

Recomendaciones para el uso racional de los uteroinhibidores en la práctica clínica.

Clínica Ginecotocológica A Prof. Dr. Leonel Briozzo

Clínica Ginecotocológica B Prof. Dr. Washington Lauría

Clínica Ginecotocológica C Prof. Dr. Justo Alonso

Departamento de Farmacología y Terapéutica Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

1. Introducción.

El parto de pretérmino, definido como el nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en países en vías de desarrollo y desarrollados (1-5). Se asocia con 70 % de las muertes neonatales y con 75 % de la morbilidad neonatal severa, así como con morbilidad a largo plazo (6-10). Además, se estima que 99 % de las muertes neonatales en todo el mundo ocurren en países de ingresos bajos y medios con partos de pretérmino. En estos el parto de pretérmino determina 28 % de aquellas muertes (5).

En Uruguay nacen cerca de 47.000 niños cada año, de los cuales 4.500 nacen prematuros. Al menos 20.000 nacen en hogares con necesidades básicas insatisfechas. (11).

La incidencia de parto de pretérmino ha aumentado tanto en países desarrollados como en los menos desarrollados. Esto es atribuible probablemente al uso creciente de tecnología en reproducción asistida, embarazos múltiples, la proporción creciente de partos en mujeres de más de 34 años y el parto de pretérmino por indicación médica (1;12;13;14;15).

El parto de pretérmino puede ocurrir debido al inicio espontáneo del trabajo de parto en aproximadamente 50% de los casos, por rotura prematura de membranas ovulares en 30% y por interrupción electiva del embarazo debido a causas maternas y/o fetales que pongan en riesgo a algún componente del binomio en 20 % de los casos (iatrogénica) (16;17).

Los esfuerzos en prevenir la prematurez no constituyen un objetivo en si mismo, ya que lo que complica la prematurez son las patologías que acompañan a esta y que provocan la morbilidad y mortalidad neonatal. Las complicaciones más comunes de la prematurez son el síndrome de distress respiratorio (principal causa de muerte y de enfermedad pulmonar crónica y presente en 40 % - 50 % de los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación); hemorragia intraventricular (causa importante de parálisis cerebral y retraso mental) y enterocolitis necrotizante (18). En un estudio epidemiológico en América Latina, 25 % de los recién nacidos de pretérmino que fueron seguidos hasta los dos años de edad, mostraron daños neurológicos severos (19). El análisis de los dato del Sistema Informático Perinatal (SIP) – base de datos

perinatal latinoamericana – de nuestro país, muestra que la frecuencia del síndrome de distress respiratorio en recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional cercana a 30 % y el riesgo de daño neurológico es 4 a 10 veces mayor en los recién nacidos antes de las 35 semanas que en aquellos nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. Como consecuencia de esta morbilidad más alta, el tiempo medio de hospitalización de los neonatos nacidos antes de las 35 semanas es de 10 días (20).

Un dilema clínico en el tratamiento de los niños extremadamente prematuros es que la disminución de la tasa de mortalidad neonatal se asocia con un aumento de los sobrevivientes con morbilidad severa y deficiencias neurológicas (18;21). Dado que se ha hecho difícil alcanzar mejoras adicionales en las tasas de supervivencia de los niños extremadamente pretérminos, es importante diseñar medidas para disminuir la incidencia de parto de pretérmino.

Del punto de vista obstétrico para resolver este problema se plantea como objetivo terapéutico retrasar el nacimiento a través de medidas de uteroinhibición

Retrasar el nacimiento permite realizar inducción de la maduración pulmonar fetal o trasladar a la paciente a un centro de 3° nivel, únicas medidas que han demostrado disminuir la morbimortalidad neonatal.

Es necesario rediscutir las medidas terapéuticas utilizadas frecuentemente en nuestro medio para resolver este problema, debido al frecuente uso irracional de las medidas.

Diagnóstico de amenaza de parto de pretérmino.

Determinar el momento de inicio de la uteroinhibición constituye un paso fundamental para racionalizar su uso. Por lo tanto, establecer claramente el diagnóstico de amenaza de parto de pretérmino (APP), determinando qué paciente puede beneficiarse de la terapéutica recomendada, adquiere gran importancia.

En nuestro medio se maneja el concepto de Amenaza de Parto Pretérmino (APP), el cual surge de la bibliografía en castellano (22; 23; 24; 25), siendo sus criterios diagnósticos variados, aunque presentan elementos en común.

Si bien el objetivo de esta guía no es revisar el diagnóstico de APP, dada su heterogeneidad, se plantearán criterios clínicos mínimos para definirlo operativamente en esta guía, en base a la evidencia disponible.

La guía clínica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) define APP como: un proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando éste fracasa, podría conducir a un parto antes de las 37 semanas completas de gestación. El diagnóstico de APP se basa en la aparición de contracciones uterinas y en la presencia de modificaciones cervicales. Para este grupo las modificaciones cervicales y con carácter progresivo son la base del diagnóstico de APP (22).

Los mismos criterios se adopta en libros de texto de referencia, donde se resalta que cuando las contracciones uterinas se presentan aisladamente son insuficientes para definir APP, siendo fundamental las modificaciones cervicales (23; 24; 25).

Las clínicas inglesas y norteamericana de gineco-obstetricia hacen referencia a de factores de riesgo de parto pretérmino: contracciones uterinas excesivas dolorosas, dilatación, y borramiento cervical, y así como factores de riesgo epidemiológicos (25; 27; 28; 29; 30).

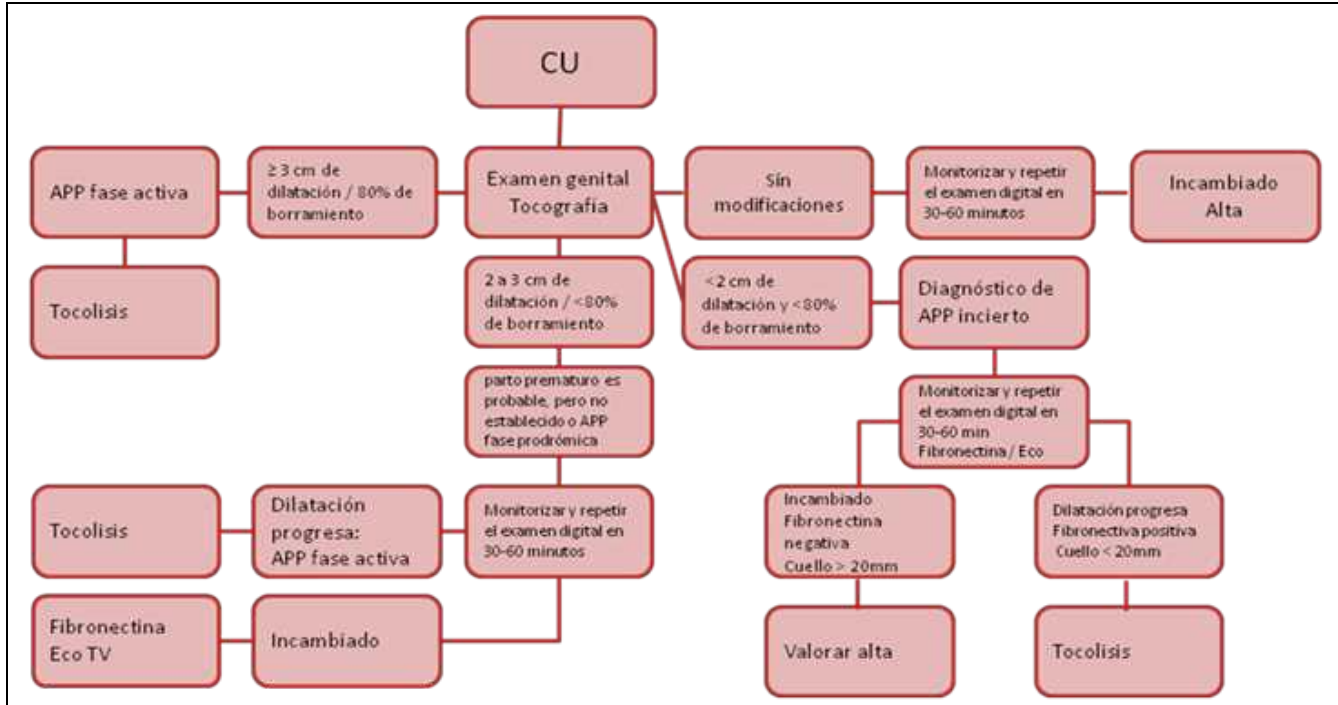
Internacionalmente no se reconoce una entidad llamada "APP", y esto se debe al bajo valor predictivo positivo que tienen los síntomas clínicos, con una alta incidencia de sobrediagnóstico, sobretratamiento y hospitalizaciones prolongadas (31). 80% de las llamadas APP terminarán en un parto de término (32).

Cuadro 1. Diagnóstico APP

APP se define como contracciones uterinas dolorosas con modificaciones cervicales progresivas antes de las 37 semanas de edad gestacional
 Debería excluirse la entidad "APP sin modificaciones cervicales" ya que no existe una entidad clínica llamada APP o riesgo de Parto Pretérmino que no incluya modificaciones cervicales ostensibles para su diagnóstico.

En base a lo analizado se propone un algoritmo de manejo de las pacientes con contracciones uterinas antes del término (cuadro 2).

Cuadro 2. Algoritmo de manejo de pacientes con contracciones uterinas dolorosas antes del termino



Eco TV: ecografía transvaginal.

2. Objetivo de la guía.

El objetivo principal de esta guía es optimizar el manejo terapéutico de la uteroinhibición y promover el uso racional de los uteroinhibidores disponibles.

3. Aspectos clínicos abordados por la guía.

Esta guía abordará los aspectos inherentes al manejo terapéutico de la APP con necesidad de retrasar el nacimiento para realizar inducción de la maduración pulmonar fetal o el traslado a un centro de 3° nivel de atención que cuente con CTI neonatal.

4. Metodología de trabajo para la elaboración de la guía.

Se revisó la evidencia disponible realizando una búsqueda sistemática de información en Pubmed y Cochrane. Se analizaron ensayos clínicos controlados, meta-análisis, revisiones y se revisaron las guías de práctica clínica, estudios de costo-efectividad y estudios de cohorte prospectivos. Además se revisaron las guías de práctica clínica disponibles en las páginas web de NICE; NGC; SIGN y libros de texto de referencia en obstetricia (22,23).

Se clasificó la evidencia según la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (33).

Se actualizará la guía cada 2 años.

Cuadro 3. Niveles de evidencia (NICE)

<u>Niveles de evidencia</u>
1++ Meta análisis de alta calidad revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados o ensayos clínicos randomizados con muy bajo riesgo de sesgo
1+ Meta análisis bien conducido, revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados o ensayos clínicos randomizados con bajo riesgo de sesgo
1- Meta análisis, revisión sistemática de ensayos clínicos randomizados o ensayos clínicos randomizados con alto riesgo de sesgo
2++ Revisión sistemática de alta calidad de casos controles o estudios cohortes con muy bajo riesgo de sesgos y alta probabilidad de relación causal
2+ Estudios casos control o cohorte bien diseñado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de relación causal
2- Caso control o estudio cohorte con alto riesgo de sesgo y alta chance de relación no causal
3 Estudios no analíticos (reporte de casos)
4 Opinión de expertos

Cuadro 4. Grados de recomendación (NICE modificados)

<p><u>Grados de recomendación:</u></p> <p>A: Por lo menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínicos randomizado 1++ y directamente aplicable a la población objetivo</p> <p>Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados o estudio 1+ directamente aplicables a la población objetivo y con resultados consistentes</p> <p>Evidencia de alta calidad que apoya la recomendación</p> <p>B estudios 2++ directamente aplicables a las población objetivo con resultados consistentes</p> <p>Evidencia extrapolada de estudios 2++</p> <p>Evidencia de mediana calidad que apoya la recomendación</p> <p>C estudios 2+ directamente</p> <p>Evidencia de baja calidad que apoya la recomendación</p> <p>D: evidencia 3 o 4 o extrapolable de estudios 2+</p> <p>Recomendación basada en opinión de expertos</p>

5. Declaración de conflicto de intereses.

Los autores declaran que no tener conflicto de interés para elaborar esta guía.

6. Destinatarios de la guía.

Esta guía está destinada a médicos gineco- obstetras y médicos generales.

7. Medidas terapéuticas disponibles.

Medidas terapéuticas no farmacológicas.

REPOSO EN CAMA

El reposo en cama tanto en el hospital como en domicilio es una medida frecuentemente utilizada en la práctica diaria y descrita en libros clásicos de obstetricia. La justificación fisiopatológica de esta medida es la observación de que las tareas de esfuerzo y la actividad física se asocian con partos de pretérmino y que el reposo disminuiría la contractilidad uterina (34).

Por otro lado se ha visto que esta medida tiene efectos deletéreos como mayor riesgo de trombosis venosa, atrofia muscular y pérdida de peso. A su vez induce sentimientos ambivalentes con respecto al embarazo, ya que el reposo puede aumentar los gastos familiares directamente relacionados con el cuidado de otros hijos e indirectamente por el ausentismo laboral (35;36).

A pesar de todo lo analizado no existe evidencia que esté a favor o en contra del reposo para la prevención del parto de pretérmino. Dado los potenciales efectos

adversos para la madre y su familia y el incremento de los costos al sistema de salud, el reposo en cama no se debería indicar de rutina en los casos de APP.

Aún está en discusión el potencial beneficio en pacientes con riesgo de parto prematuro (34;35).

Medidas terapéuticas farmacológicas.

HIDRATACIÓN

El uso de hidratación intravenosa para controlar la actividad uterina, se basa en que la rápida administración de fluidos bloquea la liberación a nivel central de ADH (hormona antiurética) y de oxitocina a través de la expansión del volumen sanguíneo y de la distensión de la aurícula izquierda con la consiguiente aparición del reflejo de Henry Gauer (37-39).

Una revisión sistemática que incluyó un total de dos ensayos clínicos no evidenció un claro beneficio en el grupo de pacientes incorporadas al grupo de hidratación para la disminución del parto de pretérmino (40). Debido a la falta de evidencia que demuestre efectividad en la hidratación durante la amenaza de parto de pretérmino esta intervención no debería ser recomendada en forma rutinaria.

AGENTES UTEROINHIBIDORES

Contexto de la evidencia

No hay clara evidencia de que los agentes tocolíticos mejoren los resultados neonatales, éstos solo logran retrasar el nacimiento hasta 7 días sin efectos significativos en el nacimiento pretérmino ni efectos claros en la morbilidad perinatal y neonatal. Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (ECC) comparando tocolíticos con placebo evidenció la disminución del riesgo de parto a las 24 horas, 48 horas y 7 días pero ninguno se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en disminuir el riesgo de nacer antes de las 30, 32 o 37 semanas (41).

Los agentes tocolíticos aprobados en diferentes países por las agencias internacionales reguladoras de medicamentos no son coincidentes. La Food and Drug Administration (FDA) tiene aprobado ritodrina y terbutalina, la Medicines Healthcare Products Regulatory Agency, agencia reguladora inglesa, tiene aprobado ritodrina y atosiban y la European Medicines Agency (EMA) tiene aprobado solamente atosiban. La Organización Mundial de la Salud incluye, en su listado de medicamentos esenciales para el embarazo, a la nifedipina como único agente uteroinhibidor.

En Uruguay, el Formulario Terapéutico de Medicamentos cuenta sólo con fenoterol para uso como agente tocolítico.

Si bien es probable que la tocólisis sea beneficiosa para completar la maduración pulmonar con corticoides o el traslado de la paciente a un centro de 3° nivel, estos beneficios no están formalmente probados en ensayos clínicos randomizados. Se destaca que el único procedimiento que ha demostrado eficacia en posponer el nacimiento es la tocólisis aguda (definida como el tratamiento durante un plazo

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

máximo de 48 horas), ya que la tocolisis de mantenimiento (más allá de 48 horas) no mostró diferencias clínicas con el no tratamiento por lo que no se recomienda.

Los resultados neonatales alcanzados con las diferentes medidas terapéuticas no están claramente determinados en la evidencia clínica disponible, a lo que se suma la insuficiente información sobre eficacia y seguridad a largo plazo (42).

Uteroinhibidores disponibles

Existen diferentes grupos de medicamentos utilizados como agentes tocolíticos: agonistas beta adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, antiinflamatorios no esteroideos y otros como sulfato de magnesio, y dadores de óxido nítrico.

La selección de un agente tocolítico debe basarse en los tres criterios básicos de selección de para una determinada indicación medicamento: eficacia, seguridad y costos.

A continuación se resumen las indicaciones de uso de los agentes uteroinhibidores disponibles

Cuadro 5. Indicación de tocolíticos

<p><u>Cuando usar agentes uteroinhibidores:</u> Paciente con diagnóstico de APP</p> <ul style="list-style-type: none">➤ Necesidad de realizar inducción de la maduración pulmonar (antes de 35 semanas)➤ Necesidad de derivar a centro de referencia 3° nivel con CTI neonatal <p>Una vez en centro de 3° nivel y con maduración pulmonar completa su uso NO es recomendable</p>

NIFEDIPINA

Perfil farmacológico

La nifedipina es un bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina. Su uso como tocolítico se debe a su mecanismo de acción al prevenir la entrada de calcio a la célula miometrial y la generación de relajación muscular.

La nifedipina se utiliza por vía oral. Existen 2 tipos de preparados, de liberación inmediata y de liberación retard. Toda la evidencia disponible sobre su uso como tocolítico, utiliza los preparados de liberación inmediata, justificado por la necesidad de un inicio de acción más rápido. Los comprimidos de liberación inmediata alcanzan una concentración máxima a los 15-45 minutos, con una biodisponibilidad vía oral de 45-75%, una vida media de eliminación de 2 a 5 horas y una duración de acción de 6 horas.

Eficacia

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

Un meta-análisis del año 2011, que compara nifedipina con otros tocolíticos (no existe ECC comparando con placebo) evidencia diferencias estadísticamente significativas de eficacia comparado con los agonistas beta adrenérgicos para disminuir el riesgo de parto en 7 días (RR de 0,82 (IC 95% 0,70-0,97)) y disminuye el riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas (RR de 0,77 (IC 95% 0,66-0,91)). No presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al sulfato de magnesio ni con atosiban (pequeño ECC de 40 pacientes). Se agrega además que mejora los resultados neonatales, ya que en uno de los ensayos clínicos incluidos que la compara con beta adrenérgicos, reduce el riesgo de distress respiratorio (RR 0,63 (IC 95% 0,46-0,86)) (43).

En una revisión Cochrane del 2003 se evidenció menor riesgo de enterocolitis necrotizante y hemorragia interventricular que los demás tocolíticos pero sin diferencias a nivel de la mortalidad fetal ni neonatal, ni en los resultados deletéreos a largo plazo (44).

Seguridad

Nifedipina en comparación con beta adrenérgicos, tiene menor incidencia de reacciones adversas y menor incidencia de suspensión por reacciones adversas. La incidencia de reacciones adversas severas con nifedipina es 0,9% (42). Como bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina sus principales reacciones adversas derivan de uno de sus principales efectos, la vasodilatación. Estos efectos adversos se ven principalmente en los preparados de liberación estándar (cefalea, rubor facial, náuseas, hipotensión y taquicardia). Si bien la hipotensión es uno de los efectos adversos más preocupantes, la incidencia es baja y no se ha demostrado repercusión a nivel fetal (46). Diversos estudios en humanos no han mostrado disminución en el flujo uterino, sin cambios en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, umbilical ni cerebral media (46). Nifedipina cruza la placenta pero su efecto a largo plazo en los neonatos es incierto. En animales no se han descrito defectos congénitos, ni alteraciones hemodinámicas fetales ni neonatales Según la clasificación de riesgo teratogénico de la FDA es categoría C de riesgo.

Las contraindicaciones clásicas para la nifedipina son aquellas cardiopatías como la insuficiencia cardiaca congestiva, angor inestable, infarto agudo de miocardio y estenosis aórtica severa. Las mismas deberán individualizarse en cada paciente dado que las condiciones de uso de la nifedipina como tocolítico (a corto plazo) podrán permitir su uso en algunas circunstancias especiales. Como principales contraindicaciones a su uso tocolítico se destacan: la hipotensión severa y el uso concomitante con sulfato de magnesio. En pacientes con PA menor a 90/50 (punto de corte considerado de exclusión en la mayoría de los ECC) es recomendable no iniciar el tratamiento o suspender. El uso concomitante con sulfato de magnesio, utilizado como neuroprotector, se asociaría a mayor riesgo de bloqueo neuromuscular e hipotensión. No obstante, algunos ensayos clínicos en que se evalúa la eficacia neuroprotectora de sulfato de magnesio no excluyen a pacientes que utilizan como tocolítico nifedipina (47).

Las precauciones para el uso de nifedipina son las pacientes diabéticas y aquellas situaciones que aumenten el riesgo de edema pulmonar como el embarazo múltiple

Dosis

La dosis inicial habitualmente utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos es de 10 a 20 mg. seguido de 10 mg. cada 15 min., ajustando según la actividad contráctil, con una dosis máxima de 40 mg. en la primera hora, y luego 20 mg. cada 6-8 horas por 48 horas. (43)

Cuadro 6. Dosis nifedipina

<u>Nifedipina (liberación Inmediata)</u>
10 a 20 mg. dosis inicial
10 mg. cada 15 min según actividad contráctil (dosis máxima de 40 mg. en 1ª hora)
20 mg. cada 6-8 horas por 48 horas
Recordar suspender: si PA<90/50

INDOMETACINA

Perfil Farmacológico

Indometacina corresponde al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas actúan como agentes que desencadenan y mantienen el trabajo de parto, por lo que los agentes inhibidores de la ciclooxigenasa son utilizados como tocolíticos. Dentro de estos la más utilizada es indometacina ya que ha sido la más evaluada dentro de su grupo como tocolítico con eficacia demostrada (48;49).

Eficacia

Dentro de los estudios incluidos en una revisión Cochrane, un pequeño trabajo de 36 pacientes que compara indometacina con placebo evidenció una reducción del riesgo de nacimiento antes de las 37 semanas (RR 0,21 (IC 95% 0,07-0,62)), y otros 2 estudios de 70 pacientes no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del riesgo de nacimiento en 48 hs. y 7 días. Tres estudios (n: 168) incluidos en la revisión que compararon los inhibidores de la COX versus otros tocolíticos, mostraron una reducción en el número de nacimiento antes de las 37 semanas (RR 0,53 (IC 95% 0,31-0,94)). No se encontraron diferencias en los resultados maternos ni neonatales comparando inhibidores de la COX no selectivos versus inhibidores selectivos de las COX 2. No hay evidencia de que los inhibidores de la COX 2 disminuyan el riesgo de parto pretérmino. (50)

Comparado con nifedipina se evidenció la superioridad de ésta en disminuir las contracciones en las primeras 2 horas pero sin diferencias en retrasar el parto dentro de 48 hs. ni 7 días, ni diferencias en la edad gestacional al nacimiento (51).

Seguridad

Los principales riesgos descritos para indometacina son el cierre precoz del ductus arterioso fetal y oligoamnios. La evidencia sobre el riesgo de cierre del ductus arterioso precoz no es concluyente. Un meta-análisis que evaluó la seguridad de la indometacina en neonatos no evidenció aumento del riesgo de complicaciones neonatales y el uso prolongado se ha asociado raramente con riesgo de cierre precoz del ductus (53;54). Una revisión sistemática posteriormente publicada evidenció que si bien los inhibidores de la COX presenta un riesgo mayor de cierre precoz del ductus arterioso comparado con placebo , no hubo una diferencia significativa comparando con otros agentes tocolíticos (54).

El resto de los efectos adversos clásicamente asociados a los antiinflamatorios no esteroideos se deben principalmente a su mecanismo inhibitorio de la COX y por lo tanto son dosis dependientes: gastrointestinales (dispepsia leve, pirosis, úlceras), renales (insuficiencia renal, observada en poblaciones de riesgo con insuficiencia cardíaca y nefropatías crónicas, retención hidro-salina, hiperpotasemia), hipersensibilidad (más frecuente en asmáticos y portadores de pólipos nasales). Corresponde a categoría B de la FDA durante 1° y 2° trimestre, y categoría D en el 3^{er} trimestre.

Dosis

Cuadro 7. Dosis de indometacina habitualmente utilizadas

<u>Indometacina.</u>
Intrarrectal 100 mg. día por 48 horas
Vía oral 50 mg. inicial continuar con 25 mg. cada 4-6 hs.
No usar después de las 32 semanas ni por más de 48 horas

ATOSIBAN

Perfil Farmacológico

Atosiban es un antagonista de los receptores de oxitocina que a diferencia de otros agentes se ha desarrollado específicamente como tocolítico. Bloquea los receptores de oxitocina en el miometrio, previniendo el aumento del calcio intracelular, relajándolo. Por su selectividad órgano específica es que se le ha adjudicado una superioridad teórica como agente tocolítico.

Eficacia

Una revisión Cochrane mostro una eficacia tocolítica similar a los beta miméticos y al placebo, con resultado perinatal similar al placebo excepto por el peso al nacer, asociándose con un mayor riesgo de peso menor a 1500 gr. al nacer. (RR 1,96 (IC 95% 1,15-3,35)). Entre las explicaciones de los autores para este riesgo se destacan: desequilibrio en la asignación de las pacientes (mayor n de pacientes con menos de 26 semanas en el grupo de atosiban), y posible bloqueo de receptores de vasopresina a nivel fetal por el atosiban que generaría cambios en el líquido amniótico con alteraciones del desarrollo renal o pulmonar. La falta de eficacia puede relacionarse con su mecanismo de acción, ya que interactúa con receptores miometriales cuya densidad depende de la edad gestacional, por lo que es posible que sea más efectivo en gestaciones mayores. En comparación con los agonistas adrenérgicos, no hay diferencias significativas en nacimientos dentro de 7 días ni de 48 hs. Los resultados de la revisión Cochrane no apoyan la superioridad teórica del atosiban, aunque demuestran una clara ventaja sobre los beta miméticos por su mejor perfil de seguridad materna (55;56).

No ha sido comparado con antagonistas de los canales de calcio en ECC. Una revisión que realiza la comparación indirecta entre nifedipina y atosiban no evidenció diferencias significativas en retrasar el parto. Nifedipina redujo el síndrome de distress respiratorio (RR 0,55 (0,32-0,97)) pero no hay otras diferencias medibles de morbimortalidad neonatal (56).

Seguridad

Los únicos efectos adversos descritos son las náuseas y las reacciones en el sitio de inyección. Dado sus efectos órganos específicos no se ha asociado a otros efectos adversos maternos. Debido a la asociación con peso al nacer menor a 1500 grs. la FDA no lo ha aprobado, encontrándose en revisión.

Dosis

La administración de atosiban requiere de una dosis carga, seguida de un plan de mantenimiento.(55)

Cuadro 8. Dosis de Atosiban

<u>Atosiban</u>
Dosis carga 6,75 mg. en 1 minuto seguido de 18 mg/hora por 3 hs. Luego 6 mg/hora por 48hs hs (hasta un máximo de 330 mg.).

Perfil Farmacológico

Los agonistas beta adrenérgicos activan la adenil ciclasa, aumentando el AMPc lo que disminuye la actividad miosin quinasa tanto por fosforilación de la enzima como por disminución del calcio intracelular determinando así relajación miometrial. A nivel mundial los principales beta miméticos utilizados como tocolíticos son ritodrina y terbutalina, dado que la eficacia surge de ECC con estos fármacos.

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

Eficacia

Si bien existe evidencia de que estos fármacos reducen el riesgo de parto en 48 hs. comparado con placebo (RR 0,63% (IC 95% 0,53-0,75)), no hay evidencia de que sean más efectivos que otros tocolíticos (55;57). Se asume que la eficacia tocolítica es de grupo y no existe evidencia para elegir un beta adrenérgico sobre otro. No obstante se destaca que la evidencia sobre la eficacia de fenoterol es escasa.

Seguridad

Se destaca la alta frecuencia (1,7%) de efectos adversos severos incluso con riesgo vital materno (43;57). Las principales reacciones adversas descritas son: palpitaciones, arritmias, temblor, náuseas, vómitos, cefalea, dolor torácico, hiperglicemia, disnea, con alta posibilidad de que surja la necesidad de discontinuar el tratamiento por éstos. Se han descrito casos de edema pulmonar agudo, un efecto adverso severo pero poco frecuente (0,23%), muchas veces asociado al gran volumen de líquido aportado (45). Fenoterol y salbutamol corresponden a categoría C de la FDA.

Dosis

Los agonistas beta-adrenérgicos como tocolíticos se administran por bomba de infusión continua intravenosa. Habitualmente el volumen de infusión se aumenta cada 15-20 minutos de no ceder el patrón contráctil. La dosis que logre la uteroinhibición se mantiene por 4 horas. De no lograr la uteroinhibición luego de 8-12 horas de tratamiento se suspende la infusión.

Cuadro 9. Dosis de Beta-adrenérgicos

<u>Salbutamol</u>
Dosis: 2,5-45 mcg/min por BIC (1 ampolla en 100 cc 0,5 cc/min a 9 cc/ min)
<u>Fenoterol</u>
(actualmente no comercializado en Uruguay)
Dosis: 1-4 mcg/min (2 ampollas en 500 cc SF por BIC 20-30 ml/hora)

SULFATO DE MAGNESIO

Sulfato de Magnesio actuaría como tocolítico por inhibición competitiva de calcio, pero no hay clara evidencia de que reduzca el riesgo de parto pretérmino, por lo que no debería usarse para esta indicación. Presenta inadecuado perfil de seguridad materno y perinatal (59).

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

Actualmente se recomienda para realizar neuroprotección, debido que ha demostrado una reducción del riesgo de parálisis cerebral en el nacimiento de pretérmino severo (47).

COSTOS

En un análisis de costo efectividad realizado en EEUU se concluyó que indometacina y nifedipina son las opciones más costo efectivas (58).

Se resumen los costos de los tratamientos arriba mencionados, considerando el costo de un tratamiento de 48 horas a los precios de compra del Departamento de Farmacia del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Cuadro 10. Costo de tratamiento uteroinhibidor por 48 horas

Fármaco	Costo 48hs de tratamiento (pesos uruguayos)
Nifedipina	\$ 23
Indometacina	\$ 30
Atosiban	\$ 17.000
Salbutamol	\$ 2500
Fenoterol	\$ 300

COMBINACIÓN DE TOCOLÍTICOS

La combinación de agentes tocolíticos aumentaría la incidencia de efectos adversos severos y no existe evidencia a favor de la mayor eficacia de la combinación de agentes frente a un único tocolítico, por lo que no debería usarse. Existe un protocolo Cochrane para una revisión sistemática con los objetivos de valorar la eficacia y seguridad de la combinación de agentes comparado con otros tratamientos, no tratamiento aún en ejecución (45).

8. Recomendaciones para el uso racional de las medidas de uteroinhibición en la práctica clínica.

A continuación se resumen las medidas de uteroinhibición con su grado de recomendación. Las mismas se presentan también en el anexo 1.

8.1 Indicación de la uteroinhibición

Recomendación A

La uteroinhibición está indicada en paciente con diagnóstico de APP con necesidad de realizar inducción de la maduración pulmonar (antes de 35 semanas) y/o necesidad de derivar a centro de referencia 3° nivel con CTI neonatal.

Una vez en centro de 3° nivel y con maduración pulmonar su uso NO es recomendable

8.2 Medidas no farmacológicas

Recomendación A

Reposo en cama

No se recomienda sistemáticamente reposo debido a la falta de evidencia a favor de su beneficio clínico.

8.3 Medidas farmacológicas

Recomendación A

Hidratación

No se recomienda sistemáticamente hidratación debido a la falta de evidencia a favor de su beneficio clínico.

Fármacos uteroinhibidores

Recomendación A

Existe evidencia de alta calidad para recomendar el uso de nifedipina, indometacina y atosiban como uteroinhibidores.

En embarazos menores de 32 semanas de edad gestacional se recomienda utilizar nifedipina o indometacina.

En mayores de 32 semanas de edad gestacional se recomienda el uso de Nifedipina.

Dado su alto costo y la menor evidencia clínica a favor de la eficacia de atosiban se recomienda restringir su uso para aquellos embarazos mayores de 32 semanas de edad gestacional con contraindicación para el uso de nifedipina. En embarazos menores de 32 semanas con contraindicación para el uso de nifedipina e indometacina.

Existe evidencia de alta calidad que no demuestra mayor eficacia de los Agonistas Beta adrenérgicos comparados con los demás uteroinhibidores.

Recomendación A

Dado que los agonistas beta adrenérgicos no han demostrado ser más eficaces y presentan un inadecuado perfil de seguridad no recomendamos su uso como uteroinhibidores.

9. Monitorización de la respuesta terapéutica

El uso racional de los uteroinhibidores implica no solo su indicación y prescripción adecuada sino también su correcta monitorización posterior.

La monitorización de la respuesta terapéutica incluye la monitorización de los efectos terapéuticos, adversos y tóxicos, y la adherencia al tratamiento.

En el caso de los uteroinhibidores la monitorización es especialmente importante debido a que en las recomendaciones de estas guías se incluyen medicamentos que no son habitualmente utilizados en la práctica clínica (nifedipina, atosiban), o con un inadecuado perfil de seguridad (indometacina, beta adrenérgicos).

Se recomienda la aplicación de una ficha de seguimiento pre codificada (anexo 2) para la evaluación de la efectividad y seguridad de los uteroinhibidores.

AUTORES

Clínica Ginecotocológica A Prof. Dr. Leonel Briozzo

Dra. Verónica Fiol¹

Dra. Fernanda Nozar¹

Dr. Diego Greif²

Clínica Ginecotocológica B Prof. Dr. Washington Lauría

Dr. Gerardo Viturera¹

Dra. Stephanie Viroga³

Clínica Ginecotocológica C Prof. Dr. Justo Alonso

Dr. Claudio Sosa⁴

Dra. Magdalena Zolessi²

Departamento de Farmacología y Terapéutica Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dr. Gustavo Tamosiunas⁵

Dra. Noelia Speranza⁶

Dra. Silvia Xavier⁷

Dra. Stephanie Viroga⁷

¹ Prof. Adjunta/o de Clínica Ginecotocológica

² Asistente de Ginecotocológica

³ Residente de Ginecotocológica

⁴ Prof. Agregado de Clínica Ginecotocológica

⁵ Prof. Titular del Departamento de Farmacología y Terapéutica

⁶ Prof. Adjunta del Departamento de Farmacología y Terapéutica

⁷ Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica

Bibliografía

- (1) Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:3-7.
- (2) Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002 Nov;100(5 Pt 1):1020-37.
- (3) Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000;17(7):357-65.
- (4) Buekens P, Klebanoff M. Preterm birth research: from disillusion to the search for new mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jul;15 Suppl 2:159-61.
- (5) Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):891-900.
- (6) McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985 Jan 10;312(2):82-90.
- (7) Dollfus C, Patetta M, Siegel E, Cross AW. Infant mortality: a practical approach to the analysis of the leading causes of death and risk factors. *Pediatrics* 1990 Aug;86(2):176-83.
- (8) Repka MX. Ophthalmological problems of the premature infant. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8(4):249-57.
- (9) Lubchenco LO, Delivoria-Papadopoulos M, Butterfield LJ, Metcalf D, Hix IE, Jr., Danick J, et al. Long-term follow-up studies of prematurely born infants. I. Relationship of handicaps to nursery routines. *J Pediatr* 1972 Mar;80(3):501-8.
- (10) Lubchenco LO, Delivoria-Papadopoulos M, Searls D. Long-term follow-up studies of prematurely born infants. II. Influence of birth weight and gestational age on sequelae. *J Pediatr* 1972 Mar;80(3):509-12.
- (11) http://www.fundacionalvarezcaldeyrobarcia.org.uy/prematurez_cifras.html
- (12) Arias E, MacDorman MF, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics--2002. *Pediatrics* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1215-30.
- (13) Branum AM, Schoendorf KC. Changing patterns of low birthweight and preterm birth in the United States, 1981-98. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002 Jan;16(1):8-15.
- (14) Bettiol H, Rona RJ, Chinn S, Goldani M, Barbieri MA. Factors associated with preterm births in southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts born 15 years apart. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000 Jan;14(1):30-8.
- (15) Barros FC, Victora CG, Barros AJ, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle-income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):847-54.

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

- (16) Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* 1991 Feb;164(2):467-71.
- (17) Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:30-3.
- (18) Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000 Aug 10;343(6):378-84.
- (19) Silva-Parraga F, Carvajal T, Perez E, Alban VHL. Amenaza de parto pretermino. *Medicina (Guayaquil)* 1998;4(3):199-202.
- (20) Matijasevich A, Barros FC, Forteza CA, Diaz-Rossello JL. [Health care of very low birth weight infants in Montevideo, Uruguay: a comparison between public and private sectors]. *J Pediatr (Rio J)* 2001 Jul;77(4):313-20.
- (21) Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998 Jul 30;339(5):313-20.
- (22) SEGO. <http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=26&Itemid=141>. [En línea] [Citado el: 8 de mayo de 2011.]
- (23) Schwarcz, Sala, Duverges. Anomalías de la duración del embarazo. Parto Prematuro. *Obstetricia*. Buenos Aires : El Ateneo, 2005, págs. 253-269.
- (24) Arias, Fernando. Trabajo de parto pretérmino. Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2a. s.l. : Mosby. Doyma Libros, 1994, págs. 71-96.
- (25) Kayem, Goffinet, Haddad. Amenaza de parto prematuro. [aut. libro] EMC. *Obstetricia y Ginecología*. 2006, pág. E5 076 a 10.
- (26) Preterm labor and delivery. [aut. libro] Creasy. *Maternal Fetal Medicine*. 5a. 2004, 34.
- (27) Mercer RL, Goldenberg A, Das MS The preterm prediction study: a clinical risk assesment system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996, Vol. 174, pág. 1886.
- (28) Alanen, A. Does screening reduce prterm birth? *British Medical Journal*. 2004, Vol. 329, pág. 374.
- (29) Gabbe. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 5a. 2007.
- (30) Mercer, B. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1997, Vol. 11, 1.
- (31) A Ochoa, J Perez. Preterm Labour. Premature rupture of membranes. *An. Sist. Sanit. Navarra*. 2009, Vol. 32, págs. 105-119.
- (32) Ozmen, S. Tocolíticos para el trabajo de parto prematuro. Comentario de la BSR. *Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS*. 27 de enero de 2006.
- (33) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. www.nice.org.uk

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

- (34) Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003581.
- (35) Bigelow C, Stone J. Bed rest in pregnancy. *Mt Sinai J Med* 2011 Mar;78(2):291-302.
- (36) Maloni JA, Kasper CE. Physical and psychosocial effects of antepartum hospital bedrest: a review of the literature. *Image J Nurs Sch* 1991;23(3):187-92.
- (37) CLARKE NP, GAUER OH, HENRY JP, REEVES JL, ZUIDEMA GD. Influence of moderate changes in blood volume on urine flow. *Am J Physiol* 1956 Jul;186(1):89-91.
- (38) HENRY JP, GAUER OH, REEVES JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956 Jan;4(1):85-90.
- (39) Bieniarz J, Burd L, Motew M, Scommegna A. Inhibition of uterine contractility in labor. *Am J Obstet Gynecol* 1971 Dec 1;111(7):874-9.
- (40) Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003096.
- (41) Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
- (42) Duley L, Bennet P. Tocolysis for Women in Preterm Labour. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2011;Green-top Guideline No. 1b.
- (43) Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Feb;204(2):134-20.
- (44) King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
- (45) de HR, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
- (46) Guclu S, Saygili U, Dogan E, Demir N, Baschat AA. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Dec;24(7):761-5.
- (47) Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
- (48) Berkman ND, Thorp JM, Jr., Hartmann KE, Lohr KN, Idicula AE, McPheeters M, et al. Management of preterm labor. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000 Oct;(18):1-6.
- (49) Bukowski R, Saade GR. New developments in the management of preterm labor. *Semin Perinatol* 2001 Oct;25(5):272-94.
- (50) King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.

Guías de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina - UdelaR

- (51) Kashanian M, Bahasadri S, Zolali B. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Jun;113(3):192-5.
- (52) Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005 Jul;106(1):173-9.
- (53) Savage AH, Anderson BL, Simhan HN. The safety of prolonged indomethacin therapy. *Am J Perinatol* 2007 Apr;24(4):207-13.
- (54) Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006 May;40(5):824-9.
- (55) Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
- (56) Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003 Dec;110(12):1045-9.
- (57) Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.
- (58) Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):383-6.
- (59) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.