



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA**

Ventajas de uso de tocolíticos para la prolongación del embarazo

Trabajo de Titulación para optar al título de Médico General

Autores:

Reyes Rosero, Daysi Ivonne
Villagómez Haro, Felipe Sebastián

Tutor:

Dr. Edison Santiago Huilca Álvarez

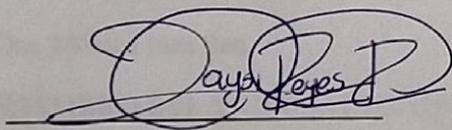
Riobamba, Ecuador. 2022

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Daysi Ivonne Reyes Rosero** y **Felipe Sebastián Villagómez Haro**, con cédula de ciudadanía **1722801881**; **0604180026** autores del trabajo de investigación titulado: **VENTAJAS DE USO DE TOCOLITICOS PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO**, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de nuestra exclusiva responsabilidad.

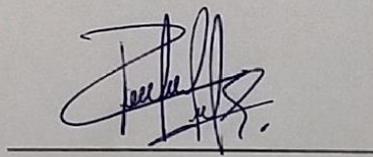
Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de los autores de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 13 de enero de 2023



Daysi Ivonne Reyes Rosero

C.I: 172280188-1

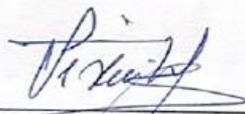


Felipe Sebastián Villagómez Haro

C.I: 060418002-6

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR

Yo, **Edison Santiago Huilca Álvarez**, con C.I. 1500494925, catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: **“Ventajas de uso de tocolíticos para la prolongación del embarazo”**, presentado por los estudiantes **Daysi Ivonne Reyes Rosero y Felipe Sebastián Villagómez Haro**, por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.



Dr. Edison Santiago Huilca Álvarez

TUTOR

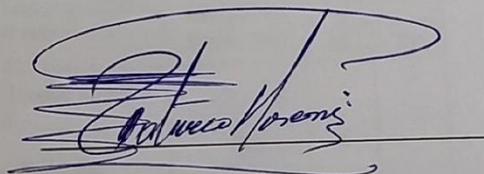
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **VENTAJAS DE USO DE TOCOLITICOS PARA LA PROLONGACIÓN DEL EMBARAZO** por **Daysi Ivonne Reyes Rosero y Felipe Sebastián Villagómez Haro**, con cédula de identidad número **1722801881; 0604180026**, bajo la tutoría de **Dr. Edison Santiago Huilca Álvarez**; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de sus autores; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 13 de enero de 2023.

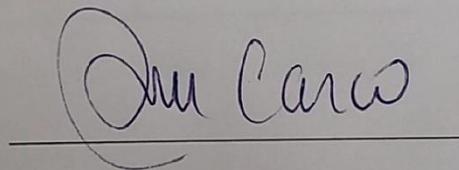
Dr. Patricio Vásconez Andrade

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



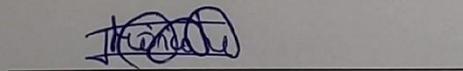
Dra. Cecilia Casco Manzano.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Mónica Inca Rea.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 20 de diciembre del 2022
Oficio N° 101-2022-2S-URKUND-CID-2022

Dr. Patricio Vásconez Andrade
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Edison Santiago Huilca Álvarez**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 1898-D-FCS-TELETRABAJO-2020, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	D- 153304291	Ventajas de uso de tocolíticos para la prolongación del embarazo	Daysi Ivonne Reyes Rosero Felipe Sebastián Villagómez Haro	10	x	

Atentamente,

CARLOS
GAFAS
GONZALEZ

Firmado digitalmente por
CARLOS GAFAS GONZALEZ
Fecha: 2022.12.20 12:21:05
20100

Dr. Carlos Gafas González
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedicó principalmente a Dios nuestro Padre, quien me guio e iluminó para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados. A mis padres Alfonso Villagómez y Nelly Haro quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cristalizar hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía, gracias por luchar junto a mí a lo largo de este arduo caminar, me han demostrado que todo esfuerzo tiene su recompensa

A mis hermanos Carlos Alfonso y Diego David por su cariño y apoyo incondicional, por cada uno de sus consejos, por estar conmigo en todo momento gracias. A toda mi familia porque con sus oraciones, consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

A Anabeth Silva una personita muy importante en mi vida, quien ha desempeñado un rol importante a lo largo de estos años de estudio, demostrándome su cariño, paciencia y siendo un pilar en momentos de adversidad.

-Felipe Sebastián Villagómez Haro

La presente tesis está dedicada a Dios, el cual ha sido el forjador de mi camino y me dio la oportunidad de estudiar la carrera de mis sueños.

A mis ángeles del cielo que desde el primer día que empezó mi carrera he recibido bendiciones y me han acompañado en todo momento.

A mi familia en especial a mis padres Augusto Reyes y Marcela Rosero por todo el esfuerzo, apoyo y confianza que me dieron, por inculcarme desde pequeña buenos principios y valores para ser una buena profesional.

A mis hermanos Danes Reyes y Jeily Reyes quienes fueron mi motivación y fueron mi mayor ejemplo para seguir adelante, han estado día a día con su apoyo y cariño, me han impulsado a seguir adelante. Mis logros son los suyos

-Daysi Ivonne Reyes Rosero

AGRADECIMIENTO

En el presente trabajo agradecemos a Dios por ser nuestra guía y acompañarnos en el transcurso de nuestra vida, brindándonos paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

A nuestros padres por ser nuestro pilar fundamental y habernos apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

Agradezco a los todos docentes que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional en la Universidad Nacional de Chimborazo

Agradecemos a la Dra. Cecilia Casco, Dra. Mónica Inca y al Dr. Patricio Vásconez quienes, con su experiencia, conocimiento y motivación nos orientaron en la investigación.

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA.....	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR.....	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	
CERTIFICADO URKUND.....	
DEDICATORIA.....	
AGRADECIMIENTO.....	
ÍNDICE DE TABLAS.....	
ÍNDICE DE FIGURAS.....	
RESUMEN.....	
ABSTRACT.....	
CAPÍTULO I.....	15
1. MARCO REFERENCIAL.....	15
2.1. Introducción.....	15
2.2. Planteamiento del Problema.....	16
2.3. Formulación del problema.....	17
2.4. Justificación.....	17
2.5. Objetivos.....	18
CAPÍTULO II.....	19
2. MARCO TEÓRICO.....	19
2.6. Antecedentes.....	19
2.7. Edad Gestacional.....	20
2.8. Amenaza de parto prematuro.....	20
2.9. Clasificación de prematuridad.....	21
2.10. Etiología de parto pretérmino.....	22
2.11. Factores de riesgo en parto pretérmino.....	23

2.12.	Clínica de parto pretérmino.....	23
2.13.	Etiopatogenia de parto pretérmino	24
2.14.	Diagnóstico de parto pretérmino	24
2.15.	Trabajo de parto pretérmino.....	25
2.16.	Manejo de parto pretérmino	25
2.17.	Definición de Tocolíticos	26
2.18.	Función de los Tocolíticos	26
2.19.	Tipos de Tocolíticos	26
2.20.	Uso y eficacia de los tocolíticos en amenaza de parto prematuro.....	27
2.21.	Efectos adversos de los tocolíticos en embarazo prematuro	27
2.22.	Contraindicaciones de los Tocolíticos.....	28
2.23.	Definición de prolongación del embarazo	29
2.24.	Tocolíticos y prolongación del embarazo	29
CAPÍTULO III		31
3.	METODOLOGÍA.....	31
3.1.	Tipo y diseño de investigación:.....	31
3.2.	Técnicas de recolección de Datos	32
3.3.	Criterios de Inclusión	32
3.4.	Criterios de Exclusión	32
3.5.	Población de estudio.....	33
3.6.	Estrategia de búsqueda	33
3.7.	Métodos de análisis, y procesamiento de datos.....	34
3.8.	Métodos y criterios de selección y extracción de datos	35
CAPÍTULO IV		36
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO V		40
5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	40

5.1. Conclusiones	40
5.2. Recomendaciones.....	41
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXOS	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Estrategia de búsqueda	33
--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Dagrama de flujo	35
---	----

RESUMEN

Al hablar de amenaza de parto prematuro, se lo plantea como la presencia de contracciones con un ritmo de 4 cada 20 minutos o de 8 en 60 minutos dentro del rango de las 28 y 36,6 semanas de gestación. El objetivo del estudio fue determinar las ventajas del uso de tocolíticos en la prolongación del embarazo. La revisión bibliográfica corresponde a un tipo de investigación descriptivo, documental y de corte transversal. Se trabajó con 30 evidencias científicas incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis desde el año 2017 hasta el presente año. Mediante la sistematización de la información bibliográfica se identificaron a nivel mundial que la nifedipina tuvo una prolongación del embarazo en un 90%, los estudios consideran que es el fármaco de elección por la eficacia y por su seguridad que actúa como uteroinhibidor, su periodo de prolongación del parto es de 48 horas a 7 días. Seguido del Atosiban ya que tiene la misma tolerancia y seguridad para administrarlo, no se considera el sulfato de magnesio un medicamento de elección debido a que presenta efectos adversos como náuseas, temblores, vómitos, hipotensión, taquicardia, cefalea. El agente tocolítico de primera elección sigue siendo un tema de debate y varía considerablemente en todas las partes del mundo; existen varios tipos de agentes tocolíticos, de los cuales según las evidencias científicas los más utilizados a nivel mundial son Atosiban, nifedipina, sulfato de magnesio e Indometacina; además a nivel nacional, en Ecuador los más utilizados son sulfato de magnesio, nifedipina y progesterona. Se concluyó que fármaco de elección en un 90% es la nifedipina por tiempo de prolongación del embarazo y por el riesgo menos efectos adversos, además los autores mencionan en que no se debe descartar la idea de una terapia combinada de nifedipina/Indometacina ya que se ha comprobado que tiene mayor eficacia a diferencia de una monoterapia. El sulfato de magnesio quedaría como tocolítico de reemplazo en caso de que no se disponga de agentes tocolíticos de mayor seguridad y tolerancia por sus múltiples efectos adversos.

Palabras Clave: parto pretérmino, tocolíticos, uteroinhibidores, prolongación del embarazo.

ABSTRACT

When analyzing the threat of premature birth, it is described as the presence of contractions at a rate of 4 every 20 minutes or 8 in 60 minutes within the range of 28 and 36.6 weeks of gestation. The aim of the study was to determine the advantages of the use of tocolytics in the prolongation of pregnancy. The bibliographic review utilizes a type of descriptive, documentary and cross-sectional research. We worked with 30 scientific evidences including systematic reviews and meta-analysis from 2017 up until this year. By systematizing the bibliographic information, it was identified worldwide that nifedipine had a 90% prolongation of pregnancy. Studies consider that it is the preferred drug due to its efficacy and for its safety; it acts as a uterine inhibitor. Its period of prolongation of childbirth is 48 hours to 7 days. Followed by Atosiban since it has the same tolerance and safety to administer it, magnesium sulfate is not considered a medicine of choice because it has adverse effects such as nausea, tremors, vomiting, hypotension, tachycardia, headache. The first-choice tocolytic agent continues to be a topic of debate and varies considerably in all parts of the world; there are several types of tocolytic agents, of which, according to scientific evidence, the most used worldwide are Atosiban, nifedipine, magnesium sulfate and Indomethacin; in addition, at the national level, in Ecuador the most used are magnesium sulfate. It is concluded that 90% of the drug of choice is nifedipine due to the longevity of pregnancy and the risk of less adverse effects, in addition the authors mention that the idea of combining nifedipine/Indomethacin as a form of therapy should not be ruled out since it has been proven to have greater efficacy unlike monotherapy. Magnesium sulfate would be a replacement for tocolytic if tocolytic agents of greater safety and tolerance for its multiple adverse effects are not available.

Keywords: preterm labor, tocolytics, uteroinhibitors, prolongation of pregnancy.



Escaneado electrónicamente por:
MARITZA DE LOURDES
CHAVEZ AGUAGALLO

Reviewed by:

Mgs. Maritza Chávez Aguagallo

ENGLISH PROFESSOR

c.c. 0602232324

CAPÍTULO I

1. MARCO REFERENCIAL

2.1. Introducción

El parto prematuro hace referencia al nacimiento que ocurre entre la 28.0 y las 36 semanas de gestación (Ministerio de Salud Pública, 2015); acorde a los partos prematuros, el 70-80% se considera partos espontáneos, el cual es resultado del trabajo de parto prematuro; seguido con un 40-50% causados por ruptura prematura de membranas antes del trabajo de parto, con un 20-30% en casos raros es causado por la insuficiencia cervical, que puede llegar a un parto prematuro espontáneo y por último de 20-30% es el resultado de problemas maternos o fetales que ponen en riesgo la vida de la madre o el feto; por ejemplo pre eclampsia, placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta, restricción del crecimiento fetal, gestación múltiple. (Julián N. Robinson, 2022).

A nivel mundial, la incidencia de prematuridad es de aproximadamente el 10%; nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros cada año. (OMS, 2018).

De estos nacimientos prematuros se estima que 85% se produjo entre la semana de gestación 32 y 36; seguido del 10% entre la semana 28 y menos de las 32 semanas de gestación, por último, el 5% sucedió antes de las 28 semanas.

En América latina se estima que nacen 135 000 niños por parto prematuro; el 13,6% corresponde a nacimientos prematuros (Matos-Alviso L.J, 2020).

En Estados Unidos, nacen alrededor de 550 000 bebés prematuros cada año; aproximadamente el 10% de todos los nacidos vivos nacen antes de la semana 37 y el 3% nacen antes de la semana 34 (George T. Mandy, 2022)

Según los datos obtenidos en la Organización Panamericana de Salud (OPS), Ecuador tiene alrededor de 16 millones de habitantes; cada año el número de nacidos vivos es de 30 000 y es uno de los 11 países con menor tasa de nacimientos prematuros (5,1%). (Ministerio de Salud Pública, 2015).

La identificación de los factores de riesgo tanto modificables como no modificables abarca la historia previa de obstetricia y ginecología; datos demográficos maternos, además del estado nutricional/actividad física y las características actuales de la madre/embarazo; deben ser estudiados antes de la concepción y al principio del embarazo, esto conducirá a guiar mediante intervenciones que ayuden a prevenir esta complicación. (Julián N. Robinson, 2022)

Los fármacos uteroinhibidores también llamados tocolíticos son sustancias que inhiben las contracciones del miometrio; el objetivo del uso de estos medicamentos es retrasar el nacimiento. (María Eréndira Ortiz Ruiz, 2010)

El trabajo de parto prematuro, como consecuencia conducirá a un parto prematuro.

Se considera una causa importante de morbilidad y mortalidad en los lactantes. La administración de fármacos tocolíticos reduce la fuerza y las contracciones uterinas. La tocolisis puede permitir la prolongación del embarazo ya sea a corto plazo; con el propósito de ofrecer más tiempo para una maduración pulmonar y neuro protección. (Hyagriv N. Simhan, 2022)

Existe evidencia científica donde consideran el uso de tocolíticos en mujeres donde el retraso en el parto va a beneficiar al neonato; la elección del tratamiento tocolíticos se basa en la eficacia, efectos adversos farmacológicos y riesgos materno-fetales; para ello es importante estudiar la eficacia del tratamiento tocolítico en una determinada población. El proyecto de investigación tiene como objetivo determinar las ventajas del uso de tocolíticos en la prolongación del embarazo.

2.2. Planteamiento del Problema

El parto pretérmino es un gran inconveniente de salud a escala mundial, con impacto directo en la morbilidad y mortalidad perinatal; por lo que actualmente el tratamiento con tocolíticos ha devenido un dilema. La inhibición farmacológica del parto pretérmino ha mostrado sus beneficios en la prolongación del momento del parto, y además facilita la administración de corticosteroides, con ventajas comprobadas, sin embargo, en distintos estudios con control también se han manifestado los riesgos respecto al número de reacciones adversas, que pueden poner en riesgo a la madre y el feto.

Cada año nacen 15 millones de niños prematuros a nivel mundial, de los cuales aproximadamente por cada año un millón de ellos mueren debido a esta patología. Actualmente uno de los problemas de salud pública más importantes es la prematuridad, siendo esta, la primera causa de mortalidad entre los niños menores de cinco años. Hoy en día los nacimientos prematuros tienden a ser más frecuentes y sus causas involucran principalmente la salud materna sin hacer de menos factores sociales ambientales, públicos, económicos, políticos, entre otros. La prematuridad es un tema complejo cuyo tratamiento afecta en la fisiología del prematuro debido a la inmadurez propia de sus órganos, esto conlleva a que el paciente presente trastornos y ciertas alteraciones que pueden tener un daño y repercusión permanente o en términos más comunes una discapacidad.

En base a lo señalado, mientras no se encuentren los métodos eficaces para prevenir el parto pretérmino, debido a que su origen no es determinado a una causa en específico es decir es de origen multifactorial, la inhibición farmacológica seguirá siendo un tratamiento cuyo objetivo principal será el retraso del nacimiento ganando tiempo para administrar maduración pulmonar y neuro protección; con el propósito de disminuir el síndrome de dificultad respiratoria y parálisis cerebral. (Routi, 2020).

2.3. Formulación del problema

¿Qué eficacia y seguridad tienen los tocolíticos en la prolongación del embarazo en mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro?

2.4. Justificación

Ante la presencia de riesgo de amenaza de parto prematuro que como consecuencias puede desencadenar problemas materno- fetales llevándonos incluso a la muerte del feto, la realización de este proyecto de investigación tiene como finalidad realizar una revisión bibliográfica acerca de las ventajas del uso de tocolíticos en la prolongación del embarazo, de acuerdo con la última evidencia científica disponible, debido a que el uso de estos medicamentos seguirá siendo una terapéutica que nos permitirá mejorar la condición de la evolución neonatal; además de investigar el tiempo en que los tocolíticos inhiben las contracciones uterinas e identificar los factores de riesgo que ocasionan esta patología, y establecer los posibles efectos adversos.

La presente investigación surge de la necesidad de establecer las ventajas del uso de tocolíticos para la prolongación del embarazo.

El estudio de investigación a desarrollar busca proporcionar información que permita mejorar el manejo del parto prematuro, para de esta manera dar garantías a la adecuada evolución del neonato, así como determinar las formas de prevención de dicha patología.

En cuando al desarrollo de la investigación es posible, debido al tiempo razonable que se dispone para realizar una investigación exhaustiva. Se espera que los resultados obtenidos puedan ser utilizados como material de investigación, de igual forma servirá para proponer una política de gestión institucional frente a esta problemática, para lo cual se mantendrá un documento impreso con los resultados en el archivo de la Universidad Nacional de Chimborazo.

2.5. Objetivos

1.2.1. Objetivo General

- Realizar una revisión bibliográfica acerca de las ventajas del uso de tocolíticos en la prolongación del embarazo, de acuerdo con la última evidencia científica disponible.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Definir la eficacia del uso de agentes tocolíticos en las pacientes con amenaza de parto prematuro.
- Establecer el tiempo de prolongación del embarazo con el uso de los uteroinhibidores.
- Describir los efectos adversos que producen la administración de los tocolíticos en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.6. Antecedentes

Inicialmente, se presenta el estudio realizado por Quiróz (2018), en Nicaragua, el cual tuvo como objetivo describir el uso de Nifedipina vía oral, en mujeres ingresadas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino en el Hospital Primario Bello Amanecer, se enfocó como una investigación descriptiva, de corte trasversal con enfoque cuantitativo, se trabajó con una muestra de 75 pacientes con embarazos mayores de 22 semanas menores de 37 semanas que fueron ingresadas al servicio de Maternidad, con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. En los resultados obtenidos, se observa que, con respecto a la evolución de la Tocólisis en las pacientes con amenaza de parto pretérmino hubo remisión del cuadro en un 89.3%, por lo que el autor concluye que, en la mayoría de las pacientes la evolución de la Tocólisis fue satisfactoria.

De igual forma, resulta oportuno destacar la investigación publicada por Zamorano (2020) en Puebla, México, con el objetivo de comparar la eficacia tocolítica de la nifedipina vs atosiban en parto prematuro en pacientes del Hospital General de Zona Número 20 la Margarita, siendo un estudio prospectivo, descriptivo, analítico trasversal y aleatorio, que tuvo como conclusión que, la eficacia tocolítica de atosiban y de nifedipina es la misma para la remisión del parto pretérmino, sin embargo en cuanto a los días de útero inhibición el autor señala que existe una significancia estadística, tomando en cuenta que el uso de atosiban demuestra una remisión de 1-3 días en las 18 pacientes a las que se administró, mientras que con nifedipina solo en 8 pacientes de las 21 remitió en el mismo periodo de tiempo.

De igual forma Cordovilla y Lucas (2021), investigaron en Guayaquil, Ecuador, persiguiendo el objetivo de determinar el grado de aplicación y eficacia que tiene el nifedipina como agente tocolítico en las pacientes con amenaza parto pretérmino, la misma se desarrolló como un estudio descriptivo, retrospectivo de corte trasversal que trabajo con 150 pacientes, con sus resultados demostraron que, el 80% de las pacientes que recibieron tocolisis no presentaron complicaciones luego de la aplicación, por lo que se permiten llegar a la conclusión de que, el uso de nifedipina como agente tocolítico es seguro en la embarazada, porque está asociado a una menor presentación de efectos adversos y favorece una prolongación del embarazo.

Finalmente, Tixi y Ortiz (2022), en su tesis realizada en Ecuador, con la finalidad de determinar la Efectividad del nifedipina como agente inhibidor de las contracciones uterinas, el mismo fue realizado en el Hospital José María Velasco Ibarra en la ciudad del Tena, durante el periodo 2021 - 2022; orientado como un estudio descriptivo e inferencial,

demostrando que, el medicamento nifedipina tuvo una tasa de efectividad del 75%, por lo que presentan como conclusión que el nifedipina es altamente efectivo en mujeres con amenaza de parto pretérmino siendo el inicio de las contracciones uterinas de diferente etiología.

Todo lo anterior, deja claro que, los agentes tocolíticos representan una variedad de fármacos que promueven la inhibición de las contracciones uterinas, incluso pueden lograr su detención buscando prolongar el embarazo, por el bien del feto y la madre, las Investigaciones descritas anteriormente, demuestran que existen diversos medicamentos que han mostrado resultados favorables en casos de embarazos pretérmino, por lo que sirven de sustento teórico para la actual investigación.

2.7. Edad Gestacional

Son diversos los autores que han tratado de establecer y definir la edad gestacional y los parámetros de crecimiento que pueden permitir la identificación de algún riesgo de patología neonatal. En consecuencia, tal como señala Zamorano (2020), la edad gestacional comprende el número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y la posible fecha del parto.

En este sentido, tal como señala la Organización Mundial de la Salud (2018), la edad gestacional se puede calcular como la diferencia entre 14 días antes de la fecha de concepción y el día del parto, por lo tanto, no se refiere a la edad embriológica real del feto, pero es el valor estándar universal entre los obstetras y los neonatólogos que permite el poder evaluar la maduración fetal.

Finalmente, como indica (Contreras, 2021), se pueden presentar dificultades para el buen cálculo de la edad gestacional, como el desconocimiento de la fecha última menstruación, irregularidad en ciclos menstruales, entre otros. Además, menciona que se puede considerar que un recién nacido prematuro tiene un peso entre 500g y menos de 2.500g; sin embargo, de acuerdo con la literatura y la práctica clínica el peso no es un factor predisponente ya que se evidencian recién nacidos a término que pesan menos de 2.500g, a eso se refiere como bajo peso al nacimiento.

2.8. Amenaza de parto prematuro

Al hablar de amenaza de parto prematuro, hacemos referencia específicamente a la actividad uterina en forma de contracciones con intensidad y frecuencia progresiva las mismas que permiten las modificaciones cervicales, es decir la dilatación del cérvix antes de las 37 semanas de gestación, estadísticamente en el mundo nacen alrededor de 15 millones

de recién nacidos prematuros y el 1.1 millones de niños mueren debido a complicaciones en el trabajo de parto (Álvarez y Pérez, 2017).

De igual forma, se plantea como la presencia de contracciones con un ritmo de 4 cada 20 minutos o de 8 en 60 minutos dentro del rango de las 28 y 36 semanas de gestación (Zamorano G. , 2020). Por lo tanto, se puede asociar a diversas circunstancias como la modificación progresiva del cérvix y dilatación cervical \geq a 2 cm y borramiento \geq 80%, es decir que, la prevalencia del parto pretérmino es del 7-10%, supone un 65% de muertes perinatales y la principal causa de morbilidad neonatal, de igual forma, alrededor del 80% de las consultas por APP no culminan obligatoriamente en un parto prematuro, por lo que estas amenazas son señales que deben ser atendidas de forma oportuna para lograr que lleguen a término.

2.9. Clasificación de prematuridad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (2018), Define Recién Nacido Prematuro (RNP) el niño que es “nacido vivo antes de que hayan cumplido 37 semanas de gestación”, siendo considerados también como nacimientos de alto riesgo y requieren de una atención especializada, el mismo Organismo menciona que los nacimientos prematuros estimados cada año a nivel mundial son de 15 millones, cabe señalar que es un factor principal de la morbimortalidad en menores de cinco años reportados en el año 2015 aproximadamente un millón de muertes.

En cuanto a la clasificación existen diferencias, al respecto (Ministerios de Salud Pública, 2015) describe que los partos prematuros se clasifican según la semana gestacional en la que nace el bebé:

- **Prematuro tardío:** nacidos entre las 34 y 36 semanas 6 días. Representa el 84 % del total de nacimientos prematuros o 12.5 millones.
- **Prematuros moderados:** son aquellos que se encuentran entre las 32 y 33 semanas 6 días
- **Muy prematuros:** nacidos entre las 28 y 31 semanas 6 días. Ocurre en un 15% de los casos.
- **Prematuros Extremos:** nacidos antes o en la 27 semana 6 días. Ocurre en un 5% de los casos.

Además, mencionan que el recién nacido prematuro tardío, no es tan saludable como pensaban antes; debido a que su mortalidad es más alta en comparación a los recién nacidos a término y tiene mayor riesgo de presentar varias complicaciones. (Ministerios de Salud Pública, 2015)

De igual forma, la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA2, 2016) para el cuidado y atención de la mujer durante el embarazo, trabajo de parto y puerperio, así como del recién nacido, menciona que la clasificación del recién nacido es considerada de acuerdo con la edad gestacional de la siguiente manera:

- Recién nacido pretérmino: es aquel cuya gestación haya transcurrido desde la semana 22 hasta las 36 semanas 6 días.
- Recién nacido inmaduro: definida como aquel cuya gestación de 22 semanas a menos de 28 semanas, o que el peso corresponda a 501 a 1,000g.

2.10. Etiología de parto pretérmino

Es fundamental señalar que, el parto pretérmino se divide en dos grandes grupos, el parto pretérmino idiopático, que corresponde aproximadamente a los dos tercios de Parto pretérmino en total y de estos alrededor del 15% presentan partos pretérmino previos, eso implica que el 85% de los casos no presentan causa determinante aunque es común la sobre distensión uterina, infecciones maternas, estrés, isquemia uterina, enfermedades cervicales; el otro grupo es el parto pretérmino iatrogénico que se produce por indicación médica cuando se presenta riesgo para la madre y/o el feto, las causas son principalmente: Preeclampsia, Restricción de crecimiento intrauterino con alteración al estudio ecográfico Doppler, Colestasis Intrahepática, Rotura prematura de membrana, Desprendimiento de placenta, etc. (Lattari, 2021)

De acuerdo con recientes estudios, describen Quirós et al. (2015), que la mayoría de los partos pretérmino idiopática y por RPM se desencadenan por cuatro procesos:

- a. Activación del eje hipotálamo-pituitaria adrenal materno o fetal.
- b. Inflamación decidual y amniocoriónica.
- c. Hemorragia decidual.
- d. Distensión uterina patológica: embarazos múltiples y polihidramnios.

De ahí que, estos procesos se generan de forma simultánea; sin embargo, tienen características bioquímicas únicas. Finalmente, como señala Romero (2009), considera entre las principales causas del parto pretérmino las siguientes:

1. Infección intrauterina
2. Isquemia uteroplacentaria
3. Distensión uterina excesiva
4. Enfermedad cervical
5. Reacción anormal del aloinjerto
6. Fenómenos alérgicos:
7. Trastorno endocrino

2.11. Factores de riesgo en parto pretérmino

El parto pretérmino se puede distinguir por diversas variables socioculturales, biológicas, antecedentes obstétricos y complicaciones del embarazo actual, el estado del parto o feto de la madre, así como factores demográficos, entre ellos: edad materna (para mujeres menores de 15 años y mayores de 35 años), se deben investigar antecedentes de parto prematuro previo. los factores del estilo de vida, como el nivel socioeconómico bajo, el abuso en el consumo de cigarrillo, el consumo excesivo de alcohol, el uso de drogas, la desnutrición crónica y la falta de atención prenatal. (Huertas, 2018)

Al respecto del tabaquismo, Donozo y Oyarzun (2012), explican que, el hábito de fumar de las embarazadas está altamente asociado al PP, ya que las gestantes fumadoras “desarrollan la producción de trombina, estimulando la producción de enzimas que fraccionan las proteasas, las cuales maduran el cuello uterino produciendo la rotura prematura de membranas, y estimulando las contracciones uterinas que desencadena el PP” (p. 109). De ahí la importancia de evitar este tipo de hábitos durante el proceso de gestación.

En este mismo sentido, destacan Doret et al. (2019), que el antecedente de Infección del tracto urinario (ITU) asociado a cervicovaginitis presenta un 40.84% de terminar en parto pretérmino, en consecuencia, estas patologías son verdaderos problemas de salud pública que se deben diagnosticar y tratar urgentemente, ya que una de cada dos mujeres embarazadas tiende a desarrollar dichas infecciones.

De igual forma, destaca (Contreras, 2021) la multiparidad en los antecedentes Gineco-Obstétrico constituye un factor importante de riesgo en la presentación del parto pretérmino teniendo un alto porcentaje, con relación a la primigesta, debido a los antecedentes de abortos y partos prematuros, por lo tanto, resulta fundamental que las madres acudan a los controles prenatales de manera eficiente y oportuna, para prevenir esta patología.

Finalmente, indica Owen (2001), que las mujeres que han tenido un parto prematuro previo, tienden a presentar una longitud del cérvix menor a 2.5 cm desde las 16 a 24 semanas de gestación, lo cual es un predictor positivo para un parto prematuro subsiguiente que puede ocurrir antes de las 35 semanas, en consecuencia, la longitud del cuello uterino va a permitir pronosticar el parto prematuro en mujeres que tienen un alto riesgo, para ello se puede realizar una cervicometría.

2.12. Clínica de parto pretérmino

Cabe mencionar que las manifestaciones clínicas de la amenaza de parto prematuro son muy inespecíficas, por lo que la presencia de algún síntoma o signo no es un hallazgo que precise un diagnóstico determinante y absoluto, lo cual nos demuestra cuán fundamental es el correcto llenado de la historia clínica, examinar y hacer un buen examen físico.

Al respecto indica Huerta (2018), que las contracciones uterinas que se presentan ante una amenaza de parto pretérmino presentan un patrón particular, las mismas que tienen una frecuencia de 1 a cada 10 minutos y también de 25 a 30 segundos de duración, pero que esta conducta mantiene un tiempo previsto de 60 minutos debido a que esto nos va a permitir diferenciarlo de las que se presentan de forma esporádica. (p. 5)

En consecuencia, se debe asociar los datos obtenidos en el examen físico con la historia, y lograr identificar si existen cambios cervicales importantes o si se evidencia flujo vaginal acuoso sin mal olor pudiendo anunciar desprendimiento de membranas.

2.13. Etiopatogenia de parto pretérmino

Al respecto, el trabajo de parto pretérmino ocurre cuando las contracciones uterinas regulares hay cambios graduales en el cuello uterino, que se manifiestan de forma sucesiva en la edad gestacional de 22 a 36 semanas. (Huertas, 2018).

En este sentido, tal como describe Doret et al. (2019), El parto pretérmino puede tener un origen multifactorial, pero sus posibles causas se han seleccionado en tres grandes grupos: “a. Iatrogénico: por indicación médica se finaliza el embarazo antes del término, b. Secundario a Rotura Prematura de Membranas (RPM) y c. Idiopático: sin causa aparente o conocida” (p. 16).

Asimismo, estudios recientes han encontrado que la mayoría de los partos prematuros secundarios a causas idiopáticas y ruptura prematura de membranas están asociados a cuatro procesos: “(a) activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal materno o fetal. b) inflamación de la decidua y corion amniótico. c) Sangrado decidual. d) agrandamiento patológico del útero: embarazo múltiple y polihidramnios. (Doret et al., 2019, p. 17). Dichos procesos ocurren de manera simultánea, activándose bioquímicamente, en consecuencia, Las contracciones uterinas comienzan con cambios en el cuello uterino, con o sin ruptura prematura de membranas, lo que eventualmente conduce a un trabajo de parto prematuro. (Doret, Kayem, & Sentilhes, 2019)

2.14. Diagnóstico de parto pretérmino

Es necesario destacar que, para realizar el diagnóstico del parto prematuro es de vital importancia corroborar la aparición de los siguientes parámetros, entre las 28 y 36 semanas de embarazo, indistintamente como se encuentre la integridad de la membrana.

-Contracciones uterinas: se considera un trabajo de parto prematuro en aquellas mujeres con síntomas de útero hiperactivo con al menos cuatro contracciones en 20 -30 minutos o a su vez ocho contracciones en 60 minutos. (Routi, 2020), que puede manifestarse

como contracciones uterinas dolorosas o sin dolor, tensión pélvica, lumbalgia, sangrado vaginal, etc.

-Modificación cervical: La dilatación cervical > 2 cm y/o el borramiento cervical > 80 % se asocian con parto prematuro. La exploración clínica del cérvix es subjetiva e inexacta, por lo cual tiene una reproducibilidad limitada entre los examinadores. (Revision Cochrane , 2014)

Debido a lo anterior, se debe resaltar que, la amenaza de parto pretérmino se evidencia con la presencia de contracciones uterinas regulares asociadas a modificaciones cervicales, que ocurren después de la 28 y antes de las 36 semanas de gestación, independientemente del peso al nacer, y es de causa multifactorial.

En este mismo sentido, investigaciones han demostrado que la cervicometría actúa como factor predictivo de amenaza de parto pretérmino, Cáceres y Guaypacha (2020), señalan que, es una valoración ecográfica del cérvix, que se realiza por vía vaginal, de ahí que permite la visualización del cérvix, identificar la dilatación del orificio cervical interno, y las estructuras cervicales por la cercanía del transductor a estas estructuras, adicionalmente, dicho estudio puede ser de gran ayuda por presentar bajo costo y de mayor accesibilidad.

2.15. Trabajo de parto pretérmino

Es conocido el trabajo de parto pretérmino, como aquel que se produce entre las 22 y las 36 semanas 6 días después de la fecha de última menstruación. (Revision Cochrane , 2014). Por lo que se puede asegurar que, el parto pretérmino es la vía final común de una serie de procesos fisiopatológicos diferentes, por lo que constituye un síndrome. El parto pretérmino espontáneo representa las dos terceras partes del parto pretérmino. Sus medidas de prevención pueden ser primaria o secundaria, es decir actualmente se centra en el pronóstico, para ello se utiliza la calculadora de riesgo combinado con historia clínica, longitud cervical y fibronectina fetal. (Huertas, 2018).

2.16. Manejo de parto pretérmino

Ha sido identificado un grupo de medicamentos llamados tocolíticos o fármacos depresores uterinos porque alargan el parto, el tiempo varía desde 2 a 7 días el periodo de ventana se considera como tiempo suficiente para que el personal médico pueda realizar maduración pulmonar fetal. (Tixi y Ortiz, 2022).

Se establece claramente que el uso de un útero inhibidor tiene como objetivo prolongar el trabajo de parto hasta 7 días y puede tener un efecto positivo en la reducción de

la morbilidad y mortalidad neonatal al reducir los partos prematuros; además de todas las condiciones agudas asociadas, posiblemente causadas por este producto, que puede llegar a un tratamiento a largo plazo en la unidad de cuidados intensivos neonatales. (Revision Cochrane , 2014).

2.17. Definición de Tocolíticos

Es necesario definir qué, los tocolíticos son un grupo de fármacos usados en intervención secundaria para tratar la Amenaza de Parto Pretérmino (APP) actúan inhibiendo las contracciones uterinas y se utilizan con mujeres en condiciones de APP (Huertas, 2018). Los tocolíticos ayudan a retrasar el trabajo de parto, sin embargo, no reduce el riesgo de terminar en parto pretérmino. Los mismos retrasan el parto por lo menos 48 horas permitiendo que los corticoides y el sulfato de magnesio sean administrados, y a la vez que las gestantes puedan ser derivadas a un tercer nivel con disponibilidad de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

2.18. Función de los Tocolíticos

En este mismo orden, los tocolíticos, son un grupo de fármacos empleados para inhibir las contracciones uterinas, puede utilizarse durante el embarazo para prevenir el parto prematuro o también se emplean para corregir la hipertensión o la hiperdinamia, producida por el exceso de las contracciones uterinas durante el parto son un grupo de fármacos empleados para inhibir las contracciones uterinas durante el parto. El uso de agentes tocolíticos; se relaciona con una prolongación hasta 7 días de embarazo sin efecto apreciable al reducir el número de nacimientos prematuros. (Chavarry et al. 2019).

La evidencia reciente sustenta la conclusión de que el tratamiento de ataque con tocolíticos en las contracciones uterinas asociadas a trabajo de parto pretérmino puede prolongar la gestación; y que el tratamiento continuo o de mantenimiento con tocolíticos tiene poco o ningún valor, además de no brindar beneficios para la prolongación del embarazo o del peso al nacer. Antes de su uso se debe destacar eventuales contraindicaciones medicas u obstétricas, principalmente cardiovascular (Zamorano G. , 2020).

2.19. Tipos de Tocolíticos

Se han reportado numerosos agentes tocolíticos como parte terapéutica, La elección dependerá de los riesgos para la madre y el feto, los efectos secundarios y la eficacia de cada fármaco. (Routi, 2020).

Según (Routi, 2020) menciona que los agentes tocolíticos se clasifican de la siguiente manera:

- **Bloqueadores de los canales de calcio:** nifedipina y la nicardipina

- **Agonistas de los receptores betaadrenérgicos:** también llamados beta miméticos se incluyen ritodrina y terbutalina entre las más utilizadas; además también se consideran isoxuprina, hexoprenalina, fenoterol, orciprenalina y salbutamol
- **Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas:** son conocidos como inhibidores de la ciclooxigenasa, la mayoría son antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los más comunes son la indometacina y otros que rara vez se usan como el ketorolaco, ibuprofeno, sulindaco y nimesulida. (Routi, 2020)
- **Antagonistas de los receptores de oxitocina:** El atosiban es el que está comercialmente disponible y se encuentra aprobado por las agencias de la Unión Europea.
- **Donantes de óxido nítrico:** se cuenta con la nitroglicerina o trinitrato de glicerilo
- **Sulfato de magnesio**

2.20. Uso y eficacia de los tocolíticos en amenaza de parto prematuro

En este sentido, el uso terapéutico de los tocolíticos se aplica con la finalidad de suprimir las contracciones uterinas y prolonga el parto; además que evita el parto prematuro. Otra finalidad de útero inhibición según Zamorano (2020) pueden ser:

- También se sabe que retrasa el parto, tiempo suficiente para la maduración pulmonar fetal hasta que se logra el efecto del corticosteroide
- Permiso para transportar mujeres embarazadas a una unidad médica de mayor complejidad para que tenga mejor atención el recién nacido.
- Evitar el parto prematuro debido a enfermedades secundarias, por ejemplo
- pielonefritis, cirugía abdominal
- Determinar la etiología de la amenaza de parto prematuro para su tratamiento.
- Para empezar la uteroinhibición en el parto prematuro, las mujeres embarazadas deben cumplir ciertas condiciones: diagnóstico de amenaza de parto prematuro por una edad gestacional de 28 a 36 semanas, que no exista contraindicaciones médicas para suprimir contracciones uterinas típicas durante el parto.

2.21. Efectos adversos de los tocolíticos en embarazo prematuro

La evidencia deja claro que, en general, la nifedipina es bien tolerada por la madre, pero como específicamente actúa como vasodilatador periférico pueden causar náuseas, rubor, sofocos, mareos y edema de las extremidades inferiores, otros efectos no deseados y más frecuentes están relacionados a la hipotensión (en especial la supina) y cefalea, la primera es generalmente leve y transitoria, se presenta 10 minutos después de la administración SL y luego de 20 minutos por VO. (Cordovilla & Kory, 2021) De ahí que, los efectos secundarios adversos generalmente ocurren solo con dosis mayores de 60 mg / día. Estudios en animales demostraron disminución del flujo sanguíneo uterino y posterior reducción en la saturación fetal de oxígeno con el uso de nifedipina.

Dentro de los efectos adversos ocasionados por los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas donde su principal tocolítico es la Indometacina, el mismo ha demostrado ser un tocolítico eficaz sin embargo su uso en el tercer trimestre se asocia con oligoamnios además se produce un cierre precoz del ductus arterioso. Hablando netamente de efectos secundarios maternos suelen presentarse con baja frecuencia, los más comunes son los problemas gastrointestinales que podemos detectar (dolor en la parte superior del abdomen, sangrado del tracto gastrointestinal, etc.), también inhiben la agregación plaquetaria, además no se ha incrementado la frecuencia de complicaciones hemorrágicas después del uso de la indometacina. Es de vital importancia de las pacientes que usan este tipo de drogas monitorizar frecuentemente la tensión arterial ya que entre sus efectos secundarios presenta un aumento de la respuesta presora a la angiotensina de aproximadamente un 40% posiblemente ocasionada por la inhibición del efecto vasodilatador de la prostaciclina. (SEGO, 2012)

Los efectos secundarios ocasionados por la familia de los antagonistas de la oxitocina donde el tocolítico de elección es el atosiban son escasos de acuerdo con estudios realizados sin embargo entre los más frecuentes podemos mencionar, náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia e hipotensión. (SEGO, 2012)

La beta miméticos tienen dos tocolíticos principales los cuales son la terbutalina y el ritodrina siendo este último el que tenía un bajo perfil de seguridad, por lo que fue retirado del mercado norteamericano, no está disponible en EE. UU. y Canadá. A nivel de Europa debido de su pésimo perfil de seguridad es considerado medicamento de segunda o tercera línea para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino todo esto debido a que sus efectos secundarios son edema pulmonar, hipotensión, hipopotasemia, hipoglucemia, taquicardia y arritmias. (SEGO, 2012).

2.22. Contraindicaciones de los Tocolíticos

El objetivo de los fármacos con función tocolítico es la inhibición de la dinámica uterina para conseguir prolongar la gestación y permitir establecer intervenciones terapéuticas como la maduración pulmonar con corticoides, la neuro profilaxis fetal con sulfato de magnesio o el traslado de la paciente a un centro terciario con disponibilidad de UCI neonatal.

En este mismo sentido, no están exentos de presentar contraindicaciones, y tal como describe Vielba (2020), no se recomiendan en situaciones como: sospecha de corioamnionitis o infección intraamniótica, contraindicación materna del uso de tocolíticos, contraindicación para prolongar la gestación: Muerte intrauterina, anomalías fetales incompatibles con la vida, riesgo de perder el bienestar del feto, eclampsia, hemorragia materna o inestabilidad hemodinámica o sospecha de desprendimiento de la placenta.

Así mismo, se destacan las siguientes contraindicaciones o efectos adversos de cada uno de los tocolíticos más frecuentes:

- Nifedipina: La administración de nifedipina está contraindicada en casos de disfunción renal, hepática o cardíaca, uso concurrente de medicación antihipertensiva, nitroglicerina transdérmica o beta miméticos y en casos de alergia al fármaco o hipotensión clínica. Durante su uso es necesario el control de frecuencia cardíaca y tensión arterial.
- Indometacina: El uso de Indometacina está contraindicado en las siguientes situaciones
 - ✓ El tercer trimestre de la gestación,
 - ✓ En casos de disfunción hepática, asma,
 - ✓ Úlcera inducida por fármacos,
 - ✓ Alteración de la coagulación
 - ✓ Trombopenia.
 - ✓ Gestantes > de 32 semanas
- Atosiban: Las contraindicaciones para el uso de este fármaco es que la paciente presente desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (salvo en casos leves o hemodinámicamente asintomático), además si la paciente presenta hemorragia vaginal de origen desconocido. Si el paciente es alérgico está contraindicado su uso. (SEGO, 2012)

2.23. Definición de prolongación del embarazo

La incidencia del parto pretérmino en el Ecuador es del 14% de las gestaciones según expresa Tamayo (2021) en su investigación, reflejando la importancia de dicho problema de salud pública, por la cantidad de individuos afectados. Lo anterior, deja claro la importancia de prolongar el embarazo el mayor tiempo posible, es decir, lograr de la manera más efectiva, saludable y eficaz mantener a la gestante dentro del útero materno, para ello, se han revisado diversos ensayos clínicos, que aseguran el uso de alternativas tocolítics disponibles en el entorno.

Tal como mencionan Salazar et al. (2016), al comprobar la amenaza de parto pretérmino, el tratamiento indicado consiste en la administración de tocolítics, tomando en cuenta el riesgo que implica un parto prematuro en cuanto a la insuficiente maduración de los órganos, por lo que se hace necesario prolongar el embarazo buscando obtener un tiempo suficiente para aumentar el margen de supervivencia y morbilidad neonatal. De ahí que, (Contreras, 2021) recomienda el uso de tocolítics entre la semana 24 y 34 de gestación y de manera excepcional en la semana 23.

2.24. Tocolítics y prolongación del embarazo

Llegado a este punto, se debe resaltar que, los fármacos tocolítics aparecieron en la década de 1960 para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro. El objetivo es prolongar el embarazo para mejorar el pronóstico del niño retrasando el nacimiento, ya que

la semana de amenorrea al nacimiento es uno de los principales factores pronósticos neonatales, y permitiendo la realización de posibles intervenciones para reducir la morbilidad y la mortalidad neonatales y a largo plazo (transferencia in útero, cortica terapia antenatal, sulfato. (Doret et al., 2019).

Es de suma importancia argumentar que mediante investigaciones recientes dejan claro que, en España se utilizan como fármacos tocolíticos la ritodrina, el atosiban, la nifedipina y la Indometacina, por lo tanto, desde el punto de vista práctico, el médico tratante debe basar su elección en función de una adecuada valoración beneficio-riesgo, tomando en cuenta la situación clínica de la paciente.

Según los resultados obtenidos en el estudio realizado por Salazar et al. (2016), Quedan disponibles en la actualidad tres fármacos con indicación para tocolisis en España, dos fármacos, la ritodrina y el atosiban los cuales son conocidos y requieren administración intravenosa; el nifedipina en solución oral es una nueva opción terapéutica que viene a añadirse a las otras dos autorizadas en España, y que actualmente supone la única presentación oral indicada para la tocolisis en la amenaza de parto pretérmino.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA

La metodología de la investigación se trata de una herramienta en el campo de la investigación; la cual por su estructura y contenido abordan elementos básicos que guían un proyecto de manera metodológica y didáctica. (Naval, 2016)

Para realizar el presente proyecto de investigación, que tiene como objetivo determinar las ventajas del uso de tocolíticos en la prolongación del embarazo, se realizó mediante revisión bibliográfica con apoyo de revistas médicas, páginas web, artículos científicos que fueron validados mediante los criterios de inclusión y exclusión.

3.1. Tipo y diseño de investigación:

La revisión bibliográfica corresponde a un tipo de investigación descriptiva, con un diseño documental y de corte transversal, a continuación, se detalla cada uno:

3.1.1. Tipo descriptivo

La investigación de tipo descriptivo es aquella que busca describir y explicar lo que se investiga, además tiene como objetivo caracterizar a la población estudiada. (Tesis y Masters, 2021).

En el caso de la revisión se describe a un cierto grupo de población, es decir a mujeres gestantes con amenaza de parto pretérmino quienes han sido administradas agentes tocolíticos. Se analizó mediante revisiones sistemáticas y metaanálisis la eficacia del uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo.

3.1.2. Diseño Documental

La investigación de diseño documental intenta, obtener, analizar, interpretar y comparar la información proporcional sobre un objeto de estudio, a partir de fuentes documentales como son registros audiovisuales, libros, artículos. (Ejemplos, 2022)

Se trata de un diseño documental razón por la cual se realizó una indagación en los diferentes buscadores científicos con temas que se encuentran relacionados con el uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo, posterior se analiza la información, se interpreta y comparar la eficacia de cada uno de los uteroinhibidores y el tiempo de prolongación posterior al tratamiento.

3.1.3. Corte Transversal

Recibe el nombre de un estudio de corte transversal ya que analiza los datos de

variables recopiladas en un periodo de tiempo, sobre la población o la muestra previamente definida. (QuestionPro, S,f)

Se aplicó el tipo de corte transversal porque analizo la eficacia del uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo, en un periodo de tiempo. Se realizó la búsqueda en las plataformas científicas en un periodo con 5 años de corte, es decir desde el año 2017 hasta el presente año 2022.

3.2. Técnicas de recolección de Datos

Se realizó una investigación profunda en diversos buscadores científicos como Google Scholar, Pubmed, Scielo, UptoDate, Dialnet, Cochrane, Redalyc, Medigraphic. Dentro de las investigaciones fueron aquellas que contaban con metaanálisis, revisiones sistemáticas, proyectos de investigación desde el año 2017 hasta la actualidad.

Las páginas y sitios web mencionadas son muy extensas, razón por la cual existe un alto porcentaje de investigación y artículos científicos de calidad, que han sido reconocido a nivel mundial. La mayoría de los buscadores cuenta con información gratis, cabe mencionar que existe un porcentaje menor que hay que pagar por su autoría. Los que utilizó para esta investigación son publicaciones gratuitas en el idioma inglés y español.

3.3. Criterios de Inclusión

- Artículos Científicos publicados entre 2017 y 2022.
- Que hayan sido publicados en el idioma inglés y español
- Que las publicaciones sean de acceso gratuito
- Artículos científicos que hayan usado tocolíticos para la prolongación del embarazo en la amenaza de parto prematuro
- Artículos científicos en que la población sea mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro
- Revisiones sistemáticas acerca de los tocolíticos en la prolongación del embarazo
- Metaanálisis y proyectos de investigación que hayan utilizado agentes tocolíticos para inhibir las contracciones uterinas y prolongar el embarazo

3.4. Criterios de Exclusión

- Artículos cuya fecha de publicación sea menor al 2017
- Publicaciones que sean pagados por su autoría
- Artículos científicos que estén incompletos
- Publicaciones que hayan usado agentes tocolíticos por otra razón
- Artículos que no sean desbloqueados por Sci-Hub
- Publicaciones que estén relacionas con otros temas.

3.5. Población de estudio

Mujeres gestantes que han sido diagnosticadas con amenaza de parto prematuro y que hayan administrado agentes tocolíticos con el objetivo de inhibir las contracciones uterinas y prolongar el embarazo.

3.6. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda para poder realizar esta revisión bibliográfica fue mediante la recopilación y selección de información acerca de las ventajas del uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo. En los buscadores científicos se utilizaron términos como: “Tocolíticos en la prolongación del embarazo”, “Tocolisis en amenaza de parto prematuro”, “Tocolytics in pregnancy”, Tocolytics AND pregnancy, “Tocolíticos en el parto prematuro”, “Actualización de tocolisis en el parto prematuro”, “Eficacia del uso de los tocolíticos”, “Effectiveness of the use of tocolytics”. A continuación, se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 1: *Estrategia de búsqueda*

Fuente	Términos de búsqueda
Google Scholar	“Tocolíticos en la prolongación del embarazo”
	“Tocolisis en amenaza de parto prematuro”
	“Tocolytics in pregnancy”
	“Tocolytics AND pregnancy”
	“Effectiveness of the use of tocolytics”
PubMed	“Tocolíticos en la prolongación del embarazo”
	“Tocolytics in pregnancy”
	“Tocolytics AND pregnancy”
Cochrane	“Effectiveness of the use of tocolytics”
	“Tocolisis en amenaza de parto prematuro”
	“Tocolytics in pregnancy”
SciELO	“Tocolíticos en la prolongación del embarazo”
	“Tocolytics AND pregnancy”
Up-to-date	“Tocolíticos en la prolongación del embarazo”
	“Tocolytics in pregnancy”
Science Direct	“Tocolytics in pregnancy”
Medigraphic	“Tocolisis en amenaza de parto prematuro”
	“Eficacia del uso de los tocolíticos”

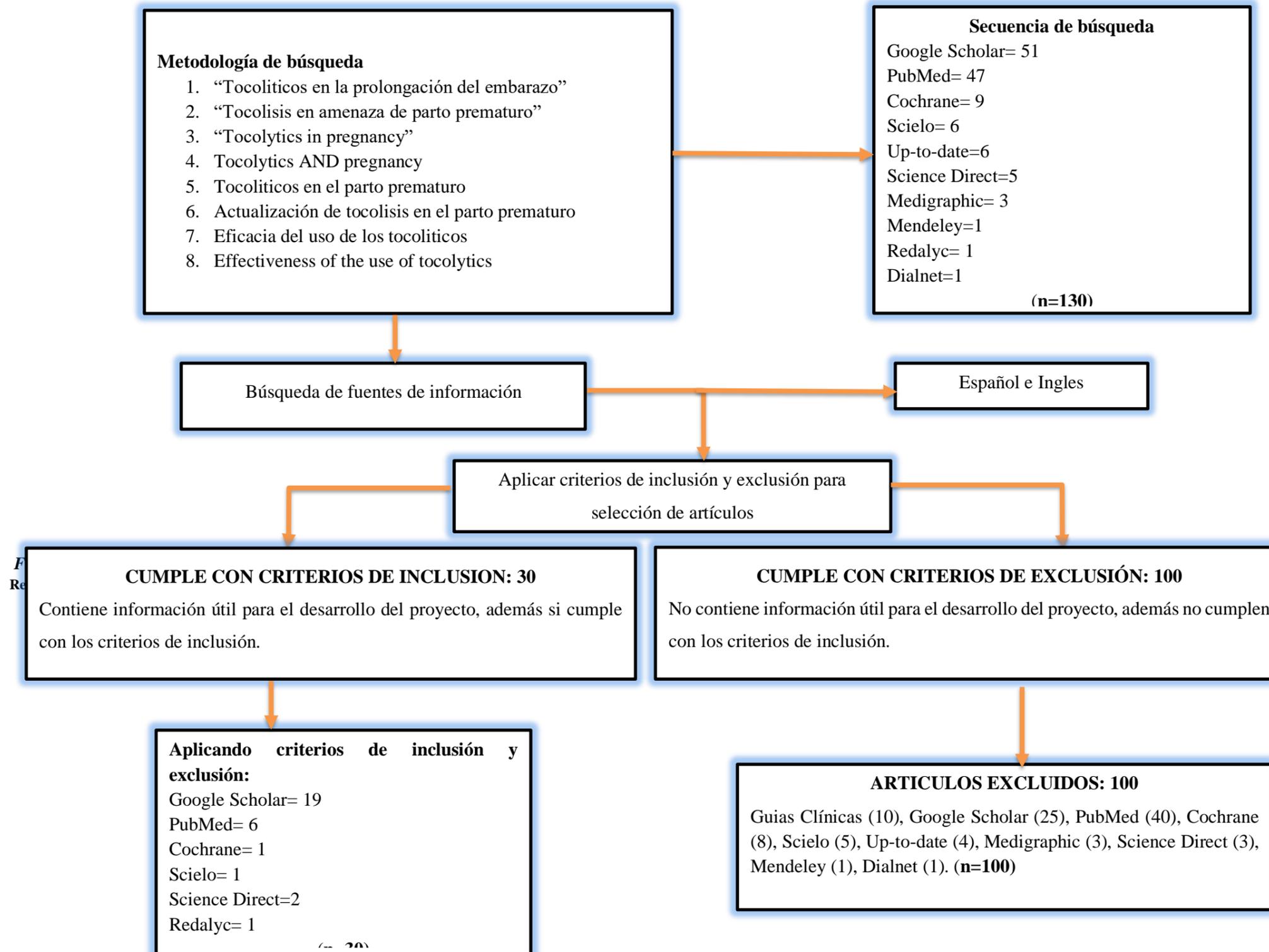
Mendeley	“Tocolíticos en el parto prematuro”
Redalyc	“Actualización de tocolisis en el parto prematuro”
Dialnet	“Eficacia del uso de los tocolíticos”

Realizado por: Reyes, D. & Villagómez, F. 2022.

3.7. Métodos de análisis, y procesamiento de datos.

La recopilación de la información fue basada en las plataformas científicas acerca de las ventajas del uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo, se contó con 130 artículos, donde se utilizó la aplicación Excel para detallar a cada uno de los artículos mencionados y revisar si es que cumplen con los criterios de inclusión o exclusión. Una vez realizada la tabulación y la filtración, contamos con 30 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, dentro de esas publicaciones hay metaanálisis, revisiones sistemáticas y proyectos de investigación desde el 2017 hasta el presente año. A los artículos que son válidos para nuestra investigación se detalló mediante una tabla realizada en Word donde abarca los autores, tipo de estudio, año de publicación, país en el cual realizaron la publicación y tiempo de prolongación con los diferentes agentes tocolíticos, así mismo como los efectos adversos presentado, los detalles de lo mencionado se encuentran en el Anexo 1.

3.8. Métodos y criterios de selección y extracción de datos



CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La amenaza del parto pretérmino se considera como la aparición de 4 contracciones cada 20 minutos u 8 minutos en 60 minutos dentro del rango de las 22 y 37 semanas de gestación (Zamorano, 2020). De tal manera que se puede dar por diversas consecuencias como es la modificación progresiva del cérvix, la dilatación cervical > a 2 cm y borramiento >80%.

La terapia tocolítics a corto plazo de la amenaza de parto entre 24 y 34 semanas de gestación, se usa comúnmente una combinación con corticoides, debido a que el propósito es retrasar el parto al menos 48 horas; así como lo menciona (Huertas, 2018) en su estudio. Además, en una publicación de (Revision Cochrane , 2014), menciona que el uso de los inhibidores tiene la intención de prolongar el parto hasta un periodo de tiempo de 7 días, razón por la cual incide positivamente en una reducción en la morbilidad neonatal al reducir el nivel de prematuridad.

Sin embargo, Los temas de debate acerca de la elección del agente tocolítico son muy amplios y varia significativamente en todas las partes del mundo. En un artículo de revisión (Lamont & Jørgensen, 2019) destaca que los agentes tocolíticos en la actualidad se encuentran disponibles para el uso de tratamiento de parto prematuro, por lo que difieren con respecto a su mecanismo de acción, base científica, además de su seguridad, eficacia, costo y si disponen del permiso para poder administrarlos.

Hemos realizado una revisión bibliografía acerca de las ventajas del uso de los tocolíticos en la prolongación del embarazo, enfatizando en las revisiones sistemáticas y metaanálisis, donde se puede verificar en la actualidad que tipo de agente tocolítico es el más frecuente y si son beneficiosos para la prolongación del embarazo en el parto prematuro.

En el Anexo 1, se detalla la recolección de artículos científicos en los que se especifica los autores, año de publicación, país donde se realizó los estudios y las conclusiones de cada uno.

A lo largo del tiempo se ha venido investigando acerca de los tipos de tocolíticos y su eficacia en la prolongación del parto prematuro como lo señala (Oliveros-Cubillan, 2017) en un metaanálisis donde dividió a su población en dos grupos. Grupo A con Sulfato de magnesio; se les administró por vía endovenosa una dosis carga de 4 g en 30 min, seguida de una infusión de mantenimiento de 2 g/h para llegar a niveles terapéuticos, mientras que el Grupo B con clorhidrato de isoxuprina se preparó en una infusión de 4 ampollas (40 mg) en una solución glucosada al 5%, y se inició con una dosis de carga de 200 g/min por vía endovenosa. Dando como conclusión que se logró una tocolisis efectiva en las 24 horas en los dos grupos, se logró un retraso de parto más allá de 34 semanas con el 19.5% de las pacientes tratadas con sulfato de magnesio y el 26,8% en pacientes con clorhidrato de

isoxuprina. En cuanto a los efectos adversos mencionan que el grupo A fueron náuseas, temblores y vómitos mientras que el Grupo B fue temblores y calores.

En el 2019, en Reino Unido realizaron un metaanálisis por (Lamont & Jørgensen, 2019), donde se incluyeron 360 mujeres que fueron administradas con sulfato de magnesio; no consideraron efectivo en la prolongación hasta el parto y se asoció un mayor riesgo de muerte neonatal. Además, se comparó nifedipina con placebo y con ritodrina, con 20 mujeres asignadas a cada grupo, la nifedipina tuvo una prolongación del parto en el 90% de la población, además refirieron sofocos y náuseas marcadas.

Sin embargo, tras la negativa de Sulfato de Magnesio en Irán. Se conoce que en Costa Rica (Hutchinson, 2019) realizó una revisión sistemática que hizo referencia en nifedipina y sulfato de magnesio. Ambos fármacos son comparables desde el punto de vista de efectividad en el retraso del parto a las 48 horas, sin diferencia estadística; pero con una tendencia a favor de la nifedipina. Desde el punto de vista de efectos adversos, se vio un menor riesgo de efectos adversos con el uso de la nifedipina sobre el sulfato de magnesio.

Por otra parte (Gallardo, 2018) también realiza un metaanálisis en Venezuela a dos grupos de 30 pacientes cada uno, de pacientes jóvenes y adultas; las cuales se administró nifedipina como tratamiento de amenaza de parto prematuro y se concluyó que en las adolescentes es igual de efectiva y presenta menos efectos adversos, en comparación con las pacientes adultas, con la misma complicación del embarazo.

La publicación de (Palacio, 2018) en Barcelona estudió a 125 pacientes con amenaza de parto prematuro. El tiempo hasta el parto fue de un mínimo de 48 horas en 93,9% en que se utilizó Nifedipina como tratamiento único y 96,3% en los que se utilizó una combinación de Nifedipina con otros tocolíticos de segunda línea. Por lo que se debería considerar una terapia combinada como una mejor elección; por otro lado, el 4,8% se reportaron episodios de reacciones adversas de intensidad moderada: cefalea, palpitaciones, hipotensión, taquicardia y vómitos.

Así también (Joshua D. Younger, 2017) y (Ashraf, Kamal , & Loalo'a , 2017) mencionan en sus revisiones sistemáticas no hubo diferencias significativas entre atosiban versus nifedipina en la prolongación del embarazo en el periodo de tiempo mayor 48 horas. (Joshua D. Younger, 2017) Realizó un estudio tipo metaanálisis de ensayos aleatorizados de bloqueadores de los canales de calcio en comparación con placebo, los mismos redujeron el riesgo de parto dentro de 48 horas.

En el año 2020, realizan un proyecto de investigación en México, donde (Zamorano, 2020) se llega a la conclusión de las 21 pacientes que fueron manejadas con nifedipina 13 pacientes tuvieron remisión de los síntomas al quinto día, mientras que 18 pacientes que administraron atosiban se observaron remisión de los síntomas al tercer día. El Atosiban tiene mejor tolerancia a diferencia de la nifedipina como tocolítico ya que de las pacientes que utilizaron nifedipina 19 pacientes presentaron efectos adversos, mientras que en Atosiban presento 1 paciente.

Mientras tanto (Mohammed, 2021) refiere que se espera una mayor efectividad del tratamiento tocolítico combinado Indometacina/nifedipina en comparación con la monoterapia con nifedipina. Entre los varios tocolíticos, la nifedipina parece ser el más tratamiento adecuado. Sin embargo, la terapia combinada es una buena opción para posponer el parto prematuro.

Hay un estudio tipo metaanálisis en Irán por (Kashanian, Shirvani, Sheikhansari, & Javanmanesh, 2019) donde administraron Indometacina, nifedipina y una combinación de las dos. Treinta y seis mujeres (72 %) en el grupo de Indometacina, treinta y seis mujeres (72 %) en el grupo de nifedipina y 41 mujeres (89,4 %) en el grupo de combinación, se inhibió las contracciones dentro de las primeras 2 horas de la intervención. No hubo efectos adversos gastrointestinales graves en los tres grupos, excepto en dos mujeres que mencionaron epigastralgia en el grupo de Indometacina. Se concluye con este estudio que la terapia combinada con nifedipina e Indometacina fue más eficaz que la monoterapia con cualquiera de estos medicamentos para inhibir el trabajo de parto prematuro, retrasar el parto y prolongar la duración del embarazo.

Desde el año 2018, hemos encontrado publicaciones realizadas en Ecuador acerca de los tocolíticos en la prolongación del embarazo, una de ellas es por (Palacios, 2018) de la Universidad de Guayaquil quien menciona: La administración de Nifedipina en 100 pacientes demostró que produce mínimos efectos adversos en las gestantes, 87% que no presento ningún efecto y solo 6% presento cefalea, 3% náusea/vómito y 2% entre trastorno presión arterial y variaciones de frecuencia cardiaca. El tratamiento terapéutico de la nifedipina es dosis 10 mg cada 20 minutos hasta que se complete los 30 mg, luego 20 mg cada 8 horas por 3 días. La nifedipina juntamente con el reposo absoluto se consigue alargar el parto hasta 5 semanas. Al igual que lo afirma (Contreras, 2021) en su estudio en la Universidad de Guayaquil, de un total de 247 pacientes, el 72,9% que fueron atendidos en el Hospital Vicente Corral Moscoso recibieron uteoinhibición con la nifedipina, el 48,3% de las pacientes se logró la prolongación del embarazo, así se puede aplicar la maduración pulmonar.

(Cordovilla & Kory, 2021) También de la Universidad de Guayaquil trabajaron con 150 pacientes; todas fueron tratadas con nifedipina; de los cuales el 80% no tuvo complicaciones, además el 65% de la población recibió Tocolisis por vía sublingual al ser de mayor absorción que la vía oral. Además, notan un grado de seguridad debido a que el 40% obtuvo un efecto tocolítico a los 20 a 40 minutos y con el 47% de las pacientes luego de la administración de la nifedipina se prolongó por 4 semanas.

Por lo que consideran que la nifedipina es uno de los tocolíticos eficaz y seguro para las pacientes con amenaza de parto prematuro para prolongar el embarazo. Una revisión bibliográfica realizado en la Universidad Central del Ecuador por (Tamayo, 2021), donde su tema de estudio fue resultados de tratamiento de la amenaza de parto prematuro entre nifedipina versus atosiban, recomiendan que los resultados en la tocolisis son parecidos para los dos medicamentos y se ha evidenciado que prolongan el parto. Los autores llegaron a la

conclusión que no hay ninguna diferencia representativa en el efecto del atosiban versus nifedipina y con la prolongación del parto a las 48 horas ni a los 7 días.

Igualmente, mediante una búsqueda en el repositorio de la Universidad Nacional de Chimborazo encontramos 3 publicaciones acerca del uso de los tocolíticos, de las cuales 2 proyectos de investigación son los que más tienen relación con nuestra revisión bibliográfica. (Ortiz & Tixi, 2022) Realizo su estudio de campo de 157 historias clínicas en el Hospital José María Velasco Ibarra Tena. Dando como resultado la nifedipina es el tocolítico más usado, al 100% de la población estudiada se aplicó una dosis de impregnación de 10mg cada 20 minutos por 1 hora, disminuyendo las contracciones en un 81,89% en la primera hora, posterior se aplica una dosis de mantenimiento obteniendo una eficacia dependiendo de la actividad uterina de cada una de las pacientes.

Así también; los confirma (Miranda & Vizcaino, 2022) quienes realizaron su estudio en el Hospital Carlos Andrade Marín en el año 2022, trabajaron con 67 historias clínicas donde habían administrado sulfato de magnesio y nifedipina. En los resultados mencionan que el sulfato de magnesio presento como complicación posparto la atonía uterina en un porcentaje de 5,56% y el cese de contracciones mayor a 121 minutos, con una prolongación del embarazo de 1-5 días.

Mientras que la nifedipina no tuvo como complicación la atonía uterina, además que las contracciones disminuyeron entre 91-120 minutos y la prolongación del embarazo fue de 1-5 días. La nifedipina a corto plazo es más efectiva y actúa más rápido. Su eficacia de fallo fue 16,67%, mientras que el sulfato de magnesio tardo en actuar y su eficacia de fallo fue el 22,22%.

Concluyen que la nifedipina debe ser usado como agente tocolítico de primera línea para tocolisis y cuando no se disponga del fármaco, se puede administrar sulfato de magnesio ya que tiene más efectos adversos que presento en la población estudiada como cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión y taquicardia.

CAPÍTULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- Mediante la revisión bibliográfica se puede concluir que los tocolíticos son un grupo de medicamentos que se utilizan para tratar la amenaza de parto pretérmino, actúan inhibiendo las contracciones uterinas y ayudan en la prolongación del embarazo. Por lo tanto, existen varios tipos de agentes tocolíticos y según las evidencias científicas los más utilizados a nivel mundial son Atosiban, sulfato de magnesio, nifedipina y la Indometacina, así también en nuestro país Ecuador los de mayor frecuencia son nifedipina, sulfato de magnesio, progesterona y en ocasiones Aines debido a que son los únicos que se dispone en el país.
- Se analizó la evidencia científica y dentro de las ventajas de los tocolíticos se puede concluir que dichos fármacos inhiben las contracciones uterinas, con el objetivo de prevenir el parto prematuro, además se administra para corregir la hipertensión o hiperdinamia. El uso de estos medicamentos se asocia a una prolongación del embarazo hasta de 7 días, considerado como tiempo suficiente para obtener una maduración pulmonar fetal intra-útero y neuro protección; pero no tuvieron un efecto significativo en la reducción de las tasas de prematuridad y sus complicaciones respectivamente.
- Mediante la sistematización de la información bibliográfica se identificaron a nivel mundial que la nifedipina tuvo una prolongación del parto en un 90%, los estudios consideran que el fármaco de elección por la eficacia y por su seguridad que actúe como uteroinhibidores es la nifedipina, su periodo de prolongación del parto de 48 horas a 7 días. Además, los autores concluyeron que no se debe descartar la idea de administrar la nifedipina combina con otro agente tocolítico, según los estudios tuvieron mejor eficacia la terapia combinada con Indometacina a diferencia de la monoterapia con nifedipina. En cuanto a los restantes agentes tocolíticos el atosiban lo consideraron como una opción de reemplazo debido a que tiene el mismo periodo de prolongación que la nifedipina. El sulfato de magnesio no lo consideran un fármaco de elección debido a sus múltiples efectos adversos.
- Cabe mencionar que de acuerdo con la evidencia científica en el Ecuador los autores consideran que la nifedipina es un tocolítico eficaz y seguro para las pacientes con amenaza de parto prematuro para prolongar el embarazo dentro de las 48 horas y 7 días, seguido del Atosiban que tiene los mismos beneficios que la nifedipina, mientras que no recomiendan el sulfato de magnesio por sus efectos adversos. Concluyen que la nifedipina debe ser usado como agente tocolítico de primera línea para tocolisis y cuando no se disponga del fármaco, se puede administrar sulfato de magnesio.

- Con respecto a los efectos adversos de los agentes tocolíticos, los autores llegan a la conclusión que la nifedipina y el atosiban son de mayor tolerancia, tienen menos efectos adversos a diferencia del sulfato de magnesio que no consideran un fármaco de elección por las náuseas, temblores, vómitos, hipotensión, taquicardia, cefalea. Por tal razón, la nifedipina quedaría como terapia tocolítica de reemplazo en caso de que no se disponga de agentes tocolíticos de mayor seguridad y tolerancia.

5.2. Recomendaciones

- Se recomienda el uso de agentes tocolíticos para la prolongación del embarazo ya que de acuerdo con diversos estudios científicos su efectividad ha sido demostrada inhibiendo las contracciones uterinas, siendo la nifedipina y el sulfato de magnesio los de primera elección en nuestro país debido a su disponibilidad.
- El uso de agentes tocolíticos se recomienda con la finalidad de prolongar el parto o corregir la hipertonía o hiperdinamia mas no con el fin de reducir las tasas de prematuridad y sus complicaciones.
- Se recomienda el uso de la nifedipina como agente tocolítico, ya que a través de un estudio exhaustivo de ha demostrado su eficacia, mediante el uso de monoterapia o siendo utilizada en terapia combinada teniendo excelentes resultados, otro de los medicamentos recomendados es el atosiban que ha tenido resultados positivos.
- Es recomendable en nuestro país tomar en cuenta que la nifedipina debe ser establecido como un agente tocolítico de primera línea debido a su eficacia y seguridad tanto para la madre como para el feto. Seguido podemos mencionar al atosiban que cumple con los mismos beneficios de la nifedipina. En situaciones de emergencia o cuando no existan estos medicamentos se recomienda el uso de sulfato de magnesio.

BIBLIOGRAFÍA

- Ashraf, A., Kamal, A., & Loalo'a, E. (2017). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *J Gynaecol Obstet.*, 145(2), 21. doi:10.1002/ijgo.12793
- Canal, I. M. (Marzo de 2022). Farmacología en la amenaza. *NPUNTO*, V(48), 60-78. Recuperado el 03 de Noviembre de 2022
- Contreras, J. (Septiembre de 2021). (J. Contreras, Ed.) Recuperado el 2021, de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/63223>
- Cordovilla, V., & Kory, L. (2021). *Eficacia de la nifedipina como agente tocolítico para la amenaza de parto pretérmino*. Guayaquil. Obtenido de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/62062>
- Doret, M., Kayem, N., & Sentilhes, L. (2019). Embarazo patológico Fármacos tocolíticos. *EMC Ginecología y Obstetricia*, 23-46.
- Ejemplos. (2022). Obtenido de Ejemplos: <https://www.ejemplos.co/investigacion-documental/>
- Elsevier Masson SAS. (2019). Revision Cochrane traducida. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 55(2), 1-13.
- Gallardo, A. (Julio - Diciembre de 2018). Evaluación de la nifedipina como tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en adolescentes. *REDIELUZ*, VIII(2), 39-45.
- George T. Mandy, M. (18 de Febrero de 2022). *UpToDate*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?sectionName=Incidence%20of%20prematurity&search=parto%20prematuro&topicRef=6761&anchor=H3&source=see_link#H1546635832
- Hawkins, J. (1 de Enero de 2019). A randomized double-blinded placebo-controlled trial of nifedipine for acute tocolysis of preterm labor. (J. Hawkuns, Ed.) *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.081>
- Hodgetts, W. A., Marson, M. V., Markland, E., Larkai, E., A, P., A, T., . . . K., M. (2021). University College London. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.CD014978.pub2
- Huertas, E. (2018). Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(3), 18-34. doi:<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2104>
- Hutchinson, A. L. (19 de Diciembre de 2019). *UNIVERSIDAD DE COSTA RICA*. Recuperado el 04 de Noviembre de 2022, de UNIVERSIDAD DE COSTA RICA: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/80257/Metanalisis%20Final%20Revision%20UCR%20Daniel%20Mendoza%20y%20Alman%20Orane.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Hyagriv N. Simhan, M. M. (23 de Febrero de 2022). *UpToDate*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor?search=tocolisis&topicRef=6798&source=see_link
- Joshua D. Younger, E. R. (Diciembre de 2017). Tocolysis: Present and future treatment options. *Elsevier*, 41(8), 1-21. doi:10.1053/j.semperi.2017.08.008

- Julián N. Robinson, M. R. (28 de ABRIL de 2022). *UpToDate*. Obtenido de UpToDate: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?search=parto%20prematuro&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1
- Kashanian, M., Shirvani, S., Sheikhsari, N., & Javanmanesh, F. (Enero de 2019). A comparative study on the efficacy of nifedipine and indomethacin for prevention of preterm birth as monotherapy and combination therapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 33(19), 3215-3220. doi:<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1570117>
- Lamont, R. F., & Jørgensen, J. S. (2019). Safety and Efficacy of Tocolytics for the Treatment of Spontaneous Preterm Labour. *Curr Pharm Des.*, 25(5), 577-592. doi:10.2174/1381612825666190329124214.
- Lattari, A. (2021). *Recién nacidos prematuros*. Obtenido de University of Pittsburgh, School of Medicine: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/pediatr%C3%ADa/problemas-perinatales/reci%C3%A9n-nacidos-prematuros>
- María Eréndira Ortiz Ruiz, Á. M. (2010). Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino. *Anales Medicos*, 3-7.
- Matos-Alviso L.J, R.-H. K. (2020). La prematuridad: epidemiología, causas y consecuencias, primer lugar de mortalidad y discapacidad. *Medico-Cientifico de la secretaria de salud Jalisco*, 2-3.
- Ministerio de Salud Pública. (2015). Atención del trabajo de parto, parto y posparto inmediato. *Guia de practica clinica*, 64.
- Ministerios de Salud Pública. (2015). Recien nacido prematuro. *Guía de práctica clínica*, 130.
- Miranda, H., & Vizcaino, W. (2022). *Eficacia del sulfato de magnesio como tocolítico en amenaza de parto prematuro*. *Hospital Carlos Andrade Marín, 2021*. Quito, Pichincha, Ecuador. Recuperado el 2022, de <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9781>
- Mohammed, I. (29 de Junio de 2021). The effectiveness of nifedipine/indomethacin combination therapy and nifedipine monotherapy for postponing preterm birth (25-34 weeks of gestation) in Sudanese women: a randomized clinical trial study protocol. (I. Mohammed, Ed.) *BMC Pregnancy Childbirth*. Recuperado el 2021, de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-34187394?lang=es>
- Naval, U. (2016). *Metodologia de la invetsigacion*. Obtenido de Metodologia de la invetsigacion: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/133491/METODOLOGIA_DE_INVESTIGACION.pdf
- Nazifovic, E., Husslein, H., Lakovschek, L., Heinzl, F., Klaritsch, P., Kilic, E., . . . Zeisler, H. (2018). Differences between evidence-based recommendations and actual clinical practice regarding tocolysis: a prospective multicenter registry study. *Biomed Central Pregnancy and Childbirth*, 18(446). doi:<https://doi.org/10.1186/s12884-018-2078-5>

- Oliveros-Cubillan. (20 de NOVIEMBRE de 2017). Tocólisis con sulfato de magnesio o clorhidrato. *Perinatología y reproducción humana*, 3(31), 107-112. Recuperado el 03 de Noviembre de 2022
- OMS. (19 de FEBRERO de 2018). Obtenido de OMS: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Ortiz, G., & Tixi, K. (2022). *Eficiencia del nifedipino como tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino*. Tena, 2021-2022, 67. Ecuador. Obtenido de <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9548>
- Palacio, M. (10 de Julio de 2018). Estudio observacional: seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, V(61), 464-467. Recuperado el 05 de Noviembre de 2022, de https://sego.es/documentos/progresos/v61-2018/n5/08-TO_Estudio-observacional-amenaza-parto-pretermino-Nife-Par.pdf
- Palacios, K. (2018). *Universidad de Guayaquil*. (K. Palacios, Ed.) Recuperado el 2015-2016, de <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/31737>
- PISCONTE, V. C. (2017). *UNIVERSIDAD "ALAS PERUANAS" FILIAL ICA*. (V. C. PISCONTE, Ed.) Recuperado el 04 de Noviembre de 2022, de UNIVERSIDAD "ALAS PERUANAS" FILIAL ICA: https://repositorio.uap.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12990/7121/Tesis_Nifedipino_Isoxuprina_Partido_Ica.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- QuestionPro. (S,f). Obtenido de QuestionPro: <https://www.questionpro.com/blog/es/estudio-transversal/>
- Ramirez, R. I. (11 de Abril de 2017). *UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTIN TARAPOTO*. Recuperado el 04 de Noviembre de 2022, de UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTIN TARAPOTO: <https://repositorio.unsm.edu.pe/bitstream/handle/11458/2777/OBSTETRICIA%20-%20Rosa%20Isabel%20Rengifo%20Ram%3%adrez%20%20%26%20Escarle%20Pereyra%20Bustamante.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Revision Cochrane . (2014). Combinación de agentes tocolíticos para la inhibición del trabajo de parto prematuro. *Revista Médica Obstetricia Los Condes*, 1045-1046. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-combinacion-agentes-tocoliticos-inhibicion-del-S0716864014706558>
- Robles, V. R. (Enero de 2020). Actualización en el manejo de labor de parto pre-termino. *Revista Medica Sinergia*, 5(1), 330. doi:<https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.330>
- Routi, M. (Diciembre de 2020). Tocolíticos en la amenaza de parto prematuro. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, 53(3), 130. doi:<https://doi.org/10.18004/anales/2020.053.03.115>
- Ruiz, A., Jasmin, J., Sanchez, P., & Keydi, N. (2018). Tocolíticos en la prolongacion del embarazo. *Eficacia de los Tocolíticos y Tiempo de prolongación del embarazo en amenaza de parto pretérmino del Instituto Nacional Materno Perinata 2017*, 70. Huancayo, Peru. Recuperado el 29 de 10 de 2022, de <https://hdl.handle.net/20.500.12848/735>
- Salazar, L., Restrepo , P., Lasalvia, P., Hernandez, F., Castañeda, C., & Roselli, D. (Noviembre de 2018). 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*, 69(4), 34. doi:<https://doi.org/10.18597/rcog.3086>
- Sebastiana, E. (Junio de 3 de 2022). Cost-effectiveness of antenatal corticosteroids and tocolytic agents in the management of preterm birth: A systematic review. (E. Sebastian, Ed.) *eClinical Medicine*, 49. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101496>
- SEGO. (2012). Fármacos uteroinhibidores. (SEGO, Ed.) *PROSEGO*, 169-178. Recuperado el 15 de NOVIEMBRE de 2022
- Shuai, F. (18 de Marzo de 2021). Atosiban Combined with Ritodrine for Late Threatened Abortion or Threatened Premature Labor Patients with No Response to Ritodrine: A Clinical Trial. (F. Shuai, Ed.) *Med Sci Monit*. doi:10.12659/MSM.929743
- Tamayo, D. C. (23 de Octubre de 2021). *UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR*. (T. B. Carolina, Ed.) Recuperado el 04 de Noviembre de 2022, de *UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR*: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/24807/1/UCE-FCM-CPO-TAMAYO%20DIANA.pdf>
- Tesis y Masters*. (2021). Obtenido de Tesis y Masters: <https://tesisymasters.com.ar/investigacion-descriptiva-ejemplos/>
- Villalba, K. (27 de Septiembre de 2022). *Universidad Nacional de Chimborazo*. (M. J. Abad, Ed.) Recuperado el 2021, de <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9694>
- WHO. (2022). *Biblioteca Virtual en Salud*. (W. H. Organization, Productor) Recuperado el 2022, de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/who-363130?lang=es>
- Zamorano. (2020). *Eficacia tocolitica del nifedipino vs atosiban en parto prematuro en pacientes del hospital general de zona número 20 la margarita*.
- Zamorano, G. (2020). *Eficacia tocolitica del nifedipino vs atosiban en parto prematuro en pacientes del Hospital General de Zona numero 20 la margarita*. Obtenido de <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/10378>

ANEXOS

ANEXO 1. Evidencias científicas detalladas

N°	AUTORES	PAÍSES	TIPO DE ESTUDIO	TIEMPO DE PROLONGACIÓN							EFECTOS ADVERSOS				
				PLACEBO	BETAADRENÉRGICOS	BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS	DONADORES DE ÓXIDO NITRICO	ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE OXITOCINA	SULFATO DE MAGNESIO	BETAADRENÉRGICOS	BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO	INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS	DONADORES DE ÓXIDO NITRICO	ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE OXITOCINA
1.	(Joshua D. Younger, 2017)	Estados Unidos	Revisión Sistemática	0 Días	TERBUTALINA 48 horas	NIFEDIPINA 48 Horas		NITROGLICERINA 48 Horas	ATOSIBAN 48 Horas		RITODRINA Taquicardia, disnea, hipopotasemia, hiperglucemia y dolor torácico	NO REPORTAN	NO REPORTAN	NO REPORTAN	
2.	(Ashraf, Kamal, & Loalo'a, 2017)	Egipto	Revisión Sistemática			NIFEDIPINA 48 horas (RR = 1,00, IC del 95%: 0,76 a 1,31; P> 0,99)			ATOSIBAN 48 horas (RR = 1,00, IC del 95%: 0,76 a 1,31; P> 0,99)					NIFEDIPINA Palpitaciones, hipotensión, vómitos y náuseas	
3.	(Oliveros - Cubillan, 2017)	Venezuela	Meta-Análisis		CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA 24 horas				24 horas	CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA Temblores y calorones				Náuseas, temblores y vómitos	
4.	(Ramírez, 2017)	Perú	Proyecto De Investigación		CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA 0 días	NIFEDIPINA 48 Horas			48 horas	CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA Cefalea, taquicardia y dificultad respiratoria	NO REPORTAN	NO REPORTAN		NO REPORTAN	
5.	(PISCO NTE, 2017)	Perú	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 48 Horas									
6.	(Ruiz, Jasmin, Sanchez, & Keydi, 2018)	Perú	Proyecto De Investigación		CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA 7 días	NIFEDIPINA 7 Dias			7 días						
7.	(Nazifovic, y otros, 2018)	Austria	Meta-Análisis					ATOSIBAN 48 Horas						ATOSIBAN Sofocos, hipotensión con vértigo, cefalea	
8.	(Salazar, y otros, 2018)	Colombia	Revisión Sistemática	0 días	TERBUTALINA 48 horas (RR = 1,06; IC 95 %: 0,93- 1,21, certeza moderada).	NIFEDIPINA 48 horas (RR = 1,02; IC 95 %: 0,91-1,15, certeza moderada)			ATOSIBAN 48 horas (RR = 1,26; IC 95 %: 1-1.59, certeza moderada)		TERBUTALINA Taquicardia, disnea, taquipnea, nausea y cefalea	NIFEDIPINA Hipotensión, Taquicardia y cefalea	NO REPORTA		
9.	(Gallardo, 2018)	Venezuela	Meta-Análisis			NIFEDIPINA 48 HORAS						NIFEDIPINA Cefalea			
10.	(Palacio, 2018)	Barcelona	Meta-Análisis			NIFEDIPINA 48 HORAS						NIFEDIPINA Cefalea, palpitaciones, hipotensión			

11.	(Palacios, 2018)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 4 Sumanas						NIFEDIPINA Cefalea y náusea/vómito. Hipertensión arterial				
12.	(Kashanian, Shirvani, Sheikhsari, & Javanmadesh, 2019)	Irán	Meta-Análisis			NIFEDIPINA Combinada Con Indometacina 48 horas-7 Días						NIFEDIPINA Hipotensión	INDOMETACINA Epigastralgia			
13.	(Lamont & Jørgensen, 2019)	Reino Unido	Revisión Sistemática	0 Días	RITODRINA 48 Horas	NIFEDIPINA 48 Horas	INDOMETACINA 48 Horas	NITROGLICERINA 48 Horas	ATOSIBAN 48 Horas	0 Días	RITODRINA Cefalea, palpitaciones, temblores, sudoración	NIFEDIPINA Sofocos y náuseas	INDOMETACINA Náuseas y vómitos	NITROGLICERINA Cefalea, Taquicardia Rubor. hipotensión	ATOSIBAN Nauseas	Paro cardiaco Edema pulmonar
14.	(Hutchinson, 2019)	Costa Rica	Revisión Sistemática			NIFEDIPINA 48 Horas RR 0.87 (0.63 - 1.21) IC 95%				48 Horas		NIFEDIPINA Cefalea, náusea e hipotensión				Taquicardia, rubor, náusea y vomito
15.	(Hawkins, 2019)	Francia	Meta-Análisis	0 Días		NIFEDIPINA 48 Horas						NIFEDIPINA Taquicardia				
16.	(Routi, 2020)	Paraguay	Revisión Sistemática	0 Días	TERBUTALINA 48 Horas RITODRINA 48 Horas (RR 0,68 IC 95% 0,53-0,88)	NIFEDIPINA 48 Horas (RR 0,30 IC 95% 0,21-0,43)	INDOMETACINA 48 Horas (RR promedio 0,20 IC 95% 0,03 - 1,28; dos estudios con 70 mujeres)	NITROGLICERINA 48 Horas (RR 1,19 IC 95% 0,74 - 1,90)	ATOSIBAN 48 Horas (RR 1,05 IC 95% 0,15-7,43).	48 Horas (RR 0,56 IC 95% 0,27-1,14)	TERBUTALINA náuseas y vómitos, palpitaciones, taquicardia, arritmias cardiacas, hipotensión,	NO REPORTAN	INDOMETACINA plaquetopenia, náuseas, emesis, reflujo gastroesofágico y gastritis	NITROGLICERINA cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, enrojecimiento, palpitaciones	ATOSIBAN Cefalea, náusea, dolor torácico e hipotensión.	diaforesis, bochornos, náusea, vómito, cefalea, Letargia, nistagmus, visión borrosa, diplopía, palpitaciones y edema pulmonar
17.	(Robles, 2020)	Costa Rica	Revisión Sistemática	0 Días	48 Horas	NIFEDIPINA 48 Horas	INDOMETACINA 48 Horas	0 Días	0 Días	0 Días	Náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia, temblor, cefalea, disnea	NIFEDIPINA Náuseas, mareos, edema miembros inferiores	INDOMETACINA Náuseas, vómitos, palpitaciones, taquicardia, temblor	NITROGLICERINA Mareos, cefalea, náusea, vómito, palpitación	ATOSIBAN Hipersensibilidad	Diaforesis, rubor facial, la toxicidad de magnesio
18.	(Zamoraño, 2020)	México	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 3 Días			ATOSIBAN 5 Días			NIFEDIPINA Mas efectos adversos			ATOSIBAN Menos efectos adversos	
19.	(Hodgett, y otros, 2021)	Reino Unido	Meta-Análisis	0 Días Combinación 48 horas (RR 1,17, IC del 95%: 1,07 a 1,27; EC moderada) 7 días (RR 1,19, IC del 95%:	48 horas (RR 1,12, 95 % intervalo de confianza (IC) 1,05 a 1,20 evidencia de certeza baja) y 7 días (RR 1,14, IC del 95 %: 1,03 a	48 horas RR 1,16, IC del 95 %: 1,07 a 1,24; evidencia de certeza baja), 7 días (RR 1,15, IC del 95 %: 1,04 a 1,27; evidencia de		48 horas (RR 1,17, IC del 95%: 1,05 a 1,31; evidencia de certeza moderada) 7 días (RR 1,18, IC del 95%: 1,02 a 1,37; evidencia de	48 horas (RR 1,13, IC del 95 %: 1,05 a 1,22; EC moderada), 7 días (RR 1,18, IC del 95 %: 1,07 a 1,30; EC alta), y posiblemente prolongar el Embarazo en 10	48 Horas (RR 1,12; IC del 95%: 1,02 a 1,23; evidencia de certeza moderada).	Disnea, palpitaciones, vómitos y posiblemente cefalea	NO REPORTAN		NO REPORTAN	NO REPORTAN	NO REPORTAN

				1,05 a 1,34; EC moderada)	1,25 evidencia de certeza baja)	certeza moderada)		certeza moderada).	días (IC del 95%: 2,3 más a 16,7 más)							
20.	(Cordova & Kory, 2021)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 4 Semanas						NO REPORTAN				
21.	(Tamayo, 2021)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 48 Horas			ATOSIBAN 48 Horas			NIFEDIPINA Rubor, cefalea, vértigo, taquicardia e hipotensión.		ATOSIBAN palpitaciones, taquicardia, Hipotensión, vómitos y náuseas.		
22.	(Contreras, 2021)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA Mayor Prolongación				Segundo Mayor Prolongación		NO REPORTAN		NO REPORTAN		
23.	(Mohamed, 2021)	África	Meta-Análisis			NIFEDIPINA 48 Horas						NIFEDIPINA Taquicardia hipotensión, cefalea				
24.	(Shuai, 2021)	China	Meta-Análisis			COMBINACIÓN RITODRINA ATOSIBAN mayor prolongación					COMBINACIÓN RITODRINA CON ATOSIBAN Palpitaciones					
25.	(Canal, 2022)	España	Revisión Sistemática		48 Horas				0 Días		NO REPORTAN			NO REPORTAN		
26.	(WHO, 2022)	Suiza	Revisión Sistemática		TERBUTALINA 48 horas (RR 1,12, IC del 95 %: 1,05 a 1,20; certeza baja) 7 días (RR 1,12, IC del 95 %: 1,05 a 1,20; certeza baja)	48 horas (RR 1,16, IC del 95 %: 1,07 a 1,24; certeza baja) 7 días (RR 1,15, IC del 95 %: 1,04 a 1,27; certeza moderada) nacimiento (DM 4,66 días, IC del 95 %: 0,13 a 9,19; certeza alta)	48 horas (RR 1,11, IC del 95 %: 1,01 a 1,23; certeza baja) 7 días (RR 1,04, IC del 95 %: 0,88 a 1,24; certeza moderada). (DM 3,31 días, IC del 95 %: - 4,41 a 11,03; certeza baja)	48 Horas (RR 1,13, 95% CI 1.05 a 1.22; certeza moderada) 7 días (RR 1,18, IC del 95%: 1,07 a 1,30; certeza alta) (DM 9,54 días, IC del 95%: 2,35 a 16,73; certeza baja)	48 Horas 7 Días	48 Horas (RR 1,12, IC del 95%: 1,02 a 1,23; certeza moderada).	Cefalea, nausea, vomito, disnea	Cefalea, nausea y vomito	Palpitaciones y taquicardia	Cefalea e hipotensión	Hipotensión nausea y disnea	Cefalea
27.	(Sebastiana, 2022)	Australia	Revisión Sistemática							0 Días					NO REPORTAN	
28.	(Villalba, 2022)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 48 Horas						NO REPORTA				
29.	(Ortiz & Tixi, 2022)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 48 Horas				24 Horas		NO REPORTA			NO REPORTAN	
30.	(Miranda & Vizcaino, 2022)	Ecuador	Proyecto De Investigación			NIFEDIPINA 1-5 Dias. Más Efectiva A Corto Plazo				1-5 Días		NO REPORTAN			Cefalea, náuseas, vómitos, hipotensión y taquicardia	

Elaborado por: Daysi Ivonne Reyes Rosero y Felipe Sebastián Villagómez Haro (2022)