



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD



**EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACIÓN AL
ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO
PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL
CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR:

ELEAZAR RAFAEL MENDOZA

PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PUNO – PERÚ

2023



Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMP
ARACIÓN AL ATOSIBAN EN EL MANEJO
DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO E
N GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSP
ITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL
2024**

AUTOR

ELEAZAR RAFAEL MENDOZA

RECuento de PALABRAS

17926 Words

RECuento DE CARACTERES

100770 Characters

RECuento DE PÁGINAS

89 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

272.9KB

FECHA DE ENTREGA

Nov 30, 2023 12:56 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Nov 30, 2023 12:57 PM GMT-5

● 18% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base

- 17% Base de datos de Internet
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref
- 8% Base de datos de trabajos entregados

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)


 **Dr. Fred Passara Zeballos**
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

Resumen



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

.....
ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION
.....

TITULO DEL PROYECTO:

EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACIÓN AL ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024

RESIDENTE:

ELEAZAR RAFAEL MENDOZA

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio)	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (✓)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación

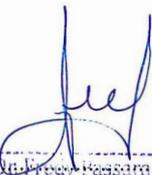
b) **DESAPROBADO** ()

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 30 días del mes de noviembre del 2023.



Dr. Natali Abad Ilacutipa Mamani
DIRECTOR
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO



Dra. Yeny Passara Zeballos
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
P.S.E. RESIDENTADO MEDICO

c.c. Archivo



ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.....	10
B. Enunciado del problema.	14
C. Delimitación de la Investigación.	14
D. Justificación de la investigación.	15

CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes.....	21
B. Marco teórico.....	30

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis.....	49
1. General.....	49
2. Especificas.....	49
3. Estadísticas o de trabajo.....	49
B. Objetivos.....	50
1. General.....	50



2. Específicos	51
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	51

CAPÍTULO IV

MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:.....	55
B. Diseño de investigación:.....	55
C. Población y Muestra.	55
1. Población:.....	55
2. Tamaño de muestra:	55
3. Selección de la muestra:.....	56
D. Criterios de selección.....	57
1. Criterios de inclusión	57
2. Criterios de exclusión.....	57
E. Material y Métodos:.....	57
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.	59
1. Instrumentos:.....	59
2. Procedimiento de recolección de datos:.....	60
G. Análisis estadístico de datos.	60
H. Aspectos éticos:	63



CAPÍTULO V

CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

A. Cronograma:	65
B. Presupuesto:	66

CAPÍTULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
---	-----------

CAPÍTULO VII

ANEXOS.....	76
Ficha de recolección de datos:	76
Ficha de validación por juicio de expertos:	79
Consentimiento informado.....	83
Listado de gestantes según tratamiento asignado	85



RESUMEN

Objetivo: Determinar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024. **Metodología:** El tipo de investigación será explicativo, prospectivo, de diseño experimental y será un ensayo controlado aleatorizado. La población estará constituida por 196 gestantes con amenaza de parto prematuro. La muestra estará constituida por 130 gestantes con el mismo diagnóstico, que serán seleccionadas por muestreo aleatorio simple. Las gestantes serán captadas en el servicio de emergencia de obstetricia entre enero y diciembre del 2024. El médico gineco obstetra explicará a la gestante sobre el estudio y aplicará el consentimiento informado. Los corticosteroides prenatales se administrarán según las guías clínicas del Hospital. Un grupo de gestantes recibirá nifedipino y el otro grupo recibirá atosiban, el tratamiento durara 48 horas, pero será prolongado por más tiempo según lo decida el médico tratante. El seguimiento de las gestantes que participarán en el estudio será hasta el momento de su alta y/o parto y el recién nacido será seguido hasta 7 días después de su nacimiento. Se usará una ficha de recolección de datos que será validada por juicio de expertos y la prueba de Kuder-Richardson. El análisis estadístico se realizará con un nivel de confianza del 95% con el paquete estadístico STATA versión 15. Para evaluar la hipótesis específica de trabajo de parto se aplicará el modelo de regresión de Cox, mediante el cual se elaborará la curva de curva de Kaplan Meier proporcional y ajustada a riesgos y se calculará el cociente de riesgos. Para evaluar las hipótesis específicas de complicaciones maternas y complicaciones perinatales se calculará la diferencia de riesgos. Se aplicará el consentimiento informado. **Resultados esperados:** La efectividad del nifedipino es diferente a la efectividad del atosiban en el manejo de parto prematuro.

Palabras clave: Amenaza, parto, prematuro, nifedipino, atosiban.



ABSTRACT

Objective: Determine the effectiveness of nifedipine compared to atosiban in the management of threatened premature birth in pregnant women treated at the Carlos Monge Medrano Hospital in Juliaca in 2024. **Methodology:** The type of research will be explanatory, prospective, with an experimental design and will be a randomized controlled trial. The population will consist of 196 pregnant women with threat of premature birth. The sample will consist of 130 pregnant women with the same diagnosis, who will be selected by simple random sampling. The pregnant women will be recruited in the emergency obstetrics service between January and December 2024. The obstetrician-gynecologist will explain to the pregnant woman about the study and apply informed consent. Prenatal corticosteroids will be administered according to the Hospital's clinical guidelines. One group of pregnant women will receive nifedipine and the other group will receive atosiban. The treatment will last 48 hours, but will be prolonged for longer as decided by the treating doctor. The follow-up of the pregnant women who will participate in the study will be until the moment of their discharge and/or delivery and the newborn will be followed until 7 days after birth. A data collection form will be used that will be validated by expert judgment and the Kuder-Richardson test. The statistical analysis will be carried out with a confidence level of 95% with the STATA statistical package version 15. To evaluate the specific hypothesis of labor, the Cox regression model will be applied, through which the Kaplan curve curve will be developed. Meier proportional and risk-adjusted and the risk ratio will be calculated. To evaluate the specific hypotheses of maternal complications and perinatal complications, the risk difference will be calculated. Informed consent will apply. **Expected results:** The effectiveness of nifedipine is different from the effectiveness of atosiban in the management of preterm birth.

Keywords: Threat, birth, premature, nifedipine, atosiban.



CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el nacimiento prematuro como el nacimiento de bebés vivos antes de las 37 semanas completas de gestación. A nivel mundial, se estima que en el 2014 nacieron prematuros 14 millones de bebés, y esta cifra está aumentando. La tasa de nacimientos prematuros es del 10.6% en todo el mundo y oscila entre el 8.7% y el 13.4% de los bebés nacidos en todas las regiones. Además, la tasa de nacimientos prematuros varía significativamente entre países, con una tendencia creciente en la mayoría de los países industrializados. Por ejemplo, la tasa de nacimientos prematuros en Estados Unidos aumentó del 9.5% en 1981 al 12.7% en 2005. Los nacimientos prematuros son verdaderamente un problema global, a pesar de que más del 60% de los nacimientos prematuros ocurren en África y el sur de Asia (1).

A nivel mundial, los casos incidentes de nacimiento prematuro neonatal disminuyeron un 5.26% de 16.06 millones en 1990 a 15.22 millones en el 2019, y las muertes disminuyeron un 47.71% de 1.27 millones en 1990 a 0.66 millones en el 2019. Existen indicadores importantes para evaluar los cambios en la incidencia de parto prematuro, dentro de ellos tenemos el ASIR (tasas de incidencia generales estandarizadas por edad) y el EAPC (cambios porcentuales anuales estimados); en la Región africana se encontró un ASIR de -0.19 y EAPC de -2.09 , lo que indica una disminución en este período. La ASIR del parto prematuro neonatal aumentó en una media del 2.09% en el sur de África subsahariana en este período. Se observó una correlación positiva entre EAPC, ASIR e índice de cobertura sanitaria universal en



2019, mientras que se observó una correlación negativa entre EAPC, ASMR e índice de cobertura sanitaria universal en 2019 a nivel nacional (2).

Aunque la mayoría de los nacimientos prematuros ocurren en África y Asia meridional, también se registran en todas las áreas geográficas del planeta.

Cada día, siete mil recién nacidos fallecen globalmente, principalmente en naciones con bajos recursos económicos, siendo el 80% de estas muertes atribuibles a prematuridad y ocurriendo en el primer día de vida. El nivel de ingresos del país sigue siendo un factor determinante en la evaluación de la supervivencia de los neonatos.

En naciones de ingresos elevados, la tasa de mortalidad es de solo tres fallecimientos por cada mil nacimientos, mientras que en aquellas de ingresos bajos la cifra asciende a 27 defunciones por el mismo número de nacimientos. Japón presenta la mayor tasa de supervivencia, con solo un fallecimiento por cada mil recién nacidos, en contraste con Nigeria, que tiene la estadística más elevada con 46 muertes por cada mil nacidos en el mismo periodo.

En América latina anualmente nacen 135,000 niños producto de un parto prematuro. La situación es aún más grave en los prematuros extremos (<32 semanas) quienes la mayoría no sobrevive y el 60% de los sobrevivientes tienen discapacidades neurológicas permanentes importantes (3).

En los últimos decenios, las mujeres de naciones con ingresos elevados y medianos han evidenciado una inclinación hacia el retraso en el inicio de la maternidad. En Estados Unidos, la edad promedio para el primer parto entre las mujeres aumentó de 24.2 años en el año 2000 a 26.3 años en el año 2014. Asimismo, se observó un aumento del 64% en el primer nacimiento entre mujeres de 35 a 39 años, y un incremento del 230% en mujeres de 40 a 44 años durante el mismo periodo.



A pesar de una extensa investigación y la implementación de una mejor atención perinatal, las tasas generales de prematuridad no se están reduciendo significativamente. Si bien hubo una pequeña disminución en las tasas de nacimientos prematuros entre 2019 y 2020 del 10.2% al 10.1% en los Estados Unidos, las tasas siguen siendo altas, particularmente entre las mujeres negras no hispanas, donde la tasa fue casi el doble en comparación con la tasa entre las mujeres no hispanas blancas (14.4% en comparación con 9.1%, respectivamente) (4).

En Chile, se han registrado transformaciones en la distribución de los nacimientos según la edad. Según el análisis de López en 2015, la proporción de nacimientos entre mujeres de 35 años o más aumentó del 10.6% en 1991 al 16.6% en 2012. Además, la incidencia de partos prematuros experimentó un incremento del 29%, pasando del 4.7% al 6.4% en mujeres de 34 años y más durante el mismo período. Adicionalmente, López Orellana muestra un odds ratio de 1.7 (IC95% 1.66 a 1.71) para nacimiento prematuro en madres de 35 años y más, comparado con madres de 20 a 29 años, ajustado por educación, estado civil y paridad (5).

En Perú, alrededor de 30,000 niños nacen antes de completar las 37 semanas de gestación. La incidencia de nacimientos prematuros en el país está en aumento, y las cifras varían según la fuente de información utilizada. Mientras que ENDES informa un 23%, la OMS indica un 8.8%, y según el sistema de registro del Certificado de Nacido Vivo del Ministerio de Salud (MINSa), la tasa es del 7%, con un promedio anual de 30,000 nacimientos prematuros según este registro y más de 2,000 defunciones anuales notificadas al sistema de vigilancia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Durante el periodo comprendido entre 2016 y 2021, el Instituto Nacional Materno Perinatal brindó atención a una media de 17,614 partos anuales. De este total,



el 9% correspondió a partos de recién nacidos con un peso entre 2500 y 1500 gramos, el 2% a partos de recién nacidos con un peso entre 1500 y 1000 gramos, y el 1% a partos de recién nacidos con un peso inferior a 1000 gramos. La mortalidad en el primer grupo es del 13%, en el segundo grupo es del 43% y en el tercer grupo es del 75% (6).

En Puno, en el año 2017, se informó que la amenaza de parto pretérmino está relacionada con los riesgos asociados al tiempo de gestación. Los nacimientos prematuros moderados a tardíos (de 32 a < 37 semanas) fueron los más comunes, representando el 70%, seguidos por los muy prematuros (de 28 a < 32 semanas), que constituyeron el 22%. Además, se señala una conexión con el riesgo de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, donde la hipertensión inducida por el embarazo, incluyendo la preeclampsia, representa el 66%, el síndrome de Hellp abarca el 19%, y la eclampsia constituye el 15%. En relación con las infecciones del tracto urinario, la bacteriuria asintomática en la vía baja se presenta en un 82%, la cistitis en un 16%, y la uretritis en un 2%. En cuanto a los riesgos maternos, la franja de edad entre 19 y 34 años representa el 62%, el intervalo intergenésico corto abarca el 51%, el consumo de alcohol como hábito perjudicial alcanza el 73%, y el estado civil de casadas se asocia con el 57%. Respecto a los riesgos obstétricos, la ruptura prematura de membranas se presenta en un 84%, mientras que el embarazo múltiple representa el 14% (7).

En el Hospital Carlos Monge Medrano no se tiene evidencias científicas sobre la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro. Por lo tanto, se propone el estudio para comparar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.



B. Enunciado del problema.

GENERAL

¿Cuál es la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024?

ESPECIFICOS

1. ¿Cuál es la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación al trabajo de parto, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024?
2. ¿Cuál es la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación a las complicaciones maternas, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024?
3. ¿Cuál es la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación a las complicaciones perinatales, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024?

C. Delimitación de la Investigación.

La investigación se realizará en el Hospital Carlos Monge Medrano, ubicado en la Av. Huancané - km. 2 de Juliaca Perú. El hospital ofrece atención de las especialidades de ginecología y obstetricia, pediatría, cirugía, medicina y otras sub especialidades. Brinda atención por emergencia durante las 24 horas del día. El servicio de ginecología y obstetricia cuenta con médicos especialistas, residentes e internos de UNA Puno. Se atiende muchos casos de amenaza de parto prematuro. El hospital tiene la categoría II-2, y es de referencia de otros establecimientos de salud.



El estudio se llevará a cabo durante todo el año 2024, y tendrá como población objetivo las gestantes que presenten amenaza de parto prematuro.

D. Justificación de la investigación.

El trabajo de parto prematuro se define como el parto que ocurre entre las 22 y 36 semanas de gestación, con la edad gestacional determinada en función del primer día del último período menstrual y la exploración fetal realizada en el primer trimestre (8).

Alrededor de 15 millones de bebés nacen prematuramente cada año y este número aumenta constantemente. Las complicaciones del trabajo de parto prematuro son la principal causa de muerte en bebés menores de 5 años. Según la OMS, las tasas de parto prematuro oscilan entre el 5 y el 18% del número de recién nacidos en 184 países (9).

Los síntomas clínicos que determinan el verdadero inicio del parto son los mismos independientemente de la edad gestacional y se manifiestan como cambios estructurales en el cuello uterino y el inicio de la actividad laboral regular. Los cambios cervicales incluyen dilatación del orificio interno, acortamiento, ablandamiento y centralización del cuello uterino. Los cambios cervicales en la PL iniciada ocurren en unas pocas horas, lo que los distingue del proceso de maduración cervical, que ocurre en días o incluso semanas.

La mayoría de los partos prematuros ocurren de forma espontánea, sin indicación, pero también pueden ser iniciados por el equipo de atención médica en función de las complicaciones médicas de la paciente embarazada, la placenta o el feto (10).

El parto prematuro espontáneo puede ser causado por incompetencia cervical (dilatación/maduración prematura del cuello uterino), rotura prematura de membranas antes del parto (RPM) o parto espontáneo. La incompetencia cervical, caracterizada por un cuello uterino corto a mitad del trimestre (longitud cervical <25 mm antes de las 24



semanas), es un marcador predictivo útil del riesgo de parto prematuro, aunque ocurre con una incidencia baja, lo que limita la utilidad del cribado. Los factores de riesgo del parto prematuro espontáneo incluyen gestación múltiple, antecedentes de parto prematuro, longitud corta del cuello uterino, tabaquismo, nivel socioeconómico bajo y edad materna (11).

Las condiciones médicas maternas durante el embarazo, como diabetes, presión arterial alta u otras complicaciones del embarazo, también aumentan el riesgo de parto prematuro. Abordar los factores de riesgo modificables puede reducir el riesgo de parto prematuro y debe implementarse durante la atención. Sin embargo, cabe señalar que muchos nacimientos prematuros ocurren sin estos factores de riesgo. La naturaleza idiopática del trabajo de parto prematuro espontáneo sin duda contribuye a nuestra rotunda incapacidad para identificar embarazos con alto riesgo de parto prematuro.

Una intervención importante para mejorar el resultado neonatal es la administración de corticosteroides prenatales para mejorar la maduración pulmonar fetal en caso de amenaza de parto prematuro. Los corticosteroides prenatales requieren 48 horas para alcanzar el máximo efecto. Debido a esto, muchos protocolos han incorporado la administración de fármacos tocolíticos para retrasar el parto durante 48 horas. Cuando sea aplicable a la situación local, la transferencia intrauterina a un centro terciario es crucial.

En las últimas décadas, se han investigado y puesto a disposición para uso clínico varios agentes tocolíticos. Actualmente, los dos fármacos tocolíticos más utilizados son el atosiban, un antagonista del receptor de oxitocina, y el nifedipino, un agente bloqueante de los canales de calcio. Sin embargo, no existe consenso sobre qué fármaco es el óptimo para utilizar en la práctica clínica, ni siquiera en lo que respecta a la



seguridad. La heterogeneidad en las estrategias de tratamiento y las medidas de resultado ha dificultado la interpretación de los resultados del estudio en un entorno clínico (12).

En algunos países, se recomiendan nifedipino y atosiban como tratamiento tocolítico de primera línea. El nifedipino y el atosiban tienen una eficacia comparable para prolongar el embarazo hasta por 7 días. En comparación con los agonistas β , el nifedipino se asocia con mejores resultados neonatales, pero hasta la fecha no se dispone de datos a largo plazo. Un metanálisis no mostró diferencias significativas entre atosiban y nifedipino en la prolongación del embarazo. Sin embargo, atosiban se asoció con menos efectos secundarios maternos que nifedipino (13).

El uso de nifedipino y atosiban dentro de las 48 horas en embarazadas con riesgo de parto prematuro está relacionado con resultados perinatales similares. Un estudio demostró que los bebés con menos de 32 semanas de gestación después de administrar tocolíticos tenían una alta frecuencia de lesión craneoencefálica. No se encontraron diferencias significativas en la lesión cerebral orgánica entre los recién nacidos cuyas madres recibieron nifedipino y los recién nacidos que recibieron atosiban (14).

En comparación con los agonistas β -adrenérgicos, el uso de atosiban se asoció con una incidencia significativamente menor de eventos adversos como taquicardia, palpitaciones, vómitos, dolor de cabeza, hiperglucemia, temblor, disnea, dolor de pecho, hipopotasemia y taquicardia fetal.

En otros estudios, se encontró que el atosiban era un tocolítico más eficaz que la hexoprenalina para el manejo de la amenaza de parto prematuro. Una investigación demostró que el atosiban prolongó el embarazo 48 horas o más en el 71.9% de las mujeres embarazadas, así mismo, la comparación de nifedipino y fenoterol mostró el mismo período de latencia en ambos grupos. Se informaron más efectos secundarios en el grupo



de fenoterol. La evaluación económica no reveló una diferencia significativa en el ahorro de costos entre los grupos que recibieron cualquiera de los medicamentos. En el estudio no se demostró superioridad clínica ni económica de ninguno de los dos fármacos (15).

Otro estudio aleatorizado mostró una diferencia entre el uso oral y sublingual de nifedipino. El tiempo necesario para la tocólisis fue significativamente más corto con nifedipino sublingual. El nifedipino sublingual también fue más eficaz que el nifedipino oral para detener el parto prematuro en 90 minutos. Otro estudio aleatorizado demostró la eficacia de nifedipino en combinación con citrato de sildenafil con menos partos dentro de los 7 días posteriores a la hospitalización y menos admisiones en unidades de cuidados intensivos neonatales, menos partos prematuros prematuros y aumento del peso al nacer. La comparación de nifedipino con terbutalina en otro estudio mostró un efecto tocolítico similar de los fármacos. Sin embargo, el nifedipino se asoció con menos efectos secundarios (16).

El atosiban también se prefiere a los agonistas β -adrenérgicos y fármacos con efectos similares. La prolongación del embarazo de 48 horas es significativamente mayor con el uso de atosiban que con el uso de ritodrina, mientras que la prolongación del embarazo de 7 días es similar con ambos. La incidencia de efectos secundarios en mujeres embarazadas es mayor con la ritodrina que con el atosiban, pero la prevalencia de ritmo cardíaco fetal anormal no es estadísticamente significativa. Tanto la mortalidad perinatal como la prevalencia de asfixia neonatal son significativamente menores con atosiban. La mortalidad perinatal y la prevalencia de neumonía neonatal también son menores en el grupo de atosiban cuando se usa el medicamento en una edad gestacional inferior a 28 semanas. Independientemente del momento de inicio del fármaco, no hay diferencias significativas entre el atosiban y la ritodrina en los casos de asfixia neonatal, síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión craneoencefálica neonatal o sepsis neonatal (17).



Tanto el desarrollo de nuevos fármacos para la tocólisis como el estudio de combinaciones de los tocolíticos disponibles son prometedores. No está definido si la combinación de tocolíticos en el trabajo de parto prematuro es más eficaz en mujeres y/o recién nacidos debido a la falta de estudios amplios sobre regímenes tocolíticos combinados. Se requiere más ensayos para poder sacar conclusiones determinantes en relación al tratamiento tocolítico combinado en el trabajo de parto prematuro.

Se considera que el resultado perinatal debería ser el principal objetivo del tratamiento, más importante que la prolongación del embarazo. Con este estudio pretendemos abordar esta brecha de conocimiento. Además, en subconjuntos específicos de mujeres con amenaza de parto prematuro, el fármaco óptimo podría diferir del de la población general con amenaza de parto prematuro.

El estudio tendrá relevancia clínica, en vista que la amenaza de parto prematuro representa una condición crítica que puede llevar a complicaciones neonatales y maternas significativas. Además, estudios previos han sugerido la eficacia de nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de esta condición, pero comparar directamente su efectividad en un entorno clínico específico como el Hospital Carlos Monge Medrano es fundamental para mejorar las opciones de tratamiento.

Existen evidencias científicas que respaldan la eficacia de ambos medicamentos en el manejo de la amenaza de parto prematuro. Sin embargo, la comparación directa de estos tratamientos en una población específica puede proporcionar información más detallada y personalizada para los profesionales de la salud.

A pesar de la existencia de estudios previos, la variabilidad en las respuestas individuales y las condiciones específicas de la población del Hospital Carlos Monge



Medrano justifican una investigación adicional para mejorar la comprensión de la eficacia y seguridad de estos medicamentos en este contexto particular.

Determinar la efectividad relativa de nifedipino y atosiban permite a los profesionales de la salud optimizar el uso de recursos, garantizando un tratamiento efectivo y eficiente para las gestantes con amenaza de parto prematuro. La individualización del tratamiento es esencial en la gestión de la amenaza de parto prematuro. La comparación directa entre nifedipino y atosiban en el contexto del Hospital Carlos Monge Medrano puede proporcionar información valiosa para personalizar los planes de tratamiento.

Identificar el tratamiento más efectivo puede resultar en una reducción de costos a largo plazo al minimizar las complicaciones asociadas con la amenaza de parto prematuro. Además, la elección del medicamento más rentable contribuye a la sostenibilidad económica del sistema de salud. Al entender la efectividad relativa de nifedipino en comparación al atosiban, se pueden asignar recursos financieros de manera más eficiente, evitando gastos innecesarios en tratamientos menos efectivos.

Al determinar el tratamiento más efectivo, se contribuye directamente a la mejora de los resultados neonatales y maternos. Esto no solo tiene un impacto positivo en la salud de la madre y el bebé, sino que también puede tener efectos positivos en la sociedad en general al reducir la carga de cuidados médicos a largo plazo.



CAPÍTULO II

REVISIÓN DE LITERATURA

A. Antecedentes

A nivel internacional.

Tamayo D et al (18) publicaron un artículo en el 2022, el cual fue una investigación en la que refiere que la amenaza de parto pretérmino constituye un desafío tanto a nivel mundial como nacional en el ámbito de la salud pública. La prematuridad conlleva complicaciones como pulmones inmaduros y daños en el sistema nervioso central, las cuales necesitan tratamiento adecuado. El propósito del estudio fue realizar una comparación imparcial de los resultados en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro mediante el uso de Nifedipino o Atosiban. Este objetivo se alcanzó mediante una revisión teórica actualizada del tema, con el fin de proporcionar a la comunidad científica una herramienta de consulta sobre un asunto frecuente y de alto riesgo tanto para la madre como para el feto. Se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en diversas bases de datos, como Google Scholar, Pubmed, Wiley Online Library, Biomed, Scopus, Medes, Medline, Pro Quest, Gale, Scopus y ScIELO. Se incluyeron artículos publicados en revistas indexadas de alto impacto en los últimos cinco años. La calidad de los artículos fue evaluada utilizando la metodología de Sackett, y se demostró el riesgo de sesgo según la metodología Cochrane. Se identificó un consenso entre los autores participantes en el sentido de que no hay diferencia significativa en la acción tocolítica entre Atosiban y Nifedipino. Como conclusión, se destacó que la efectividad de Atosiban y Nifedipino es similar. Ambos fármacos logran alargar el embarazo en casos de riesgo de parto prematuro, cumpliendo así con el objetivo fundamental del tratamiento tocolítico.



van Winden T et al (19) en el 2022 en Amsterdam publicó una investigación en la cual señala que, en todo el mundo, el nifedipino y el atosiban son los dos agentes tocolíticos más utilizados para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro. El objetivo de la investigación fue determinar la efectividad de nifedipino y atosiban en un metanálisis de datos de participantes individuales (IPDMA). Investigaron la aparición de resultados neonatales adversos en mujeres con amenaza de parto prematuro mediante la realización de un IPDMA y buscaron identificar posibles subgrupos en los que se podría preferir un tratamiento. Buscaron en PubMed, Embase y Cochrane ensayos que compararan nifedipino y atosiban para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en edades gestacionales entre 24 y 34 semanas. El resultado primario fue una combinación de mortalidad perinatal y morbilidad neonatal, incluido enterocolitis necrotizante, sepsis, leucomalasia periventricular hemorragia intraventricular y síndrome de dificultad respiratoria. Los resultados secundarios incluyeron el ingreso a la UCIN, la prolongación del embarazo y la EG en el momento del parto. Para los estudios que no tenían las bases de datos originales disponibles, utilizaron metadatos. Esto condujo a un metanálisis de dos etapas que combinó datos de participantes individuales con metadatos agregados. Detectaron cuatro estudios (N = 791 mujeres), de los cuales dos proporcionaron datos de participantes individuales (N = 650 mujeres). El resultado de morbilidad neonatal se produjo en 58/364 (16%) después de nifedipino versus 69/359 (19%) después de atosiban (OR 0.8; IC del 95%: 0.5 a 1.2). La muerte perinatal ocurrió en 14/392 (3.6%) después de nifedipino versus 7/380 (1.8%) después de atosiban (OR 2; IC 95%: 0.8-5.1). El nifedipino produce una prolongación más prolongada del embarazo, con 18 días hasta el parto en comparación con 10 días para el atosiban (HR 0.8; IC del 95%: 0.7-0.99). El ingreso a la UCIN se produjo con menos frecuencia después de nifedipino (46%) que después de atosiban (59%), (OR 0.3; IC 95%: 0.1-0.8). No se



encontró diferencia en la prolongación del embarazo durante 48 horas (OR 1; IC 95 %: 0.7-1.4) o 7 días (OR 1.3; IC 95%: 0.9-5.8) entre nifedipino y atosiban. Hubo una mortalidad neonatal mayor no significativa en el grupo expuesto a nifedipino (OR 1.4; IC 95%: 0.6 a 3.4). Concluyeron que no se encontródiferencias en el resultado compuesto entre nifedipino y atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro. Sin embargo, la mayor mortalidad no significativa después de la administración de nifedipino justifica una mayor investigación sobre el uso de nifedipino como fármaco tocolítico.

Kirchhoff E, et al (20) en el 2022 publicó un artículo de investigación en Austria, el cual tuvo como objetivo comparar la eficacia de hexoprenalina y atosiban para la tocólisis a corto y largo plazo y sus efectos sobre los resultados neonatales y maternos. Fue un estudio de cohorte retrospectivo incluyó gestantes con amenaza de parto pretérmino con gestación de 24 a 34 semanas sin ruptura de membranas prematuramente. Se evaluó la eficacia tocolítica de hexoprenalina y atosiban en gestantes que recibieron uno de los dos medicamentos para la tocólisis a corto y largo plazo. Las variables continuas se evaluaron mediante el test t de Student o el test U de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas se usó la prueba de χ^2 después de la prueba exacta de Pearson y Fisher. Inscribieron 761 mujeres en el estudio; 387 mujeres recibieron atosiban y 374 mujeres recibieron hexoprenalina como su principal agente tocolítico. Atosiban mostró una mayor eficacia como agente tocolítico primario ($p = 0.000$) en 48 horas. En cuanto a la tocólisis de larga duración, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento ($p = 0.47$). Los efectos secundarios maternos como taquicardia ($p = 0.02$) o palpitaciones ($p = 0.000$) ocurrieron con mayor frecuencia después de la administración de hexoprenalina, mientras que no hubo diferencias entre los dos fármacos administrados con respecto a ningún otro parámetro de resultado materno o neonatal. Concluyeron que existe eficacia significativamente mayor de atosiban en las primeras 48 horas,



especialmente cuando se administra en una edad gestacional temprana. No hubo diferencias significativas en términos de resultado neonatal, pero sí significativamente más efectos adversos maternos durante la administración de hexoprenalina.

Alloush M et al (21) publicaron un artículo en el 2021 en Colombia en el cual refieren que tanto los funcionarios de salud pública como los obstetras quieren evitar el parto prematuro siempre que sea posible y que la terapia con una variedad de medicamentos ha sido el método principal para controlar el trabajo de parto prematuro agudo. La investigación tuvo como objetivo evaluar la efectividad, la tasa de éxito y los resultados con progesterona y nifedipino administradas a mujeres con riesgo de parto prematuro como medicamentos tocolíticos. Se llevó a cabo en los Hospitales “Central Belbeis” y “Central” donde eligieron pacientes de internación del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Todas las pacientes recibieron dexametazona 6 mg en 4 dosis por vía intramuscular dos veces por día. Incluyeron dos grupos de 60 participantes cada uno en el ensayo intervencionista comparativo prospectivo, y 10 pacientes se perdieron durante el seguimiento. Al grupo I se administró nifedipino 20 mg cada 12 horas por vía oral hasta las 34 semanas desde el diagnóstico administrada a treinta mujeres embarazadas con parto prematuro inminente en forma de comprimido de 20 mg, al grupo II se administró 400 mg de progesterona micronizada por vía vaginal al momento del ingreso y una vez antes de acostarse durante las primeras 48 horas de tratamiento. Encontraron que la tocólisis con nifedipino fue exitosa, pero se asoció con más frecuencia a efectos secundarios en comparación a la progesterona. Nadie en el estudio tuvo que suspender la medicación debido a efectos adversos o intolerancia. Sin embargo, las mujeres en el grupo de nifedipino informaron sentirse somnolienta en el 16.7 por ciento en comparación con ninguna en el grupo de progesterona. Encontraron ninguna evidencia de náuseas (10%),



tristeza (3.3%) o síntomas de Git (3.3%) entre las gestantes con niedipina. Concluyeron que nifedipino es eficaz en la tocólisis.

Ashraf A et al (22) en el 2019 publicó un artículo en el que menciona que actualmente se utilizan dos fármacos tocolíticos, atosiban y nifedipino, para el tratamiento de primera línea del trabajo de parto prematuro (PTL). Para la investigación se planteó el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de atosiban con nifedipino para el tratamiento de PTL. Buscaron artículos en Scopus, Web of Science y el Registro Cochrane Central de Ensayos Clínicos Controlados con términos de búsqueda que incluían “nifedipino”, “atosiban” y “preterm labor”; se seleccionaron ensayos controlados aleatorios de mujeres con PTL. Extrajeron datos para el análisis, tales como, las características de los pacientes, los dominios de riesgo de sesgo y los hallazgos de la investigación. Se utilizó el modelo de efectos aleatorios en la generación de cocientes de riesgos (RR) agrupados e intervalos de confianza (IC) del 95%. Incluyeron siete estudios que reclutaron a 992 pacientes. No encontraron diferencias significativas entre atosiban y nifedipino para la prolongación del embarazo de 48 horas o más con respecto a la eficacia (RR 1.1; IC 95%: 0.9 a 1.2; $p = 0.4$) o efectividad (RR 0.9, IC 95%: 0.8 a 1.03; $p = 0.2$). La prolongación del embarazo durante 7 días o más tampoco difirió entre los grupos en cuanto a eficacia (RR 1.04; IC 95%: 0.9 a 1.2; $p = 0.7$) o efectividad (RR 0.9; IC 95%: 0.8 a 1.1; $p = 0.2$). Pero, el atosiban se relacionó con menos frecuencia de reacciones secundarias maternas que el nifedipino. Concluyeron que atosiban produjo menos efectos secundarios maternos que nifedipino, sin diferencias en la prolongación del embarazo.

Salazar L et al (23) publicaron un estudio en el 2018 en Colombia, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de atosiban en mujeres embarazadas con riesgo de parto prematuro en comparación con nifedipino, indometacina, terbutalina, fenoterol y



placebo. Fue una revisión exhaustiva de la literatura en ocho bases de datos electrónicos (Medline, Central, Embase, entre otras), utilizando términos de búsqueda tanto libres como estandarizados. Examinaron resultados como el retraso del parto, la muerte perinatal, la incidencia de efectos secundarios en las madres y las complicaciones perinatales. La validez de la evidencia fue evaluada a nivel de estudio, y realizaron un metaanálisis o resumieron de manera descriptiva los estudios. Encontraron que atosiban no presentó diferencia estadísticamente significativa en el retraso del parto en comparación con otros inhibidores uterinos. Además, presentó una tasa de mortalidad neonatal más baja que la indometacina (RR 0.2; IC 95%: 0.05 a 0.92) y una menor frecuencia de efectos secundarios maternos en comparación con la terbutalina (RR 0.4; IC 95%: 0.3 a 0.7), el nifedipino (RR 0.5; IC 95%: 0.3 a 0.8) y el fenoterol (RR 0.2; IC 95%: 0.08 a 0.3). Concluyeron que atosiban demuestra una efectividad comparable en retrasar el parto en casos de riesgo de parto prematuro en comparación con otros tratamientos, con beneficios adicionales en términos de menor muerte perinatal en comparación con la indometacina y una menor frecuencia de eventos secundarios en la madre en comparación con terbutalina, nifedipino y fenoterol.

Baev O et al (24) en el 2018 en Moscú publicaron una investigación cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad de nifedipino y atosiban en mujeres con amenaza de parto prematuro. El estudio estuvo compuesto por 111 mujeres embarazadas que presentaban amenaza de parto pretérmino en gestaciones de 30 a 34 semanas, que fueron asignadas para recibir tocólisis con nifedipino (n = 54) o atosiban (n = 57). La eficacia de la tocólisis estuvo determinada por la duración del embarazo (durante 48 horas, 7 días, más de 14 días). El resultado primario fue la tasa de prolongación del embarazo durante 48 horas. La seguridad de los tocolítics se evaluó mediante la tasa de eventos adversos en las madres y los recién nacidos. Encontraron que la tocólisis fracasó en ocho mujeres



que recibieron nifedipino (14.8%) y dos tratadas con atosiban (3.5%) ($p < 0.05$), y el parto se produjo dentro de las 24 horas iniciales del tratamiento. En 46 mujeres que recibieron nifedipino (85.1%) y 55 tratadas con atosiban (96.5%) el embarazo se prolongó durante más de 48 horas ($p < 0.05$). Entre ellos, todos los nacimientos ocurrieron más de 7 días después del inicio de la tocólisis. Dos mujeres del grupo de atosiban se sometieron a un segundo ciclo de tratamiento completo. Los partos a término ocurrieron en 15 (27.8%) y 19 (33.3%) mujeres en el grupo de nifedipino y atosiban, respectivamente ($p > 0.05$). La duración media de la prolongación del embarazo después de la tocólisis con atosiban fue 9.2 días más que después de nifedipino ($p < 0.05$). Las mujeres que recibieron nifedipino tuvieron más probabilidades de tener sofocos, palpitaciones, mareos e hipotensión ($p < 0.01$), lo que requirió una reducción de la dosis y un aumento del intervalo entre dosis en el 14.8% de los casos. Ocho mujeres del grupo de nifedipino no completaron el protocolo de tocólisis debido a una mala tolerancia al fármaco. De ellas, en cinco mujeres la tocólisis fue ineficaz y progresaron hasta el parto dentro de las 24 horas posteriores al ingreso. Tras excluir del análisis a las mujeres que no siguieron el protocolo de tratamiento, no se encontraron diferencias en la eficacia de la tocólisis con nifedipino y atosiban. Después de ajustar los grupos por embarazos múltiples, las tasas de prolongación del embarazo único durante 48 horas fueron de 88.5% y 95.6% en los grupos de nifedipino y atosiban, respectivamente, y no difirieron significativamente ($p > 0.05$). Sin embargo, la duración de la prolongación del embarazo fue significativamente mayor en las mujeres que recibieron atosiban (29.4 ± 15 días) que en nifedipino (20.3 ± 12 días) ($p < 0.01$). Concluyeron que la eficacia de la nifedipino y el atosiban en la prolongación del embarazo durante 48 horas en caso de amenaza de parto prematuro es comparable. Sin embargo, la menor tolerabilidad del nifedipino limita su aplicabilidad. Otra ventaja de atosiban es la prolongación del embarazo. Se necesitan más



estudios para aclarar la eficacia y seguridad de estos fármacos en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro en embarazos múltiples.

A nivel Nacional

Armaulia J et al (25) publicaron su tesis en Huancayo en el 2018, realizaron una investigación con el objetivo de contrastar la efectividad de los tocolíticos y el periodo de prolongación del embarazo en casos de amenaza de parto pretérmino en el “Instituto Nacional Materno Perinatal” durante el año 2017. Se trató de una investigación de carácter científico, básica, descriptiva, no experimental, de diseño transversal y retrospectivo. La población de estudio comprendió a 369 mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro y que fueron manejadas con tocolíticos. Seleccionaron 150 historias clínicas para ser revisadas, divididas equitativamente en tres grupos. La selección se realizó por conveniencia mediante muestreo no probabilístico. En relación a la efectividad del manejo tocolítico y el tiempo de prolongación de la gestación, de las 150 pacientes ingresadas, se enfocó en 50 gestantes a quienes se les administró sulfato de magnesio como fármaco tocolítico. Se encontró que el 92% de ellas respondió de manera efectiva al tratamiento, mientras que un 8% no mostró respuesta. Además, se observó que el parto se retrasó en más de una semana, terminando en muchos casos con un parto a término. Concluyeron que el sulfato de magnesio es altamente efectivo y contribuye a prolongar la gestación en relaciona al nifedipino y la isoxuprina.

Gutiérrez V (26) publicó su tesis en el 2018 en Cajamarca, realizó una investigación con el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la tocólisis utilizando nifedipino en mujeres embarazadas hospitalizadas con amenaza de parto prematuro en el servicio de Gineco Obstetricia del “Hospital Regional Docente Cajamarca” durante el periodo de enero a diciembre de 2016. Llevó a cabo un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo que incluyó a 177 embarazadas con amenaza de parto



pretérmino internadas en el servicio mencionado durante el período mencionado. Se retiró 86 casos que no cumplían con los criterios de selección, la razón más común (72.6%) fue la falta de uso de nifedipino. Encontró que en las 177 embarazadas ingresadas a la investigación, el promedio de edad fue 27.1 años, 77 (43.5%) eran nulíparas y la mayoría provenía de áreas rurales (62.1%). De estos, 137 recibieron tratamiento con nifedipino y corticoides para madurar el pulmón fetal, mientras que 40 solo recibieron tocólisis sin corticoides. De las 137 gestantes que recibieron tocólisis con nifedipino, 136 (76.8%) prolongaron su parto por más de 48 horas. Se observó que el inicio del efecto tocolítico fue mayor a 1 hora en más de la mitad de los casos, y 41 casos (22.6%) no respondieron a la tocólisis, resultando en 68 partos (41 partos no responsivos y 27 partos ocurridos después de las 48 horas). En cuanto a los efectos adversos, se registraron en 109 casos (61.6%) en las gestantes, destacando la taquicardia con 76 gestantes (42.9%) e hipotensión arterial con 38 gestantes (21.5%). Hubo reacciones secundarias en el feto en 44 casos (24.9%), incluyendo parto pretérmino (22.6%), taquicardia (2.3%), bradicardia (1.7%) y óbito (0.6%). En los 68 partos, la muerte perinatal fue del 2.9% y la morbilidad perinatal fue del 42.6%, destacándose la hiperbilirrubinemia del neonato (22.1%), sepsis del neonato (13.2%) y síndrome de distrés respiratorio (10.3%). La infección urinaria fue la patología más frecuente en la APP, presentándose en 43 casos (24.3%). Concluyó que el nifedipino fue efectivo para controlar la amenaza de parto pretérmino en el 77%, logrando la prolongación del embarazo. Las reacciones secundarias maternas, fetales y neonatales fueron parecidas a los encontrados en la literatura.

A nivel Regional

Escobar D et al (27) publicaron su tesis el 2015 en Juliaca, en la cual realizó una investigación cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo vinculados a la amenaza de parto pretérmino en mujeres que acudieron a la institución durante el periodo de julio



a octubre de 2015. La investigación adoptó un enfoque correlacional y retrospectivo, sin experimentación. El universo de estudio comprendió 120 pacientes cuyos expedientes médicos fueron revisados, y realizaron entrevistas a las gestantes atendidas. Se seleccionaron 32 gestantes con amenaza de parto prematuro, siguiendo los criterios de selección establecidos. Evidenciaron una mayor frecuencia de amenaza de parto premauro en mujeres de 18 a 34 años, a cubrir el 59% del total. En cuanto al estado civil, el 78% eran convivientes, y en relación al nivel de instrucción, el 34% tenía educación superior no universitaria. Respecto a la violencia familiar, el 94% no reportó antecedentes. En términos de patologías, el 42% presentaba anemia. En cuanto a los antecedentes obstétricos, el 41% eran primíparas, y en relación al periodo intergenésico, el 44% experimentó un periodo corto. Concluyeron que el factor de riesgo más asociado a la amenaza de parto prematuro es la anemia, destacando su alta incidencia entre las gestantes atendidas en el servicio de “Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de Puno” en 2015. La infección del tracto urinario también se identificó como un factor recurrente en las pacientes estudiadas.

B. Marco teórico.

Parto prematuro

Se habla de parto prematuro cuando el parto entre las 22 semanas y las 36 semanas de embarazo. Además, se clasifica en prematuros tempranos y tardíos. El prematuro temprano es cuando el bebé nace antes de las 33 semanas y el prematuro tardío es cuando el bebé nace entre las 34 y 36 semanas (28).

Etiología

Las siguientes son etiologías que pueden contribuir al parto prematuro: rotura prematura de membranas (RPM), sangrado vaginal, polihidramnios, oligohidramnios,



restricción del crecimiento fetal, índice de masa, anomalía fetal, altura corporal baja, nutrición deficiente, edad materna <18 o >40, tabaquismo, atención prenatal inadecuada, antecedentes de parto prematuro o aborto, uso de sustancias, placenta previa, desprendimiento de placenta, infección, estrés, y factores ambientales. Este listado no descarta que existan otros factores contribuyentes al trabajo de parto prematuro. Sin embargo, abarca las razones más comunes que los pacientes presentan en entornos clínicos (29).

Es fundamental conocer la Rotura Prematura de Membranas (RPM), ya que afecta alrededor del 3% de todos los embarazos en los Estados Unidos. La ruptura de las membranas puede ser tanto de origen fisiológico como patológico. Se ha observado que la infección intraamniótica está más asociada con la RPM, especialmente en etapas gestacionales más tempranas. Además, factores como la longitud cervical corta, el sangrado en el segundo y tercer trimestre, un índice de masa corporal bajo, un nivel socioeconómico inferior, el consumo de cigarrillos y el uso de drogas ilícitas también contribuyen a la aparición de la RPM. Por lo general, aproximadamente la mitad de las mujeres con RPM dan a luz en el transcurso de una semana después de la ruptura de las membranas.

La principal preocupación asociada con la Rotura Prematura de Membranas (RPM) es la posibilidad de un parto prematuro. La complicación más frecuente vinculada al nacimiento prematuro es la dificultad respiratoria, aunque también se deben considerar riesgos como la sepsis, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrotizante. La presencia de inflamación intrauterina durante la RPM puede dar lugar a un deterioro en el desarrollo neurológico, y se ha observado que una edad gestacional temprana en el momento de la ruptura de membranas se asocia con un mayor riesgo de daño neonatal en la sustancia blanca. Las infecciones y los problemas en el cordón umbilical también



contribuyen al riesgo, que oscila entre el 1% y el 2%, de muerte fetal prenatal después de una RPM prematura.

Fisiopatología

Tres elementos clave participantes en el proceso del parto: alteraciones cervicales, contracciones uterinas continuas y la activación de la decidua y las membranas. La distinción fundamental entre el trabajo de parto a término y el prematuro radica en que el primero sigue un curso fisiológico normal, mientras que el segundo es de naturaleza patológica. Algunos de estos procesos son de naturaleza aguda, mientras que otros pueden extenderse a lo largo de varias semanas antes de desencadenar el parto prematuro.

Los procesos y vías tanto en el parto normal como en el prematuro no se comprenden completamente. Sin embargo, está ampliamente aceptado que el inicio del trabajo de parto se caracteriza por el cambio del útero de un estado inactivo a un estado contráctil acompañado de un cambio de la señalización antiinflamatoria a la proinflamatoria. Los tres componentes principales de la vía común del parto son (i) un aumento de la contractilidad del miometrio, (ii) remodelación y maduración del cuello uterino, y (iii) activación y debilitamiento de las membranas fetales y la decidua. Estos procesos ocurren fisiológicamente en el parto a término a través de procesos inflamatorios, pero el parto prematuro es impulsado por un nivel patológico de inflamación, con respuestas inflamatorias que ocurren en una magnitud elevada (30).

Uno de los eventos cruciales en el trabajo de parto prematuro, que se considera patológico, es el síndrome de respuesta inflamatoria fetal (FIRS). Este síndrome implica una inflamación sistémica y un aumento de la interleucina-6 en el plasma fetal, generalmente como respuesta a desencadenantes como la corioamnionitis. En este proceso, el hipotálamo fetal emite una señal que provoca la secreción de CRH,



estimulando la liberación de ACTH y, por consiguiente, la producción de cortisol por las glándulas suprarrenales fetales. Esto, a su vez, activa la vía del parto. La llegada de células inflamatorias al estroma cervical desencadena la liberación de citocinas y prostaglandinas, que promueven la maduración cervical. Estos cambios afectan las estructuras del colágeno y los glucosaminoglicanos que conforman el tejido cervical. Mientras los estrógenos estimulan la degradación del colágeno, la progesterona la inhibe. Por fin, la progesterona se emplea para prevenir o retrasar la maduración en este contexto. Ambas hormonas están implicadas en la regulación de la formación de uniones hendidas y la regulación positiva de las proteínas conexina que contribuyen al parto (31).

El miometrio es la capa muscular del útero, compuesta principalmente por células de músculo liso. La contractilidad miometrial se basa en la interacción entre la miosina y la actina en las células del músculo liso del miometrio, impulsada por la actividad quinasa de cadena ligera de miosina dependiente de calcio. Los mediadores clave de la activación miometrial son las citocinas, las PG y la oxitocina, que modulan las contracciones miometriales a través de su señalización descendente. El efecto posterior es una mayor movilización de calcio dentro de las células del miometrio, lo que conduce a una mayor contractilidad del miometrio.

Además, las contracciones contribuyen integralmente al parto. La transición de contracciones miometriales descoordinadas a contracciones uterinas coordinadas se atribuye al control neural, y la oxitocina desempeña un papel esencial en el ritmo circadiano de estas contracciones. La evaluación de la degradación de la matriz extracelular incluye la detección de fibronectina fetal en las secreciones cervicovaginales, formando parte integral del proceso del parto. Cuando se identifica entre las 22 y 37 semanas de edad gestacional, esto señala las alteraciones en la interfaz decidual-coriónica



y conlleva un mayor riesgo de parto prematuro. La evidencia sugiere que la apoptosis es un factor crítico que impulsa el proceso mencionado.

La remodelación del cuello uterino, que abarca el ablandamiento, la maduración y la dilatación del cuello uterino, es impulsada por citoquinas proinflamatorias a través de una mayor expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y PGE 2, lo que conduce al ablandamiento y la dilatación del cuello uterino. De manera similar, los aumentos de MMP, colagenasas y PG y las reducciones de los inhibidores de MMP tisulares dan como resultado la activación, el debilitamiento y la ruptura de las membranas fetales. Estos procesos están altamente controlados durante el trabajo de parto a término, y es fundamental investigar cómo estos procesos pueden diferir en el trabajo de parto prematuro (31).

Evaluación clínica

Como se señaló previamente, la detección del trabajo de parto prematuro se basa principalmente en antecedentes, síntomas y evaluación física. La recopilación de información relevante sobre complicaciones obstétricas pasadas y presentes puede resultar esclarecedora. En ausencia de una ecografía que establezca la edad gestacional en las etapas tempranas, se recomienda realizar una biometría fetal. Para evaluar a una paciente en trabajo de parto, es crucial tener en cuenta los signos vitales maternos, la frecuencia cardíaca fetal y la evaluación de las contracciones uterinas en términos de frecuencia, duración e intensidad.

El examen físico se lleva a cabo para analizar la firmeza y sensibilidad abdominal, así como el tamaño y posición del feto. La evaluación cervical puede revelar dilatación y borramiento cervical, incluso en ausencia de síntomas evidentes. Los síntomas del trabajo de parto prematuro abarcan contracciones regulares antes de la edad gestacional a



término, acompañadas de cambios cervicales, presión pélvica, calambres menstruales, flujo vaginal acuoso y dolor lumbar. Aunque el dolor lumbar también puede presentarse en el embarazo normal, su ocurrencia antes del término se asocia de manera establecida con un inminente parto prematuro.

La presencia de una dilatación cervical de al menos 2 o 3 cm antes de las 34 semanas sugiere fuertemente un parto prematuro. Otro indicador es la longitud cervical corta, evaluada mediante ecografía transvaginal, donde una longitud cervical inferior a 25 mm entre las semanas 16 y 24 se considera un cuello uterino corto. La longitud cervical normal oscila entre 35 y 48 mm. Es de destacar que una ecografía transvaginal puede ayudar a distinguir el borramiento cervical debido a insuficiencia cervical del debido a trabajo de parto activo (32).

Diagnóstico

Si se sospecha una RPM, el diagnóstico implica un examen con espéculo para visualizar el líquido amniótico que pasa desde el canal cervical y se acumula en la vagina. Las pruebas de hehecho y pH de las secreciones vaginales acumuladas pueden indicar ruptura de membranas. El PH del líquido amniótico es de 7.1 a 7.3.

La presencia de fibronectina fetal liberada como consecuencia de la degradación de la matriz extracelular cervical también sirve como indicador de trabajo de parto prematuro, si bien esta prueba es específica pero no muy sensible. Un resultado negativo sugiere de manera contundente una membrana intacta, pero un resultado positivo no necesariamente indica una rotura prematura de membranas.

En última instancia, la evaluación de laboratorio puede desempeñar un papel crucial en la determinación de la causa del trabajo de parto prematuro y orientar su gestión. Esto implica pruebas como el cultivo rectovaginal para detectar estreptococos del grupo B, con



la necesidad de profilaxis antibiótica si no se ha realizado en las últimas 5 semanas. Asimismo, un urocultivo es esencial, dado que la bacteriuria asintomática se asocia con un mayor riesgo de parto y nacimiento prematuros. En casos de abuso de sustancias, una prueba de detección de drogas en orina resultaría beneficiosa, ya que existe una conexión entre el consumo de cocaína y el desprendimiento de placenta. La prueba de fibronectina fetal es necesaria en mujeres con menos de 34 semanas de gestación, dilatación cervical inferior a 3 cm y una longitud cervical de 20 a 30 mm según la ecografía transvaginal. Además, se recomienda realizar pruebas para detectar infecciones de transmisión sexual, dado que estas pueden contribuir a la etiología del parto prematuro.

Manejo

El enfoque de tratamiento se adapta según la edad gestacional en la que la madre se presenta al hospital. En el caso de un trabajo de parto prematuro a las 34 semanas, se procede a su ingreso. Después de una observación continua durante un período de 4 a 6 horas, si no hay evidencia de dilatación y borramiento cervical progresivo, y se confirma el bienestar fetal mediante una prueba reactiva sin estrés, además de excluir complicaciones en el embarazo, se le puede dar de alta con instrucciones a seguir en un plazo de 1 a 2 semanas. Se le indica que regresa al hospital si se presentan signos y síntomas adicionales de trabajo de parto prematuro u otros problemas relacionados con el embarazo.

Las madres que presentan signos y síntomas de trabajo de parto prematuro a <34 semanas son hospitalizadas. En el trabajo de parto prematuro con membranas intactas, se utilizan fármacos tocolíticos durante hasta 48 horas para inhibir el parto (33).



Pautas para los medicamentos tocolíticos: típicamente, los tocolíticos se consideran entre las 22 y 34 semanas de edad gestacional y solo cuando no existen contraindicaciones.

Las clases de estos medicamentos incluyen:

- Bloqueadores de los canales de calcio: se prefiere el nifedipino porque tiene menos efectos secundarios que otros medicamentos.
- Beta adrenérgicos: el agonista beta-2 más utilizado es la terbutalina.
- Inhibidores de la COX: la indometacina es más segura si no se administra durante más de las 48 horas recomendadas debido al riesgo de cierre del CAP
- Donantes de óxido nítrico.
- Fármacos tocolíticos más débiles
- Atosiban: antagonista del receptor de oxitocina-vasopresina.
- Sulfato de magnesio: cabe destacar que este es uno de los fármacos más utilizados en el trabajo de parto prematuro. Las madres que toman este medicamento deben controlar lo siguiente: reflejos tendinosos profundos, signos vitales, niveles de magnesio, producción de orina y depresión respiratoria.

Las contraindicaciones para el uso de fármacos tocolíticos incluyen preeclampsia con características graves, muerte fetal intrauterina, anomalía fetal letal, corioamnionitis, hemorragia y enfermedad cardíaca materna significativa.

Una vez que las membranas se han roto, el embarazo generalmente no puede prolongarse lo suficiente para permitir un mayor crecimiento y maduración intrauterinos. Sin embargo, una terapia adecuada debería reducir la morbilidad y mortalidad neonatal; esto incluye lo siguiente:



- Traslado de la madre a un hospital con capacidades avanzadas de atención obstétrica y neonatal.
- Administrar antibióticos apropiados durante el trabajo de parto para prevenir infecciones.
- Administración prenatal de esteroides a la madre para reducir la morbilidad y mortalidad del feto secundaria a dificultad respiratoria
- Administración de sulfato de magnesio en trabajo de parto prematuro antes de las 32 semanas para neuroprotección

Si las contracciones ocurren a pesar de una terapia tocolítica adecuada, entonces el médico debe reevaluar a la paciente para detectar infección amniótica, compromiso fetal, posible desprendimiento y preguntarse si el cuello uterino todavía está cambiando.

En algunos casos, puede ser necesaria la inducción del parto prematuro. Estos casos pueden incluir infección intraamniótica, restricción del crecimiento fetal, oligohidramnios, desprendimiento de placenta, presión arterial elevada secundaria a preeclampsia/eclampsia. En estos casos, el seguimiento del feto se realiza de forma similar a la de los fetos a término, es decir, mediante trazados cardíacos fetales. Se ha demostrado que el seguimiento reduce la muerte durante el parto y las convulsiones neonatales. Además, se debe informar al equipo de atención neonatal sobre el estado del paciente para garantizar que haya personal y equipo adecuados disponibles en caso de ser necesario.

Vale la pena mencionar que después del nacimiento, el pinzamiento retardado del cordón umbilical (DCC, por sus siglas en inglés) se ha considerado ventajoso para los bebés prematuros. El DCC tiene asociaciones con hematocritos iniciales más altos, presiones arteriales diastólicas altas, mayor volumen de sangre circulante y una menor tasa de reanimación.



Terapéutica clínica actual del parto prematuro (tocolíticos)

Los tocolíticos son fármacos que se utilizan para retrasar el parto prematuro relajando las contracciones del miometrio uterino. Se utilizan para prolongar el embarazo y dar tiempo para administrar corticosteroides prenatales para acelerar la maduración pulmonar fetal y transferir a los pacientes a una unidad neonatal especializada. Se ha demostrado que ambas acciones reducen la morbilidad y mortalidad neonatal (9).

Sin embargo, no hay pruebas sólidas de que algún tocolítico mejore los resultados neonatales, como el síndrome de dificultad respiratoria o la muerte. Los tocolíticos se utilizan principalmente en casos de trabajo de parto prematuro espontáneo. El uso de tocolisis en RPM no está completamente respaldado debido a que la evidencia es insuficiente para sugerir un papel beneficioso, y cualquier beneficio debe sopesarse con el daño potencial asociado, particularmente para el feto (34).

Existen varios tipos de tocolíticos que varían en cuanto a mecanismo, costo, perfil de seguridad y efectividad. La disponibilidad varía entre países debido a diferencias en las aprobaciones regulatorias. Los desafíos regulatorios para el desarrollo terapéutico del parto prematuro se analizan en detalle en una revisión específica (35).

Bloqueadores de los canales de calcio

Los bloqueadores de los canales de calcio (BCC), como el nifedipino y la nicardipina, se recetan convencionalmente como agentes antihipertensivos; sin embargo, fueron investigados y reutilizados como tocolíticos en la década de 1980 debido a su potente efecto relajante sobre las contracciones del músculo liso. Hoy en día, debido a importantes desafíos para el desarrollo de medicamentos obstétricos, incluidos largos retrasos en la aprobación regulatoria, estos BCC continúan utilizándose fuera de etiqueta para el tratamiento del trabajo de parto prematuro. El nifedipino a menudo se considera



el tratamiento tocolítico de primera línea para el tratamiento del trabajo de parto prematuro espontáneo.

Los BCC son relajantes del músculo liso no específicos. Se unen a los canales de calcio dependientes de voltaje de tipo L en la membrana plasmática de las células miométriales e inhiben el flujo interno de iones de calcio necesarios para las contracciones musculares. El nifedipino se utiliza ampliamente debido a su bajo costo, disponibilidad, perfil de seguridad favorable y capacidad de administración oral. La nicardipina tiene la ventaja adicional de poder administrarse tanto por vía oral como por vía intravenosa; sin embargo, no se ha demostrado que la nicardipina iv sea más beneficiosa para prolongar la duración del embarazo en comparación con el nifedipino oral.

El nifedipino tiene menos efectos adversos en comparación con muchos otros tocolíticos. Los efectos secundarios del nifedipino, incluidos dolores de cabeza, taquicardia, ansiedad, vómitos e hipotensión, son relativamente bien tolerados y manejables. Además, el nifedipino no parece afectar negativamente al feto: no altera el movimiento fetal, la frecuencia cardíaca ni el flujo sanguíneo (36).

La última revisión Cochrane sobre el uso de BCC (principalmente nifedipino) como terapias tocolíticas mostró que no hay evidencia suficiente sobre la eficacia para mejorar la mortalidad perinatal o la tasa de nacimientos prematuros. La revisión incluyó 38 ensayos de 3550 pacientes; el nifedipino se evaluó en 35 de estos ensayos y la nicardipina en tres. En los dos estudios que compararon el nifedipino con placebo o ningún tratamiento, hubo un retraso en el parto y una reducción de los nacimientos menos de 48 h después del ingreso al ensayo con el uso de nifedipino. Esto respalda el uso de nifedipino para prolongar los embarazos a corto plazo, dar tiempo para la administración de corticosteroides y transferir a un nivel superior de atención. Sin embargo, en términos del resultado de reducir la incidencia de parto prematuro, los dos ensayos encontraron



resultados contradictorios. El ensayo controlado con placebo mostró que el nifedipino no era diferente del placebo, mientras que el ensayo no controlado con placebo mostró que el nifedipino redujo la aparición de partos prematuros. Estos diferentes hallazgos pueden atribuirse a las diferencias fundamentales entre los dos ensayos, particularmente en lo que respecta a las dosis y el cegamiento de la intervención. Se necesitarían ensayos bien diseñados con resultados primarios apropiados y cegamiento para resolver verdaderamente el conflicto, y se necesita más investigación (37).

Es de destacar que, si bien el nifedipino se usa principalmente para detener el parto prematuro (tocólisis aguda), también se puede usar para mantener posteriormente la inactividad uterina (tocólisis de mantenimiento). Sin embargo, existe evidencia muy limitada que respalda el uso de nifedipino como terapia de mantenimiento y, por lo tanto, no se recomienda. Por lo tanto, aunque el nifedipino a menudo se considera el tratamiento estándar para el trabajo de parto prematuro, los beneficios para mejorar la supervivencia neonatal son mínimos y se justifica realizar más investigaciones para dilucidar por qué estas terapias son limitadas y cómo podemos mejorar el desarrollo de terapias tocolíticas agudas (38).

Antagonistas de los receptores de oxitocina

Atosiban es un medicamento intravenoso que actúa como antagonista del receptor de oxitocina. A diferencia de otros agentes tocolíticos, atosiban se ha desarrollado exclusivamente para el tratamiento del trabajo de parto prematuro. A pesar de ello, no ha sido aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) pero está disponible para uso clínico en Europa.



Atosiban es un péptido análogo de la oxitocina e inhibe competitivamente la unión de la oxitocina a sus receptores unidos a la membrana en el miometrio y la decidua. Esto evita la señalización necesaria para la liberación de calcio intracelular y, por tanto, inhibe las contracciones miometriales. Atosiban debería tener efectos maternos sistémicos limitados ya que los receptores de oxitocina sólo se expresan altamente en el útero y en las células mioepiteliales de las glándulas mamarias (39).

Como se demostró en los ensayos, el atosiban se asocia con menos efectos adversos maternos en comparación con otros tocolíticos y, por lo tanto, suele ser el tocolítico preferido en entornos de altos recursos, pero está limitado en entornos de bajos recursos debido a su alto costo. Atosiban puede atravesar la placenta hasta llegar al feto, pero no tiene ningún efecto adverso sobre la frecuencia cardíaca fetal, el movimiento fetal o el flujo sanguíneo fetal. Atosiban es actualmente el único antagonista del receptor de oxitocina que se utiliza clínicamente. Barusiban se probó en ensayos clínicos de fase II, pero no mostró ninguna diferencia con el placebo en términos de reducción de las contracciones uterinas o proporción de pacientes que dieron a luz dentro de las 48 h. Como atosiban y barusiban son antagonistas de péptidos, su biodisponibilidad oral es pobre debido a la degradación y la absorción limitada de péptidos en el tracto gastrointestinal. Para contrarrestar este problema, se están investigando no péptidos con alta selectividad del receptor de oxitocina, como el retosiban. En una revisión sistemática se evaluaron tres ensayos clínicos que evaluaron el retosiban en el tratamiento del parto prematuro, pero no mostraron una ventaja significativa en la prolongación de los embarazos en comparación con el placebo. Sin embargo, el perfil de seguridad favorable con efectos adversos maternos y fetales mínimos respalda la investigación adicional sobre esta clase de medicamentos (40).



Betamiméticos

Los betamiméticos, también conocidos como agonistas de los receptores adrenérgicos beta-2, son una clase de fármacos que actúan sobre estos receptores en las células del miometrio. Reducen las contracciones uterinas al unirse a los receptores adrenérgicos beta-2 en la superficie de las células del músculo liso del miometrio, activando la adenilil ciclasa para formar AMPc. A su vez, los niveles elevados de AMPc conducen a una disminución de la actividad de la quinasa de cadena ligera de miosina. Por lo tanto, se impide que la maquinaria del músculo liso (miosina y actina) interactúe para generar fuerza contráctil.

Los betamiméticos fueron investigados para su reutilización como tocolíticos en la década de 1960 después de su desarrollo como medicamentos contra el asma. La terbutalina se usó fuera de etiqueta (como ocurre con la mayoría de los tocolíticos) bajo la clasificación de la FDA de EE UU de Categoría B (sin evidencia de riesgo en humanos) hasta que se clasificó como Categoría C (no se puede descartar el riesgo) en 2011. Si bien todavía se usa en algunos En muchos países, el uso de betamiméticos como terbutalina, ritodrina y salbutamol ha disminuido significativamente debido a efectos secundarios adversos maternos graves (como taquicardia, hiperglucemia y dolor en el pecho), lo que ha llevado a la retirada inmediata del tratamiento. Además, los betamiméticos no se recomiendan para la tocólisis a largo plazo.

No se ha demostrado que los betamiméticos reduzcan significativamente la muerte perinatal en comparación con el placebo. Si bien demuestran cierta eficacia para retrasar el parto, no suelen considerarse como una terapia de primera línea para el manejo del parto prematuro debido a sus graves efectos adversos (41).



Fármacos anti-inflamatorios no esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida la indometacina, también se han utilizado como tocolíticos. Los AINE actúan mediante la inhibición de la COX-1 y la COX-2. Las enzimas COX son responsables de la síntesis de PG y, por lo tanto, la inhibición de la actividad de la COX conduce a una producción reducida de PG. Los PG son importantes en el inicio y mantenimiento del parto. Durante el embarazo, la COX-1 y la COX-2 se expresan en el miometrio, la decidua y el corioamnios, con un aumento significativo en la expresión de la COX-2 antes del inicio del parto, tanto a término como prematuro. Esto sugiere que la COX-2 media el aumento de la síntesis de PG en el miometrio a término, lo que destaca el potencial para atacar e inhibir específicamente la COX-2. Los PG provocan un aumento en los niveles de calcio intracelular libre y amplifican la activación de la quinasa de cadena ligera de miosina, lo que conduce a la contracción muscular. Por lo tanto, inhibir la producción de PG puede reducir directamente la contractilidad miometrial.

Si bien originalmente se demostró que la indometacina causaba una reducción de las contracciones uterinas prematuras de hasta 7 días, posteriormente se descubrió que estaba asociada con efectos secundarios maternos y fetales cuando se administra en una gestación avanzada. La indometacina atraviesa libremente la placenta y puede interferir con la homeostasis del PG en el feto, lo que produce complicaciones neonatales graves, incluido el cierre prematuro del conducto arterioso o enterocolitis necrotizante. Como resultado, la indometacina generalmente no se administra en embarazos posteriores a las 32 semanas de gestación (41).



Retrasar el parto prematuro con las terapias actuales: ¿cuál es el consenso?

Los médicos están limitados en las opciones de terapias efectivas para prematuros a utilizar. Las revisiones Cochrane han destacado que no existe ningún tocolítico que pueda prevenir de forma fiable y eficaz el parto prematuro. Más bien, estas terapias actuales sólo posponen el parto inminente hasta 48 h, lo que no es del todo ventajoso en casos de trabajo de parto prematuro temprano. Los BCC han demostrado beneficios sobre otros tocolíticos. En comparación con los betamiméticos, los BCC aumentaron la prolongación del embarazo y, lo que es más importante, dieron lugar a menos efectos adversos maternos y casos de morbilidad neonatal grave. Los BCC también demostraron beneficios en comparación con los antagonistas de los receptores de oxitocina (como el atosiban) y el sulfato de magnesio en términos de retrasar brevemente el parto, pero los efectos adversos maternos aumentaron en comparación con el atosiban. Este hallazgo fue confirmado por otro metanálisis que demostró que el atosiban se asoció con menos efectos secundarios maternos que la nifedipino. Este estudio indicó que no hubo diferencias en el desarrollo de efectos adversos neonatales entre los dos fármacos. Curiosamente, los AINE y los BCC eran similares en su capacidad para prolongar brevemente los embarazos. Pero, ante la preocupación por su uso en el tercer trimestre, los AINE tienen una aplicación limitada en el parto prematuro tardío. Por lo tanto, no se ha alcanzado un consenso real, ya que la debida consideración de la gestación, la ubicación, los entornos de recursos y las características clínicas maternas influyen en la elección final de la terapia a seguir (42).

Administración de fármacos dirigida para mejorar la acción terapéutica sobre las contracciones del miometrio

Si bien muchas de estas terapias reutilizadas resultan prometedoras, los posibles efectos no deseados siguen siendo motivo de preocupación cuando se administra



cualquier medicamento durante el embarazo, ya que pueden dañar inadvertidamente al feto en desarrollo, como se observó en el ensayo holandés STRIDER con citrato de sildenafil. Sin embargo, los sistemas de administración dirigida, como el uso de nanopartículas dirigidas avanzadas, pueden prevenir estos efectos fuera del objetivo al permitir la administración de terapias a células, órganos o tejidos específicos. Recientemente se revisó en detalle la administración dirigida de fármacos al miometrio mediante nanopartículas y se revisará brevemente aquí (43).

Los tocolíticos se pueden administrar en sistemas de nanoportadores como los nanoliposomas. Cuando se examinó por primera vez la selectividad y eficacia de la indometacina envasada en liposomas, la indometacina encapsulada resultó en una reducción de 7.6 veces en la cantidad de fármaco que se transfirió al feto en comparación con la administración sistémica. Sin embargo, el fármaco encapsulado no difirió en eficacia en comparación con el fármaco no envasado. Para mejorar la especificidad, se desarrollaron liposomas específicos. El receptor de oxitocina se expresa en gran medida en las células del miometrio durante el embarazo y es específico del útero y del tejido mamario, proporcionando así un medio para dirigir la terapia al miometrio. En un estudio posterior, la adición de un antagonista del receptor de oxitocina a la superficie liposomal aumentó la focalización selectiva en el útero y resultó en una reducción del 15 % en el parto prematuro en un modelo de ratón. También se ha demostrado el beneficio de apuntar al receptor de oxitocina para administrar tocolíticos conocidos, incluidos nifedipino, salbutamol e indometacina. Este estudio demostró elegantemente la especificidad de los liposomas en la unión al receptor de oxitocina en modelos de ratón de parto prematuro. En ratones preñados, no se observó el paso transplacentario de los liposomas al feto, pero hubo cierta localización en el tejido mamario. Hasta ahora, los sistemas de administración específicos basados en nanopartículas para partos prematuros no han llegado a ensayos



clínicos; sin embargo, los datos preclínicos son muy prometedores y la flexibilidad para administrar diferentes clases de fármacos hace que este sistema de administración sea una innovación interesante (44).

Diagnóstico diferencial

- Rotura prematura de membranas.
- Embarazo multifetal
- Desprendimiento de placenta
- Preeclampsia
- Restricción del crecimiento fetal
- Trabajo de parto prematuro

Complicaciones maternas

El riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares se incrementa en casos de trabajo de parto prematuro, manifestándose incluso varios años después del parto por motivos que no se comprenden completamente.

Complicaciones infantiles

El trabajo de parto y el parto prematuros están vinculados a un desenlace desfavorable en el desarrollo neurológico, que abarca deterioro de las capacidades cognitivas, déficits motores, parálisis cerebral, así como pérdida de visión y audición. Estos riesgos aumentan a medida que la edad gestacional disminuye. Además, el parto prematuro se asocia con problemas de conducta como ansiedad, depresión, trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).



Complicaciones neonatales

Entre las complicaciones se encuentran la enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, retinopatía de la inmadurez, crecimiento deficiente y la presencia de anomalías congénitas. Gracias a mejoras en la atención obstétrica y neonatal, la incidencia de complicaciones en los nacimientos prematuros ha disminuido. Con una atención centrada en la educación y el seguimiento individualizado del paciente, se ha observado una mejora en las consecuencias y la discapacidad asociadas a largo plazo.



CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

A. Hipótesis

1. General

La efectividad del nifedipino es diferente a la efectividad del atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.

2. Específicas

- La efectividad del nifedipino es diferente a la efectividad del atosiban, en relación al trabajo de parto, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.
- La efectividad del nifedipino es diferente a la efectividad del atosiban, en relación a las complicaciones maternas, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.
- La efectividad del nifedipino es diferente a la efectividad del atosiban, en relación a las complicaciones perinatales, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.

3. Estadísticas o de trabajo

En el planteamiento de las hipótesis estadísticas se tendrá en consideración que la precisión predictiva del sludge se evaluará mediante la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo, (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).



Hipótesis general

Ho: Efectividad del nifedipino = Efectividad del atosiban.

Ha: Efectividad del nifedipino \neq Efectividad del atosiban.

Hipótesis específicas

Hipótesis específicas en relación al trabajo de parto:

Ho: Trabajo de parto con nifedipino = Trabajo de parto con atosiban.

Ha: Trabajo de parto con nifedipino \neq Trabajo de parto con atosiban.

Hipótesis específicas en relación a complicaciones maternas:

Ho: Complicaciones maternas con nifedipino = Complicaciones maternas con atosiban.

Ha: Complicaciones maternas con nifedipino \neq Complicaciones maternas con atosiban.

Hipótesis específicas para complicaciones perinatales:

Ho: Complicaciones perinatales con nifedipino = Complicaciones perinatales con atosiban.

Ha: Complicaciones perinatales con nifedipino \neq Complicaciones perinatales con atosiban.

B. Objetivos

1. General

Determinar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.



2. Específicos

- Determinar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación al trabajo de parto, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.
- Identificar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación a las complicaciones maternas, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.
- Precisar la efectividad del nifedipino en comparación al atosiban, en relación a las complicaciones perinatales, en el manejo de amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca en el 2024.

C. Variables y Operacionalización de variables:

Variables dependientes:

- Trabajo de parto: tocólisis, tiempo de inicio de tocólisis y tiempo de retraso del parto.
- Complicaciones maternas: taquicardia, palpitaciones, mareos, hipotensión, y gastritis.
- Complicaciones perinatales: mortalidad perinatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular, enterocolitis necrotizante, sepsis e ingreso a UCIN.

Variable independiente:

Tratamiento: nifedipino y atosiban.

Variables intervinientes:

- Edad materna, edad gestacional antecedente de parto prematuro.



Operacionalización de variables:

Variables dependientes: Complicaciones Maternas

Variables	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Trabajo de parto				
Tocólis	Historia clínica: inhibición de contracciones	Si No	Nominal	Cualitativa
Tiempo de inicio de tocólis	Minutos	< 20 20 a 40 41 a 60 > 60	De intervalo	Cuantitativa
Tiempo de retraso del parto	Días	< 1 1 a 2 3 a 7 8 a 14 > 14	De intervalo	Cuantitativa
Complicaciones maternas				
Taquicardia	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Palpitaciones	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Mareos	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Hipotensión	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Gastritis	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Complicaciones perinatales				



Mortalidad perinatal	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Síndrome de dificultad respiratoria	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Hemorragia intraventricular	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Leucomalasia periventricular	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Enterocolitis necrotizante	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Sepsis del recién nacido	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Ingreso a UCIN	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa

Variable independiente

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Tratamiento	Historia clínica	Nifedipino Atosiban	Nominal	Cualitativa



Variables intervinientes

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala	Tipo de variable
Edad materna	Años	<20 20 a 35 >35	De razón	Cuantitativa
Edad gestacional	Semanas	< 28 28 a 32 33 a 37	De razón	Cuantitativa
Antecedente de parto prematuro	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa



CAPÍTULO IV

MARCO METODOLÓGICO

A. Tipo de investigación:

La investigación será explicativa y prospectiva. Será explicativa, porque buscará determinar la eficacia del nifedipino en comparación atosiban en el manejo de la amenaza de parto prematuro. Será prospectiva porque se empezará con el diagnóstico de amenaza de parto prematuro y luego del tratamiento se recolectará los datos de la eficacia de dicho tratamiento en el futuro.

B. Diseño de investigación:

La investigación será de diseño experimental. Será un ensayo controlado aleatorizado, porque se manipulará la variable tratamiento, debido a que en forma aleatoria se le asignará a la gestante uno de los tratamientos.

C. Población y Muestra.

1. Población:

La población será considerada teniendo en cuenta los datos históricos de gestantes con amenaza de parto prematuro atendidas en forma anual, lo que en promedio fue de 196 gestantes. Por lo que estima una población de 196 gestantes con amenaza de parto prematuro que serán atendidas en el 2024.

2. Tamaño de muestra:

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó la fórmula de muestreo aleatorio simple para proporciones en población finita, resultando un tamaño de muestra de 130 gestantes, de la siguiente manera:



$$n = \frac{Z^2 pqN}{pqZ^2 + (N - 1)e^2}$$

Donde:

Z = 1.96 (nivel de confianza de 95%)

p = 0.5 (50% de eficacia del tratamiento)

q = 0.5 (50% de no eficacia del tratamiento)

N = 196 (tamaño de la población)

e = 0.05 (error de 5%)

Reemplazando los valores en la fórmula de tamaño de muestra resulta una muestra de 130 gestantes.

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 0.5 * 196}{0.5 * 0.5 * 1.96^2 + (196 - 1) 0.05^2}$$

$$n = 130$$

3. Selección de la muestra:

Para seleccionar las gestantes participantes en el estudio se utilizará el muestreo aleatorio simple.

Primero se hará un listado del número 1 al número 130, que corresponde al tamaño de muestra.

Luego se generará en Excel, 65 números aleatorios entre el 1 y el 130, a esos números se les asignará el tratamiento con nifedipino, y a los números que no hayan salido en la generación de números aleatorios de Excel se les asignará el tratamiento con atosiban; de tal manera que 65 gestantes recibirán tratamiento con nifedipino y 65 gestantes recibirán tratamiento con atosiban.



Seguidamente durante el periodo de estudio las gestantes ingresaran en forma consecutiva al listado previamente elaborado y recibirá el tratamiento que le corresponda (ver anexo 4).

D. Criterios de selección.

1. Criterios de inclusión

- Gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano durante el 2024.
- Gestantes con edad gestacional entre 22 y 37 semanas determinadas por ecografía o fecha de última regla menstrual.
- Gestantes que en un periodo de 60 minutos presente contracciones uterinas con duración mayor a 30 segundos, en número mayor a 1 en 10 minutos.
- Gestantes con incorporación cervical menor de 50% y/o dilatación menor a 3 cm.
- Gestantes con diagnóstico de amenaza de parto prematuro.

2. Criterios de exclusión

- Gestantes con dilatación cervical mayor a 4 cm.
- Gestantes con hipotensión arterial.
- Presencia de sufrimiento fetal agudo.
- Gestantes con corioamnioitis.
- Gestantes con RPM
- Gestantes con disfunción cardiaca, hepática o renal.

E. Material y Métodos:

Para el manejo de la amenaza de parto prematuro, se utilizará el nifedipino y el atosiban, es importante considerar que el nifedipino se encuentra disponible en el hospital, pero el atosiban por ser un medicamento nuevo no se encuentra disponible en el Hospital, por lo tanto, se coordinará con el director de hospital para la compra local del



medicamento a través del SIS. De tal manera que ambos medicamentos serán administrados en forma gratuita a las gestantes.

Las gestantes serán captadas en el servicio de emergencia de ginecoobstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano.

El medico ginecólogo obstetra examinará a la gestante y hará el diagnóstico de amenaza de parto prematuro, seguidamente evaluará si la gestante cumple con los criterios de selección para ingresar al estudio. Si la gestante cumple con los criterios de selección explicará a la gestante sobre el estudio de investigación y solicitará su participación voluntaria; si la gestante acepta participar, se le explicará ampliamente sobre los efectos de los medicamentos a utilizar y se le hará firmar el consentimiento informado. Luego indicará el tratamiento que le corresponda a la gestante de acuerdo a su ubicación en el listado previamente elaborado. El tratamiento para ambos tocolíticos será por 48 horas.

Las gestantes que recibirán nifedipino, la dosis inicial será de 2 cápsulas de nifedipino de 10 mg por vía oral en la primera hora, seguidas de 20 mg de nifedipino cada 6 horas durante las siguientes 47 horas. En la primera hora después de comenzar con nifedipino, se medirán la presión arterial y la frecuencia cardíaca cada 15 minutos. Si la presión arterial se mantiene dentro de los límites normales, se continuará el tratamiento y se medirá la presión arterial y la frecuencia cardíaca 4 veces al día. Si después de las 48 horas continúan las contracciones, se continuará con terapia de mantenimiento de 60 mg vía oral por día.

Las gestantes que recibirán atosiban, se iniciará con una inyección en bolo de 6.75 mg vía endovenosa en 1 minuto, seguida de 18 mg/hora durante 3 horas, luego una dosis de mantenimiento de 6 mg/hora durante 45 horas. Después de las 48 horas, de ser necesario un nuevo tratamiento con atosiban, se debe comenzar también con una



inyección en bolo de atosiban 6.75, seguida por la perfusión de atosiban 37.5 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión. De continuar las contracciones el médico tratante evaluará alguna otra alternativa.

Los corticosteroides prenatales se administrarán según las guías clínicas del Hospital. El tratamiento profiláctico con antibióticos será decisión del médico tratante. El médico tratante coordinará permanentemente con el neonatólogo.

Toda la información será registrada en la historia clínica.

F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.

1. Instrumentos:

El instrumento será una ficha de recolección de datos. La validación de contenido de la ficha se realizará mediante juicio de expertos, y la validación de confiabilidad, se efectuará con la prueba de Kuder-Richardson. Para evaluar la confiabilidad del instrumento se realizará una prueba piloto de 10 gestantes. La fórmula será:

Kuder-Richardson (KR):

$$KR = \left(\frac{k}{k-1} \right) * \left(1 - \frac{\sum pq}{V_t} \right)$$

Donde:

KR: Coeficiente de confiabilidad.

k: Número de ítems del instrumento

V_t: Varianza total

p: Respuestas correctas entre el número de participantes

q: 1-p

Interpretación



Instrumento con buena consistencia interna y aplicable: cuando el KR sea mayor o igual a 0.8.

Instrumento no aplicable, debe ser revisado: cuando KR sea menor a 0.8.

2. Procedimiento de recolección de datos:

Se presentará el proyecto al comité de residentado médico para su revisión, una vez aprobado el proyecto se solicitará autorización al director y jefe del servicio de gineco-obstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano.

Después de la autorización de las autoridades antes mencionadas, se realizará una reunión de sensibilización con los especialistas de ginecología y obstetricia y los residentes de dicha especialidad, en esta reunión se les explicará sobre el proyecto de investigación y se solicitará su participación para la ejecución del mismo.

La captación de las gestantes se realizará en el servicio de ginecología y obstetricia durante el 2024. El seguimiento a la gestante se realizará desde su ingreso al hospital hasta el momento de su alta o el parto, según sea el caso; el seguimiento al recién nacido se realizara hasta los 7 días posteriores a su nacimiento.

El investigador semanalmente revisará las historias clínicas para recoger la información de la ficha de recolección de datos.

G. Análisis estadístico de datos.

Todo el análisis estadístico se realizará con un nivel de confianza de 95% utilizando el paquete estadístico STATA versión 15. Primero se creará una base de datos para ingresar los datos de la ficha, luego se realizará control de calidad de los datos.

Para evaluar la hipótesis específica de trabajo de parto, en relación a tiempo de tocólisis y tiempo de retraso del parto, considerando que ambas son cuantitativas, se



aplicará el modelo de regresión de Cox, mediante el cual se elaborará la curva de curva de Kaplan Meier proporcional y ajustada a riesgos y se calculará el cociente de riesgos.

La curva de Kaplan Meier proporcional y ajustada a riesgos graficará los valores observados y los valores predictores de ambos grupos de tratamiento evaluando el tiempo en que se presenta el parto. Si la pendiente de la gráfica es semejante en ambos grupos se interpretará que la efectividad de los dos tratamientos es igual. Si la pendiente de la gráfica es diferente en ambos grupos se interpretará que la efectividad de los dos tratamientos es diferente, y la que tiene menor pendiente tendrá mayor efectividad.

El cociente de riesgos (Hazard Ratio) calculará el promedio de las razones de tasas instantáneas en cada momento hasta el momento del alta o el parto y representará la relación de probabilidades de producción del parto comparando ambos tratamientos. Las fórmulas serán:

Cociente de riesgos (HR):

$$HR = \frac{\left(\frac{O_n}{E_n}\right)}{\left(\frac{O_a}{E_a}\right)}$$

$$\text{Probabilidad del parto} = \frac{HR}{1 + HR}$$

Donde:

HR: cociente de riesgos

O_n : Partos observados en gestantes con nifedipino

O_a : Partos observados en gestantes con atosiban

E_n : Partos esperados en gestantes con nifedipino

E_a : Partos esperados con atosiban



Interpretación:

- Si el $HR = 1$, la eficacia de ambos tratamientos es igual
- Si el $HR \neq 1$, la eficacia de ambos tratamientos es diferente
- Si el $HR > 1$, la eficacia del nifedipino es mayor que la eficacia del atosiban.
- Si el $HR < 1$, la eficacia del nifedipino es menor que la eficacia del atosiban.

Para que se aplique la interpretación anterior el valor de p debe ser menor que 0.05.

Para evaluar las hipótesis específicas de complicaciones maternas y complicaciones perinatales, considerando que ambas son cuantitativas, se calculará la diferencia de riesgos para cada una de las variables comparándolas en ambos grupos. La fórmula será:

Diferencia de riesgos (DR):

$$DR = \frac{a}{a + b} - \frac{c}{c + d}$$

Donde:

a: gestantes con nifedipino que no presentaron complicaciones

b: gestantes con atosiban que no presentaron complicaciones

c: gestantes con nifedipino que si presentaron complicaciones

d: gestantes con atosiban que si presentaron complicaciones

Interpretación:

- Si el $DR = 1$, la eficacia, en relación a complicaciones, de ambos tratamientos es igual
- Si el $DR \neq 1$, la eficacia, en relación a complicaciones, de ambos tratamientos es diferente



- Si el $DR > 1$, la eficacia del nifedipino, en relación a complicaciones, es mayor que la eficacia del atosiban.
- Si el $DR < 1$, la eficacia del nifedipino, en relación a complicaciones, es menor que la eficacia del atosiban.

Para que se aplique la interpretación anterior el valor de p debe ser menor que 0.05.

H. Aspectos éticos:

A las participantes se les explicará sobre su diagnóstico de amenaza de parto prematuro y se les indicará que existen dos medicamentos que pueden usarse en su tratamiento, además, se les explicará sobre el estudio de investigación y se le solicitará su participación voluntaria, explicándole el propósito, los procedimientos y los posibles riesgos y beneficios de participar en la investigación. Luego se aplicará el consentimiento informado a todas las participantes en el estudio.

Para garantizar la confidencialidad de la información recopilada. Los datos personales de las gestantes serán protegidos y no serán difundidos en la publicación de resultados.

Las gestantes podrán retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir consecuencias negativas en su tratamiento.

Se ha investigado en la literatura sobre los posibles beneficios y riesgos de los dos medicamentos que se utilizarán en el estudio, y se ha concluido que los beneficios superan los riesgos potenciales. Además, se asegurará minimizar cualquier posible daño a las participantes.

El proyecto será sometido a una revisión ética por parte del comité de ética del Hospital Carlos Monge Medrano.



Se cumplirá con todas las regulaciones y normativas locales sobre la protección de datos. Se garantizará la privacidad de la información de los participantes.

La selección de las gestantes y la distribución a cada grupo de tratamiento será en forma aleatoria, de manera tal que, la distribución de los beneficios y riesgos serán justas y equitativas. Se evitará cualquier forma de discriminación en la investigación.



CAPÍTULO V

CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2023		2024	2025	
	NOV	DIC	ENE- DIC	ENE	DIC
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	■				
2. Elaboración del proyecto	■	■			
3. Presentación del Proyecto	■	■			
4. Recolección de datos			■		
5. Procesamiento de datos				■	
6. Elaboración de informe Final				■	
7. Presentación del Informe final					■



B. Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Material de escritorio	Varios	---	----	150.00
Asesor estadístico	Consultas	6	200	1300.00
Material de computo	Varios	---	---	200.00
Fotocopiado	Varios	---	---	50.00
Pasajes del investigador	Pasaje	60	10	600.00
Atención del parto	---	---	---	---
Tratamiento con Nifedipino	---	---	---	---
Tratamiento con atosiban	---	---	---	---
Tratamiento de complicaciones	---	---	---	---
TOTAL				2,300.00

Fuente de financiamiento: Los costos de la atención del parto, tratamiento con nifedipino, tratamiento con atosiban y complicaciones serán financiados por el Hospital, a través del SIS; los otros gastos serán financiados por el investigador.



CAPÍTULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Parto prematuro [Internet]. 2023 [consultado el 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Guiying C, Jue L, Min L. Incidencia y mortalidad mundial, regional y nacional del nacimiento prematuro neonatal, 1990-2019. *Pediatría JAMA* [Internet]. 2022 [consultado el 20 de noviembre de 2023]; 176(8):787-796. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2792732>
3. Matos L, Reyes K, López G, Reyes M, Aguilar E, Pérez O, et al. La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Sal Jal* [Internet]. 2020 [consultado el 20 de noviembre de 2023]; 7(3):179-186. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2020/sj203h.pdf>
4. Osterman M, Hamilton B, Martín J, Driscoll A, Valenzuela C. Nacimientos: Datos definitivos de 2020. Representante Nacional de Estadísticas Vitales [Internet]. 2021 [consultado el 20 de noviembre de 2023]; 70(17):1-50. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr70/nvsr70-17.pdf>
5. Toro C, Vidal C, Araya L. Tendencia temporal y factores asociados al parto prematuro en Chile, 1992-2018. *Salud Colectiva* [Internet]. 2023 [consultado el 20 de noviembre de 2023]; 19:e4203. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/scol/2023.v19/e4203/es>
6. Guevara E. La prematuridad: Un problema de salud pública. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 12(1):7-8. Disponible en: <file:///C:/Users/EPI/Downloads/ED.GUEVARA.pdf>



7. Ccosi C. Riesgos asociados a la amenaza de parto pretérmino en gestantes del Hospital de Essalud Base III Puno 2017. Tesis de pregrado. Juliaca: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez [Internet]. 2019 [consultado el 21 de noviembre de 2023]. Disponible en:
file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/T036_71346765_71437701_T.pdf
8. Artymuk N, Marochko K, Chvanova E. La eficacia y seguridad de varios tocolíticos para el trabajo de parto prematuro. *Obstetricia y ginecología* [Internet]. 2021 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 8: 1-10. Disponible en: <https://en.aig-journal.ru/articles/Effektivnost-i-bezopasnost-razlichnyh-tokolitikov-pri-prejdevremennyh-rodah.html>
9. Vogel J, Chawanpaiboon S, Moller A, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. La epidemiología mundial del parto prematuro. *Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 52: 3-12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29779863/>
10. Mendoza L, Claros D, Mendoza L, Arias M, Peñaranda C. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Rdo. chile obstetra ginecólogo* [Internet]. 2016 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 81(4): 330-342. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000400012&lng=es.
11. Glover A, Manuck T. Detección del parto prematuro espontáneo y terapias resultantes para reducir la morbilidad y mortalidad neonatal: una revisión. *Seminarios de Medicina Fetal y Neonatal* [Internet]. 2018 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 23(2):126–132. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29229486/>



12. Ruoti M. Tocolíticos en la amenaza de parto prematuro. Un. fac. Ciencia. Medicina. (Asunción) [Internet]. Diciembre de 2020 [consultado el 19 de noviembre de 2023]; 53(3):115-130. Disponible en:
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492020000300115&lng=en
13. Ali A, Sayed A, El Sherif L, Loutfi G, Ahmed A, Mohamed H, et al. Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de atosiban versus nifedipino para la inhibición del trabajo de parto prematuro. Int. J. Gynaecol Obstet [Internet]. 2019 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 145(2): 139-148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784056/>
14. Nijman T, Goedhart M, Naaktgeboren C, de Haan T, Vijlbrief D, Mol B, et al. Efecto de nifedipino y atosiban sobre la lesión cerebral perinatal: análisis secundario del ensayo APOSTEL-III. Ultrasound Obstet. Gynecol [Internet]. 2018 [consultado el 19 de noviembre de 2023]; 51(6):806-812. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28452086/>
15. Valdes E, Salinas H, Toledo V, Lattes K, Cuellar E, Perucca E, et al. Nifedipine versus fenoterol in the management of preterm labor: a randomized, multicenter clinical study. Gynecol. Obstet. Invest [Internet]. 2012 [consultado el 19 de noviembre de 2023]; 74(2):109-115. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22797552/>
16. Padovani T, Guyatt G, Lopes L. Nifedipina versus terbutalina, eficacia tocolítica y efectos adversos maternos y neonatales: un ensayo piloto controlado y aleatorizado. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2015 [consultado el 19 de noviembre de 2023]; 116(3):244-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25146233/>



17. Xu Y, Ran L, Zhai S, Luo X, Zhang Y, Zhou Z, et al. Evaluation of the efficacy of atosiban in pregnant women with threatened preterm labor associated with assisted reproductive technology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2016 [consultado el 19 de noviembre de 2023]; 20(9):1881-1887. Disponible en:
<https://ihrjournal.com/ihrj/article/view/478/1185>
18. Tamayo D, Hernández F, López A. Parto Prematuro: Tratamiento con nifedipino versus atosiban. *Revisión Bibliográfica Teórica. Rev Fac Cien Med (Quito)* [Internet]. 2022 [citado 21 de noviembre de 2023]; 47(2):51-66. Disponible en:
https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/CIENCIAS_MEDICAS/article/view/3266
19. van Winden T, Nijman T, Kleinrouweler C, Salim R, Kashanian M, Omari W, et al. Tocólisis con nifedipino versus atosiban y resultado perinatal: un metanálisis de datos de participantes individuales. *BMC pregnancy and childbirth* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 22(1):567. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35840927/#:~:text=Perinatal%20death%20occurred%20in%202014,%25%20CI%200.69%2D0.99>.
20. Kirchhoff E, Schneider V, Pichler G, Reif P, Haas J, Joksch M, et al. Hexoprenalina comparada con atosiban como tratamiento tocolítico para el trabajo de parto prematuro. *Geburtshilfe Frauenheilköd* [Internet]. 2022 [consultado el 21 de noviembre de 2023]; 82(8):852–858. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365465/#:~:text=It%20is%20well%2Dknown%20that,to%20be%20quite%20well%20tolerated>.
21. Alloush M, Ebrahim A, Mahmoud M, Ali D, Abdelzaher Y. Efectividad de la nifedipina en comparación con la progesterona vaginal en el tratamiento de la



- amenaza de parto prematuro. *Benha Journal of Applied Sciences (BJAS)* [Internet]. 2021 [consultado el 22 de noviembre de 2023]; 6(6):161-168. Disponible en:
https://bjas.journals.ekb.eg/article_214406_cdeb11c913c3cbd8613f3cb482a058ff.pdf
22. Ashraf A, Kamal A, El Sherif L, Loutfi O, Mohamed A, Mohamed H, et al. Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de atosiban versus nifedipino para la inhibición del trabajo de parto prematuro. *Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2019 [consultado el 22 de noviembre de 2023]; 145(2):139-148. Disponible en:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12793>
23. Salazar L, Restrepo P, Lasalvia P, Hernández F, Castañeda C, Rosselli D. Eficacia y seguridad de atosiban en mujeres gestantes con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino: revisión sistemática de la literatura con metaanálisis en red. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2018 [consultado el 22 de noviembre de 2023]; 69(4):270-302. Disponible en:
<https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3086>
24. Baev O, Vasilchenko O, Karapetyan A, Tetrushvili N. Una comparación de la tocólisis con nifedipina o atosiban en el trabajo de parto prematuro. *Akusherstvo i ginekologiya* [Internet]. 2018; 2018(5):50-57. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/325784305_A_comparison_of_tocolysis_with_nifedipine_or atosiban_in_preterm_labor
25. Armaulia J, Sánchez N. Eficacia de los tocolíticos y tiempo de prolongación del embarazo en amenaza de parto pretérmino del Instituto Nacional Materno Perinatal 2017. Tesis de pregrado. Huancayo: Universidad Peruana Los Andes [Internet]. 2018 [consultado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en:



- <https://repositorio.upla.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12848/735/TESIS%20FINA L.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Gutiérrez V. Efectividad de la tocólisis con nifedipino en gestantes con amenaza de parto prematuro en el servicio de gineco obstetricia del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo enero – diciembre del 2016. Tesis de pregrado. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca [Internet]. 2017 [consultado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en:
- <https://repositorio.unc.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14074/1188/TESIS%20GUT IERREZ%20TARRILLO%20V%c3%8dCTOR%20EDUARDO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
27. Escobar D, Mamani Y. Factores de riesgo asociados a la amenaza de parto pretérmino en gestantes atendidas en el Hospital Regional Manuel Núñez Butrón Puno 2015. Tesis de pregrado. Juliaca: Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez [Internet]. 2015 [consultado el 22 de noviembre de 2023]. Disponible en:
- <file:///C:/Users/LENOVO/Downloads/TESIS%20FINAL%20UANCV.pdf>
28. Boletines de práctica del Comité del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos: Obstetricia. Boletín de Práctica No. 171: Manejo del Trabajo de Parto Prematuro. Obstet Ginecol [Internet]. 2016 [consultado el 22 de noviembre de 2023]; 128 (4):e155-164. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661654/>
29. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt A, Persson M, Wikström A, et al. Obesidad materna y riesgo de parto prematuro. JAMA [Internet]. 2013 [consultado el 22 de noviembre de 2023]; 309(22):2362-2370. Disponible en:
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23757084/>
30. Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic , Mazaki S, et al. El síndrome del parto prematuro y sus implicaciones para la comprensión de la biología, la



- evaluación de riesgos, el diagnóstico y el tratamiento y prevención del parto prematuro. *Revista de Medicina Materno-Fetal y Neonatal* [Internet]. 2009 [consultado el 23 de noviembre de 2023]; 22(Suplemento 2):5–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19951079/>
31. Gotsch F, Romero R, Kusanovic J, Mazaki S, Pineles B, Erez O, et al. El síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *Clínica Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 [consultado el 23 de noviembre de 2023]; 50 (3):652-683. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762416/>
32. O'Hara S, Zelesco M, Sun Z. Cervical length for predicting preterm birth and a comparison of ultrasonic measurement techniques. *Australas J Ultrasound Med* [Internet]. 2013 [consultado el 23 de noviembre de 2023]; 16(3):124-134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28191186/>
33. Haas D, Imperiale T, Kirkpatrick P, Klein R, Zollinger T, Golichowski A. Terapia tocolítica: un metanálisis y análisis de decisiones. *Obstet Ginecol* [Internet]. 2009 [consultado el 23 de noviembre de 2023]; 113(3):585-594. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300321/>
34. Mackeen A, Seibel J, Muhammad J, Baxter J, Berghella V. Tocolíticos para la rotura prematura de membranas prematura. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas* [Internet]. 2014; 27(2):CD007062. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24578236/>
35. Coler B, Shynlova O, Boros A, Lye S, McCartney S, Leimert K, et al. Panorama de la terapéutica del parto prematuro y un camino a seguir. *Revista de Medicina Clínica* [Internet]. 2021 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 10(13):2912. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34209869/>



36. Le Ray C, Maillard F, Carbonne B, Verspyck E, Cabrol D, Goffinet F, et al. Nifedipina o nicardipina en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro: un estudio observacional basado en la población. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction* [Internet]. 2010 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 39(6):490–497. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627613/>
37. Flenady V, Wojcieszek A, Papatsonis D, Stock O, Murray L, Jardine L, et al. Bloqueadores de los canales de calcio para inhibir el trabajo de parto y el nacimiento prematuros. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemática* [Internet]. 2014 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 2014(6):CD002255. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24901312/>
38. Ding M, Luo X, Zhang X, Bai B, Sun J, Qi H. Progesterona y nifedipina para la tocólisis de mantenimiento después de un parto prematuro detenido: una revisión sistemática y un metanálisis de un ensayo controlado aleatorio. *Revista Taiwanese de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2016 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 55(3):399–404. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27343323/>
39. Marchand G, Blumrick R, Ruuska A, Ware K, Masoud A, King A, et al. Nuevos antagonistas del receptor de oxitocina para tocólisis: una revisión sistemática y metanálisis de los datos disponibles sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del retosiban. *Investigación y opinión médica actual* [Internet]. 2021 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 37(9):1677–1688. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34134590/>
40. Neilson J, West H, Dowswell T. Betamiméticos para inhibir el parto prematuro. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas* [Internet]. 2014 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 2014(2):CD004352. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24500892/>



41. Sood B, Lulic M, Holzhausen K, Pruder S, Kellogg H, Salari V, et al. El riesgo de enterocolitis necrotizante después de la tocólisis con indometacina. *Pediatría* [Internet]. 2011 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 128(1):e54–e62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690109/>
42. Ali A, Sayed A, El Sherif L, Loutfi G, Ahmed A, Mohamed H, et al. Revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de atosiban versus nifedipina para la inhibición del trabajo de parto prematuro. *Revista Internacional de Ginecología y Obstetricia* [Internet]. 2019 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 145(2):139–148. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784056/>
43. Pritchard N, Kaitu T, Harris, Tong S, Hannan N. Nanopartículas durante el embarazo: la próxima frontera en terapéutica reproductiva. Actualización sobre reproducción humana [Internet]. 2021 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 27(2):280–304. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279994/>
44. Paul J, Hua S, Ilicic M, Tolosa J, Butler T, Robertson S, et al. Administración de fármacos al útero humano y de ratón mediante inmunoliposomas dirigidos al receptor de oxitocina. *Revista Estadounidense de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2017 [consultado el 24 de noviembre de 2023]; 216(3): 283.e1–283.e14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27567564/>



CAPÍTULO VII

ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de recolección de datos:

EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACIÓN AL ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024

Nombre: Historia clínica No.

I. Información de variables intervinientes:

1. Edad Materna: años
2. Edad gestacional: semanas
3. Antecedente de parto prematuro:

a) Si ()

b) No ()

II. Información de tratamiento:

4. Tratamiento:

a) Nifedipino ()

b) Atosiban ()

III. Información de trabajo de parto:

5. Tocólisis:

a) Si ()

b) No ()

6. Tiempo de inicio de tocólisis: minutos

7. Tiempo de retraso del parto: Días



IV. Información de complicaciones maternas:

8. Taquicardia:

a) Si ()

b) No ()

9. Palpitaciones:

a) Si ()

b) No ()

10. Mareos:

a) Si ()

b) No ()

11. Hipotensión arterial:

a) Si ()

b) No ()

12. Gastritis:

a) Si ()

b) No ()

V. Información de complicaciones perinatales:

13. Mortalidad perinatal:

a) Si ()

b) No ()

14. Síndrome de dificultad respiratoria:

a) Si ()

b) No ()

15. Hemorragia intraventricular:

a) Si ()

b) No ()



16. Leucomalasia periventricular:

a) Si ()

b) No ()

17. Enterocolitis necrotizante:

a) Si ()

b) No ()

18. Sepsis del recién nacido:

a) Si ()

b) No ()

19. Ingreso a UCIN:

a) Si ()

b) No ()



ANEXO 2

Ficha de validación por juicio de expertos:

Juliaca, de del 202...

Doctor.

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a Ud, en su condición de médico especialista de ginecología y obstetricia del Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca, para solicitarle su participación como especialista en la validación de instrumento por juicio de expertos, del proyecto de investigación: EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACIÓN AL ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024. Este proyecto será presentado a la UNA Puno para tramitar mi título de especialista en ginecología y obstetricia.

En tal sentido, se le adjunta la ficha de recolección de datos, juntamente con el proyecto de investigación.

Atentamente,

.....

Eleazar Rafael Mendoza

Residente de ginecología y obstetricia de la UNA Puno



FORMATO DE EVALUACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS

Indicaciones: Marcar “SI” cuando el ítem cumple con el criterio de evaluación y “NO” cuando no cumple, si considera necesario puede hacer una sugerencia para cada ítem; Además, señalar para cada criterio si el instrumento es aplicable o no.

Items	Criterios a evaluar					Sugerencias
	Pertinencia	Importancia	Coherencia	Claridad	Suficiencia	
1. Edad materna						
2. Edad gestacional						
3. Antecedente de parto prematuro						
4. Tratamiento						
5. Tocólisis						
6. Tiempo de inicio de tocólisis						
7. Tiempo de retraso del parto						
8. Taquicardia						
9. Palpitaciones						
10. Mareos						



11. Hipotensión arterial						
12. Gastritis						
13. Mortalidad perinatal						
14. Síndrome de dificultad respiratoria						
15. Hemorragia intraventricular						
16. Leucomalasia periventricular						
17. Enterocolitis necrotizante						
18. Sepsis del recién nacido						
19. Ingreso a UCIN						

Criterio a evaluar	Aplicable	No aplicable	Sugerencias
Pertinencia			
Importancia			
Coherencia			
Claridad			



Suficiencia			
-------------	--	--	--

Nombre del especialista en gineco obstetricia:

Firma:

No. RNE:

Lugar y fecha:



ANEXO 3

Consentimiento informado

EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACIÓN AL ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024

Investigador Principal: Eleazar Rafael Mendoza

Hospital Carlos Monge Medrano

Este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad de dos medicamentos, Nifedipino y Atosiban, en el manejo de la amenaza de parto prematuro en gestantes atendidas en el Hospital Carlos Monge Medrano durante el año 2024.

Si decide participar en este estudio, se le asignará aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. Durante el estudio, se le administrará Nifedipino o Atosiban según el grupo al que sea asignada. Se realizarán evaluaciones médicas periódicas para monitorear su estado de salud y el progreso del embarazo.

Existen riesgos potenciales asociados con la participación en este estudio, incluyendo posibles efectos secundarios de los medicamentos. Sin embargo, el estudio puede proporcionar información valiosa que contribuirá al conocimiento médico sobre el manejo de la amenaza de parto prematuro.

Toda la información recopilada durante el estudio se mantendrá confidencial. Los datos se guardarán de forma segura y se utilizarán únicamente con fines de investigación.

Usted tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento sin ninguna consecuencia. Su decisión de retirarse no afectará su atención médica regular.



Si tiene preguntas adicionales sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el investigador principal al celular 950816190

Al firmar este formulario, usted indica que ha recibido suficiente información sobre el estudio, ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y ha comprendido la naturaleza, los riesgos y los beneficios asociados con su participación. Su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento.

Firma de la gestante: _____ Fecha: _____

Firma del Investigador: _____ Fecha: _____



ANEXO 4

Listado de gestantes según tratamiento asignado

Número de gestante	Tratamiento	Apellidos y nombres	Número de historia clínica
1	Atosiban		
2	Nifedipino		
3	Atosiban		
4	Nifedipino		
5	Atosiban		
6	Nifedipino		
7	Atosiban		
8	Nifedipino		
9	Atosiban		
10	Atosiban		
11	Nifedipino		
12	Atosiban		
13	Nifedipino		
14	Atosiban		
15	Nifedipino		
16	Atosiban		
17	Nifedipino		
18	Nifedipino		
19	Atosiban		
20	Atosiban		
21	Nifedipino		
22	Nifedipino		
23	Atosiban		
24	Nifedipino		
25	Nifedipino		
26	Atosiban		
27	Atosiban		
28	Atosiban		
29	Atosiban		
30	Nifedipino		
31	Nifedipino		
32	Atosiban		
33	Nifedipino		
34	Atosiban		
35	Nifedipino		
36	Nifedipino		
37	Atosiban		
38	Atosiban		
39	Nifedipino		
40	Nifedipino		
41	Atosiban		



42	Atosiban		
43	Atosiban		
44	Nifedipino		
45	Nifedipino		
46	Nifedipino		
47	Atosiban		
48	Nifedipino		
49	Atosiban		
50	Nifedipino		
51	Atosiban		
52	Nifedipino		
53	Nifedipino		
54	Nifedipino		
55	Atosiban		
56	Atosiban		
57	Nifedipino		
58	Nifedipino		
59	Atosiban		
60	Nifedipino		
61	Atosiban		
62	Nifedipino		
63	Nifedipino		
64	Atosiban		
65	Atosiban		
66	Nifedipino		
67	Nifedipino		
68	Atosiban		
69	Nifedipino		
70	Nifedipino		
71	Atosiban		
72	Nifedipino		
73	Nifedipino		
74	Nifedipino		
75	Nifedipino		
76	Atosiban		
77	Atosiban		
78	Nifedipino		
79	Atosiban		
80	Nifedipino		
81	Atosiban		
82	Nifedipino		
83	Nifedipino		
84	Atosiban		
85	Nifedipino		
86	Atosiban		
87	Nifedipino		
88	Atosiban		
89	Nifedipino		



90	Nifedipino		
91	Atosiban		
92	Atosiban		
93	Atosiban		
94	Nifedipino		
95	Atosiban		
96	Atosiban		
97	Nifedipino		
98	Nifedipino		
99	Atosiban		
100	Nifedipino		
101	Nifedipino		
102	Atosiban		
103	Atosiban		
104	Atosiban		
105	Atosiban		
106	Nifedipino		
107	Nifedipino		
108	Atosiban		
109	Nifedipino		
110	Atosiban		
111	Atosiban		
112	Atosiban		
113	Nifedipino		
114	Nifedipino		
115	Nifedipino		
116	Atosiban		
117	Atosiban		
118	Atosiban		
119	Atosiban		
120	Nifedipino		
121	Nifedipino		
122	Atosiban		
123	Atosiban		
124	Atosiban		
125	Nifedipino		
126	Atosiban		
127	Nifedipino		
128	Atosiban		
129	Atosiban		
130	Nifedipino		



AUTORIZACIÓN PARA EL DEPÓSITO DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Por el presente documento, Yo ELCAZAR, RAFAEL MENDOZA,
identificado con DNI 02046580 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA,
informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

“EFFECTIVIDAD DEL NIFEDIFINO EN COMPARACION AL ATOSIBAN EN EL MANEJO DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2023”

para la obtención de Grado, Título Profesional o Segunda Especialidad.

Por medio del presente documento, afirmo y garantizo ser el legítimo, único y exclusivo titular de todos los derechos de propiedad intelectual sobre los documentos arriba mencionados, las obras, los contenidos, los productos y/o las creaciones en general (en adelante, los “Contenidos”) que serán incluidos en el repositorio institucional de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

También, doy seguridad de que los contenidos entregados se encuentran libres de toda contraseña, restricción o medida tecnológica de protección, con la finalidad de permitir que se puedan leer, descargar, reproducir, distribuir, imprimir, buscar y enlazar los textos completos, sin limitación alguna.

Autorizo a la Universidad Nacional del Altiplano de Puno a publicar los Contenidos en el Repositorio Institucional y, en consecuencia, en el Repositorio Nacional Digital de Ciencia, Tecnología e Innovación de Acceso Abierto, sobre la base de lo establecido en la Ley N° 30035, sus normas reglamentarias, modificatorias, sustitutorias y conexas, y de acuerdo con las políticas de acceso abierto que la Universidad aplique en relación con sus Repositorios Institucionales. Autorizo expresamente toda consulta y uso de los Contenidos, por parte de cualquier persona, por el tiempo de duración de los derechos patrimoniales de autor y derechos conexos, a título gratuito y a nivel mundial.

En consecuencia, la Universidad tendrá la posibilidad de divulgar y difundir los Contenidos, de manera total o parcial, sin limitación alguna y sin derecho a pago de contraprestación, remuneración ni regalía alguna a favor mío; en los medios, canales y plataformas que la Universidad y/o el Estado de la República del Perú determinen, a nivel mundial, sin restricción geográfica alguna y de manera indefinida, pudiendo crear y/o extraer los metadatos sobre los Contenidos, e incluir los Contenidos en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

Autorizo que los Contenidos sean puestos a disposición del público a través de la siguiente licencia:

Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Para ver una copia de esta licencia, visita: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

En señal de conformidad, suscribo el presente documento.

Puno 04 de DICIEMBRE del 2023


FIRMA (obligatoria)





DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD DE TESIS

Por el presente documento, Yo Eleazar, RAFAEL MENDOZA,
identificado con DNI 02046580 en mi condición de egresado de:

Escuela Profesional, Programa de Segunda Especialidad, Programa de Maestría o Doctorado

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

informo que he elaborado el/la Tesis o Trabajo de Investigación denominada:

"EFECTIVIDAD DEL NIFEDIPINO EN COMPARACION AL ATOSIBAN EN EL MANEJO
DE AMENAZA DE PARTO PREMATURO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL CARLOS MONGE MEDRANO EN EL 2024"

Es un tema original.

Declaro que el presente trabajo de tesis es elaborado por mi persona y **no existe plagio/copia** de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación (tesis, revista, texto, congreso, o similar) presentado por persona natural o jurídica alguna ante instituciones académicas, profesionales, de investigación o similares, en el país o en el extranjero.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo de investigación, por lo que no asumiré como tuyas las opiniones vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o Internet.

Asimismo, ratifico que soy plenamente consciente de todo el contenido de la tesis y asumo la responsabilidad de cualquier error u omisión en el documento, así como de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a las disposiciones legales vigentes y a las sanciones correspondientes de igual forma me someto a las sanciones establecidas en las Directivas y otras normas internas, así como las que me alcancen del Código Civil y Normas Legales conexas por el incumplimiento del presente compromiso

Puno 04 de DICIEMBRE del 2023


FIRMA (obligatoria)



Huella