto Arturo Ramírez Delerna, con N° DNI 44050436, alumno de la Escuela de Medicina Humana ciclo XIV, ante Ud me presento y expongo:

Que en el afán de perseguir el conocimiento y aportar a este, es que acudo a su despacho con la finalidad de que se me tenga a bien otorgar el permiso para llevar a cabo la tesis de investigación en el departamento al cual Ud sirve.

Por lo expuesto:

Ruego a Ud acceder a mi petición por ser esta de carácter puramente académico.

Trujillo, de Enero del 2015

Ernesto Arturo Ramírez Delerna

DNI: 44050436

ANEXO N° 2

FICHA DE RECOLECCION DE

DATOS

Monoterapia

Inicio: ____/____/____

Parto: ____/____/____

Edad gestacional: _____

G____ **P**_____

Tiempo en horas o días de la

resolución de dinámica

uterina_____

Días u horas de la prolongación del

embarazo_____

Datos Obstétricos del embarazo

actual

Parto pretérmino anterior: Si No

ANEXO N° 2

FICHA DE RECOLECCION DE

DATOS

Terapia combinada

Inicio: ____/____/____

Parto: ____/____/____

Edad gestacional: _____

G ____ **P** _____

**Tiempo en horas o días de la
resolución de dinámica
uterina** _____

**Días u horas de la prolongación del
embarazo** _____

Datos Obstétricos del embarazo

actual

Parto pretérmino anterior: Si No