

## Tratamiento tocolítico del parto prematuro



Nuria García y Cristina Aguilera

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

### Pregunta

¿Son eficaces y seguros los fármacos tocolíticos para tratar el parto prematuro?

### Respuesta

El parto prematuro o pretérmino (antes de la trigésimoséptima semana de gestación) sigue siendo un problema relevante por la morbilidad perinatal que ocasiona. Existen diversos fármacos tocolíticos (inhibidores del parto o reductores de la actividad uterina), que actúan sobre algunos de los mecanismos implicados en la regulación de la actividad uterina y del parto. Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos disminuyen la contractilidad del miometrio al reducir el calcio intracelular. El sulfato de magnesio suprime la transmisión nerviosa al músculo liso uterino. La indometacina inhibe las prostaglandinas. La nifedipina interfiere con la entrada de calcio a la célula, y el atosibán compite con la oxitocina por la unión a sus receptores<sup>1</sup>.

#### Tratamiento agudo

Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (ritodrina, terbutalina e isoxsuprina) son los fármacos de que se dispone de más información, especialmente la ritodrina. Los resultados de un primer metaanálisis en el que se comparó el tratamiento con agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, placebo o no tratamiento en mujeres con amenaza de parto prematuro demostraron que la administración de estos fármacos podía retrasar el parto, especialmente durante las primeras 48 h. También se observó una ligera reducción de la incidencia de los partos pretérmino; en cambio, no se apreciaron diferencias en la mortalidad o la morbilidad perinatales<sup>2</sup> (tabla 1). Posteriormente los resultados del ensayo clínico con ritodrina que mayor número de pacientes ha incluido ( $n = 708$ )<sup>3</sup> y los del metaanálisis de la Colaboración Cochrane<sup>4</sup>, en el que también se incluyó este último estudio, han sido similares (tabla 1).

Los datos sobre la eficacia del resto de fármacos tocolíticos son más escasos, pero los resultados también han sido similares. En otro metaanálisis de la Colaboración Cochrane<sup>5</sup> en que se comparó el uso de cualquier tocolítico con placebo o no tratamiento se produjeron menos partos a las 24 y a las 48 h y a los 7 días en el grupo tratado con algún tocolítico, pero tampoco se observaron diferencias entre los grupos

en la incidencia de partos pretérmino o la morbilidad neonatal (tabla 1).

También se han comparado los datos de eficacia entre algunos tocolíticos. En el metaanálisis que comparó la eficacia del sulfato de magnesio<sup>6</sup> con la de los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos en ninguna de las variables evaluadas (tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias en el análisis agrupado de los ensayos clínicos que compararon algún agonista  $\beta$ -adrenérgico con atosibán<sup>7</sup> (tabla 1). Sólo en el metaanálisis de los ensayos que compararon la eficacia de la ritodrina con la de la nifedipina, alguno de los resultados fue favorable al tratamiento con nifedipina<sup>8</sup> (tabla 1).

Esta falta de eficacia de los tocolíticos se intenta explicar en parte argumentando que en los ensayos no se ha estudiado a las pacientes que más podrían beneficiarse de la prolongación del embarazo (mujeres con una edad gestacional en el límite de la viabilidad o las que requieren traslado a un centro más especializado), o bien que los estudios son antiguos y pocas pacientes recibieron glucocorticoides para mejorar la maduración pulmonar fetal<sup>9</sup>. En relación con este último punto, los resultados de dos estudios retrospectivos más recientes realizados en neonatos prematuros con un peso inferior a 1.500 g demuestran una mejora de la morbilidad neonatal en el grupo que recibió tratamiento con tocolíticos y glucocorticoides, en comparación con el grupo tratado con tocolíticos solos o no tratado<sup>9,10</sup>.

#### Tratamiento de mantenimiento

Los resultados de los estudios publicados hasta ahora no han demostrado que el tratamiento de mantenimiento con tocolíticos sea eficaz. En el metaanálisis con el mayor número de ensayos clínicos incluidos (12 en total y 1.590 pacientes), aunque el período de latencia hasta el momento del parto en las mujeres tratadas con tocolíticos fue superior (media de 4,34 días; intervalo de confianza [IC] del 95%, 3,10-5,75), no se observaron diferencias entre el grupo tratado con tocolíticos (10 con betamiméticos, dos con sulfato de magnesio, uno con sulindac y otro con atosibán) y el grupo tratado con placebo o sin tratamiento para prevenir el parto prematuro (*odds ratio* [OR] = 0,95; IC del 95%, 0,77-1,17), la aparición de nuevos episodios de amenaza de parto prematuro (OR = 0,81; IC del 95%, 0,64-1,03), ni para mejorar la morbilidad neonatal<sup>11</sup>. Únicamente cuando se utilizaba el mismo tocolítico (concretamente ritodrina) para el tratamiento agudo y de mantenimiento se observaba una reducción de la frecuencia de nuevos episodios de amenaza de parto prematuro (OR = 0,59; IC del 95%, 0,41-0,85)<sup>11</sup>. Finalmente, se dispone de un ensayo clínico con nifedipina con un número reducido de pacientes ( $n = 74$ ), en el que tampoco se observaron diferencias (35,4 [3,2] semanas de gestación en el momento del parto en las tratadas y 35,3 [3,2] en las no tratadas;  $p = 0,9$ )<sup>12</sup>.

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.  
Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron.  
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona

Recibido el 6-6-2001; aceptado para su publicación el 19-7-2001

Med Clin (Barc) 2001; 117: 514-516

TABLA 1

**Resultados de los principales metaanálisis o análisis agrupados<sup>7</sup> que evalúan el tratamiento agudo con tocolíticos en la amenaza de parto prematuro**

Estudios	Grupos de tratamiento	Nº de ensayos clínicos (nº total de pacientes)	Resultados principales de eficacia: OR (IC del 95%)
King et al <sup>2</sup>	Agonistas $\beta$ -adrenérgicos <sup>a</sup> frente a placebo (o no tratamiento)	16 (890)	↓ del número de partos a las 24 y 48 h con betamiméticos: 0,29 (0,21-0,41) y 0,59 (0,42-0,83) ↓ del número de partos antes de la 37ª semana con betamiméticos: 0,71 (0,53-0,96) Sin diferencias significativas en la morbilidad <sup>b</sup> o mortalidad neonatal
Keirse et al <sup>4</sup>	Agonistas $\beta$ -adrenérgicos <sup>c</sup> frente a placebo (o no tratamiento)	17 (1.598)	↓ del número de partos a las 24 y 48 h con betamiméticos: 0,31 (0,22-0,45) y 0,54 (0,40-0,74) Sin diferencias significativas en el número de partos antes de la 37ª semana ni en la morbilidad <sup>b</sup> o mortalidad neonatal
Gyetvai et al <sup>5</sup>	Cualquier tocolítico <sup>d</sup> frente a placebo (o no tratamiento)	17 (2.284)	↓ del número de partos a las 24 y 48 h, a los 7 días con tocolíticos <sup>e</sup> : 0,47 (0,29-0,77), 0,57 (0,38-0,83) y 0,60 (0,38-0,95) Sin diferencias significativas en el número de partos antes de la 37ª semana ni en la morbilidad <sup>b</sup> o mortalidad neonatal
Macones et al <sup>6</sup>	Agonistas $\beta$ -adrenérgicos (ritodrina o terbutalina) frente a sulfato de magnesio	6 (483)	Sin diferencias entre ambos grupos en el número de partos a las 48 h, o a los 7 días, o antes de la 37ª semana
The Worldwide Atosibán versus Beta-agonists Study Group <sup>7</sup>	Agonistas $\beta$ -adrenérgicos (ritodrina, terbutalina o salbutamol) frente a atosibán	3 (742)	Sin diferencias entre ambos grupos en el número de partos a las 48 h o a los 7 días, ni en la morbilidad <sup>b</sup> neonatal
Oei et al <sup>8</sup>	Ritodrina frente a nifedipina	7 (681)	↓ no significativa del número de partos a las 48 h y ↓ significativa del número de partos antes de las 36ª semana con nifedipina: 0,59 (0,39-0,90) ↓ del distrés respiratorio con nifedipina: 0,72 (0,54-0,96); sin diferencias en la mortalidad neonatal

<sup>a</sup>Ritodrina en 12 ensayos clínicos, terbutalina en 3 e isoxsuprina en 1; <sup>b</sup>peso al nacer < 2.500 g, distrés respiratorio; <sup>c</sup>Ritodrina en 13 ensayos clínicos, terbutalina en 3 e isoxsuprina en 1; <sup>d</sup>Ritodrina en 15 ensayos clínicos, terbutalina en 2, sulfato de magnesio en 4, indometacina en 3 e isoxsuprina, etanol y atosibán en unocada uno; <sup>e</sup>los efectos se observaron para betamiméticos, indometacina, atosibán y etanol, pero no para el sulfato de magnesio.

*Seguridad materna y neonatal*

En el metaanálisis de Gyetvai et al<sup>5</sup> el tratamiento con agonistas  $\beta$ -adrenérgicos se asoció a un aumento del riesgo materno de dolor torácico, palpitaciones, disnea, náuseas, vómitos, cefalea, hiperglucemia, hipocaliemia y de necesidad de interrumpir el tratamiento; el de indometacina a un aumento del riesgo de hemorragia posparto; el sulfato de magnesio, de discontinuar el tratamiento, y el atosibán, de dolor torácico, disnea y náuseas. Aunque en el metaanálisis la asociación con edema de pulmón no fue significativa, en la práctica clínica es un efecto indeseable ampliamente descrito con los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos<sup>13</sup> y también con el sulfato de magnesio; para evitarlo se recomienda seguir estrictamente las normas de uso de estos fármacos y evitar factores predisponentes como la sobrecarga de líquidos<sup>14,15</sup>. Por otro lado, 5 de los 7 estudios incluidos en el metaanálisis de Oei et al<sup>8</sup> que comparaban la eficacia de nifedipina con la de ritodrina en los episodios agudos, notifican los efectos indeseables maternos: el 16% (23/147) de las pacientes tratadas con nifedipina experimentaron algún efecto adverso en comparación con el 45% (73/132) de las tratadas con ritodrina. Por su parte, en los estudios en los que se ha comparado atosibán con betamiméticos la frecuencia de efectos adversos ha sido menor en las tratadas con el primero, especialmente los de tipo cardiovascular (un 8,3 frente a un 81,2% con betamiméticos;  $p < 0,001$ ), como también lo ha sido el número de retiradas por efectos adversos (un 1,1 frente a un 15,4% con betamiméticos;  $p = 0,0001$ )<sup>7</sup>.

En relación con la morbilidad neonatal, los resultados de un estudio retrospectivo (2.827 neonatos prematuros) demos-

traron que la administración de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia peri o intraventricular (OR = 2,47; IC del 95%, 1,34-4,56), aunque la relación no fue significativa para las hemorragias más graves (grados III o IV)<sup>16</sup> y los resultados de otro estudio retrospectivo (103 prematuros) no constataron dicha asociación<sup>17</sup>. Por otro lado, en un ensayo clínico el tratamiento con sulfato de magnesio se ha asociado a una mayor mortalidad pediátrica en comparación con otros tocolíticos (OR = 15,2; IC del 95%, 4,8-25,6)<sup>18</sup>. A su vez, el uso de indometacina se ha relacionado con oligohidramnios y estrechamiento del ductus arterioso, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular de grados III-IV en el neonato. Actualmente, está en marcha un estudio promovido por The National Institute of Child Health and Human Development para determinar la relación beneficio-riesgo de la indometacina como tocolítico<sup>19</sup>. Finalmente, hasta ahora no se han comunicado efectos adversos en el neonato con nifedipina o atosibán, aunque su experiencia de uso como tocolíticos es menor.

**Conclusión**

Los datos publicados indican que el efecto beneficioso del tratamiento tocolítico en la amenaza de parto prematuro se limita a conseguir un retraso del parto en 48 h y no se acompaña de una disminución final de la incidencia de parto pretérmino ni de la morbimortalidad perinatal. Sin embargo, se considera que este tiempo ganado es valioso para poder administrar tratamiento con glucocorticoides y favorecer la maduración pulmonar fetal y, en caso necesario, poder trasladar a la paciente a un centro especializado que garantice las mejores condiciones para el parto y los cuidados ne-

onatales. Por otro lado, aunque se dispone de menos información, los estudios indican que el tratamiento de mantenimiento no previene los nuevos episodios de amenaza de parto prematuro ni el parto prematuro y, por lo tanto, cuestionan el uso sistemático de esta práctica.

Hasta ahora no se han demostrado diferencias significativas de eficacia entre los diversos fármacos tocolíticos y, aunque se ha señalado que la nifedipina y el atosibán pueden ser mejor tolerados, la experiencia de uso con estos fármacos es mucho menor. Por consiguiente, para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro se ha de seguir considerando la ritodrina como el tocolítico de elección, y el resto como alternativas para las pacientes que no respondan o no la toleren.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Engl J Med* 1999; 341: 660-666.
2. King JF, Grant A, Keirse MJN, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 211-222.
3. The Canadian Preterm Labor Investigators Group. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 308-312.
4. Keiser MJNC. Betamimetic tocolytics in preterm labour. En: Enkin MW, Keiser MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP, editores. *Pregnancy and childbirth Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews* [update 24 february 1995]. Londres: BMJ Publishing Group, 1995.
5. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-877.
6. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 652-658.
7. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br J Obst Gynecol* 2001; 108: 133-142.
8. Oei SG, Mol BWJ, De Kleine MJK, Brölmann HAM. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 783-788.
9. Palta M, Sadek M, Lim TS, Evans M, McGuinness G. Association of tocolytic therapy with antenatal steroid administration and infant outcomes. *Newborn Lung Project. Am J Perinatol* 1998; 15: 87-92.
10. Piper JM, Atkinson MW, Mitchel EF, Cliver SP, Snowden M, Wilson SC. Improved outcomes for very low birth weight infants associated with the use of combined maternal corticosteroids and tocolytics. *J Reprod Med* 1996; 41: 692-698.
11. Sánchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-490.
12. Carr DB, Clark AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 822-827.
13. Haro M, Giménez G, Fenilli R, Ruiz J. Edema agudo de pulmón secundario a tratamiento tocolítico en gestante gemelar pretérmino. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 597-598.
14. Anónimo. Drug safety issues in obstetrics and gynecology. Reminder: ritodrine and pulmonary oedema. *Curr Probl Pharmacol* 1995; 21: 2.
15. Clesham GJ. Grand rounds –Hammersmith Hospital (beta) adrenergic agonists and pulmonary oedema in preterm labour must be use with care. *Br Med J* 1994; 308: 260-262.
16. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 873-879.
17. Ozcan T, Turan C, Ekici E, Gokmen O, Dogan M, Kaleli B et al. Ritodrine tocolysis and neonatal intraventricular-periventricular hemorrhage. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 39: 60-62.
18. Mittendorf R, Pryde P, Khoshnood B, Lee K. If tocolytic magnesium sulphate is associated with excess total pediatric mortality, what is its impact? *Obstet Gynecol* 1998; 92: 308-311.
19. Macones GA, Marder SJ, Clothier B, Stamilio DM. The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 264-272.