

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los tocolíticos en el parto pretérmino: un dilema actual

Tocolytics in preterm delivery: a current dilemma

Dr.C. Danilo Nápoles Méndez

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El parto pretérmino es un gran problema 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. Ante tal situación, el autor de este artículo decidió revisar bibliografía actualizada sobre el tema, con vistas a describir las diferentes drogas -- mecanismos de acción, reacciones adversas, dosis, vías de administración y tiempo de utilización -- que se aplican para inhibir el parto pretérmino, así como los nuevos fármacos tocolíticos en estudio; de manera que los obstetras cuenten con la información necesaria que les permita seleccionar adecuadamente la droga, que se debe emplear con carácter individual y no poblacional.

Palabras clave: tocolíticos, parto pretérmino, embarazadas.

ABSTRACT

Preterm delivery is a worldwide major health problem with direct impact on perinatal morbidity and mortality, so currently tocolytic therapy has become a dilemma. In such a situation, the author of this article decided to review current literature on the subject in order to describe different drugs -- mechanisms of action, side effects, dosage, route of administration and time of use -- administered to inhibit preterm delivery, as well as new tocolytics under study, so that obstetricians have the information necessary to enable them to properly select the drug to be used individually and not in the population.

Key words: tocolytics, preterm delivery, pregnant women.

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino constituye uno de los principales retos de la atención perinatólogica actual, si se tiene en cuenta que, en los EE.UU., cada año 12 % de los nacimientos se produce con menos de 37 semanas de gestación, lo cual precisamente implica un costo de 26 billones de dólares anuales para enfrentar la tragedia. Por otro lado, el parto pretérmino forma parte de 70 % de las muertes neonatales y de 25-50 % de las lesiones neurológicas a largo plazo, además de constituir 36 % de la mortalidad infantil. La cifra de frecuencia a escala mundial está en el rango de 5-9 %.^{1,2}

Igualmente la atención en el parto pretérmino resulta un gran dilema para el obstetra, si se tiene en cuenta su origen multifactorial, así como el número elevado de pacientes con positivos falsos, que conduce a ingreso y gastos en atención hospitalaria; sin embargo,

una vez diagnosticado, su terapéutica es otro de los puntos de cuidado; también objeto de múltiples contradicciones. La terapia con agentes tocolíticos es muy controvertida, porque los estudios realizados en la actualidad no ofrecen grandes diferencias entre los agentes empleados en cuanto a su eficacia y seguridad.^{3,4}

La inhibición farmacológica del parto pretérmino ha mostrado sus beneficios en la prolongación del momento del parto, y además posibilita la administración de corticosteroides, con demostradas ventajas, aunque en diferentes estudios con control también se han expuesto los riesgos respecto al número de reacciones adversas, que pueden poner en peligro a la madre y el feto.^{5,6}

Con referencia a lo señalado anteriormente, mientras no se encuentren los métodos eficaces para prevenir el parto pretérmino debido a su origen multifactorial, la inhibición farmacológica continuará siendo una terapéutica que facilitará la toma de otras decisiones que permitan asegurar una mejor evolución neonatal.^{6,7}

Se ha llegado al consenso de que no existe el tocolítico ideal, pues los más usados, como los β -agonistas: sulfato de magnesio y bloqueadores del calcio, no han logrado el equilibrio deseado entre eficacia y seguridad.^{1,6}

DESARROLLO

Tocolíticos β -miméticos^{1,3,6,8-18}

Constituyen las drogas más empleadas como tocolíticos en el parto pretérmino. Son conocidos los diferentes efectos de estos medicamentos, que establecen la relación riesgo-beneficio cuando se utilizan para este fin. A pesar de los grandes esfuerzos realizados en la búsqueda de actividad β_2 , todos los medicamentos conocidos presentan una cierta actividad β_1 . Además, se presentan efectos β_2 diferentes de la relajación uterina, como la vasodilatación, que puede llegar a ser marcada y poner en peligro a la madre y el feto. En este grupo los fármacos más utilizados son: fenoterol, terbutalina, orciprenalina, ritodrine y salbutamol.

Los receptores β_1 y β_2 están ubicados en la mayoría de los sistemas orgánicos corporales; los β_1 producen efectos estimulantes y predominan en el corazón, el intestino delgado y el tejido adiposo, mientras que los β_2 ocasionan efectos relajantes e inhibidores y se ubican en el útero, los vasos sanguíneos y bronquiales, y el hígado. En el útero el efecto agonista actúa en el interior de las membranas y así lo relaja. La falta de su selectividad sobre los receptores de los β -agonistas explica su desfavorable perfil de seguridad.

Estos fármacos actúan a través de receptores específicos, que no son estructuras fijas en la superficie celular, sino compuestos proteicos incluidos en una capa lipídica; así, el complejo receptor β -mimético activa la adenilciclase.

Por otra parte, los agonistas β -adrenérgicos ejercen su efecto en la célula miometrial, lo que incluye la actividad de la membrana, y en la parte externa de ella se presentan los receptores. La conocida interacción del receptor agonista puede producir activación de la adenilciclase, la cual tiene como función convertir el trifosfato cíclico de adenosina (ATP) en monofosfatocíclico de adenosina (AMP). El incremento del AMPc intracelular activa la proteína cinasa dependiente del AMPc, que disminuye el calcio intracelular e inhibe la contracción uterina.

Cuando los β -miméticos se utilizan de forma continuada, puede aparecer un proceso de desensibilización que produce el desacoplamiento receptor agonista, para aumentar la actividad de la adenilciclasa, lo cual indica que a mayor uso del agonista, disminuye el número de receptores -- proceso conocido como regulación descendente -- y a la vez se reduce el efecto del β -agonista.

Determinados investigadores le conceden un efecto mediado por su acción estimulante en la producción de progesterona por la placenta. Por otro lado, la progesterona reduce la formación de puentes de unión que inhiben los impulsos de una célula a otra. También se le ha indicado cierta interferencia en la síntesis de prostaglandinas, aunque sin relación alguna con su degradación, y se le atribuyen cambios en las concentraciones de nucleótidos cíclicos intracelulares, los cuales tienen participación en el proceso de contractilidad.

- Algunos efectos importantes

Aparato cardiovascular: causan un fuerte efecto inotrópico y cronotrópico positivo sobre la función del corazón, que se relaciona con 2 factores: a) estimulación beta directa sobre el corazón y b) una corrección refleja como respuesta a la disminución de la resistencia vascular sistémica. Pudiera decirse que los efectos inotropo-positivos se crean de manera directa por acción β_1 y como consecuencia de la reducción de la carga posterior. En general, los estudios aseveran que los efectos inotrópico y cronotrópico positivos están básicamente mediados por la acción β_1 , mientras que el efecto β_2 de vasodilatación ocupa una función secundaria.

Se ha observado que el tratamiento con β -miméticos puede llegar a causar secundariamente isquemia miocárdica o episodios de arritmias cardíacas. Es frecuente la presencia de alteraciones electrocardiográficas, donde se manifiestan ligeras depresiones del segmento ST y aplanamiento de la onda T en los pacientes, durante el uso de β -miméticos, aunque la gran mayoría permanece asintomática. Se han evaluado los cambios y se ha demostrado que son transitorios, pues se presentan en las primeras 2 horas de su administración endovenosa, para desaparecer a las 48 horas del tratamiento; de igual forma, se relacionan básicamente con la hipopotasemia e hipotensión, que son usuales en estos afectados.

Adicionalmente, en ciertas observaciones se afirma que cuando estos cambios eléctricos asociados a dolor torácico, regresan con el uso de la nitroglicerina, se evidencia la presencia de isquemia subendocárdica.

Cuando se utilizan los β -miméticos, se producen cambios: disminución de la presión diastólica aórtica y acortamiento de la diástole, que disminuyen la proporción entre el aporte y la demanda de oxígeno subendocárdico. En el caso de que aparezca dolor, se recomienda bajar la dosis del medicamento, o discontinuarlo si es necesario. Existen criterios controversiales respecto a las alteraciones electrocardiográficas si no hay presencia de síntomas, pero algunos autores sugieren no suspender el tratamiento.

Los β -miméticos pueden producir arritmias, puesto que aumentan la velocidad de conducción del nodo auriculoventricular (AV), además de acrecentar el automatismo y la excitabilidad de centros terciarios; esto se presenta con mayor intensidad en pacientes con cardiopatías subyacentes.

Edema pulmonar: los β -miméticos están relacionados, a través de varios mecanismos, con la aparición de edema pulmonar, el cual generalmente está asociado a una causa no cardiogénica. Entonces, es razonable señalar que la infección como causa de parto pretérmino, facilita además la presencia de edema pulmonar de origen capilar. No obstante, los estudios en animales inferiores no han podido demostrar que se origina edema pulmonar con el uso de β -miméticos, si no hay daño capilar; en muchos estudios experimentales este aumento de la permeabilidad capilar ha sido producido con veneno de rata.

También los estudios recientes han indicado que la infección del líquido amniótico, la orina o el líquido de la cavidad peritoneal conforman la hipótesis de la aparición del edema pulmonar en pacientes durante la inhibición del parto pretérmino, aunque en muchos casos puede tratarse de una infección subclínica no identificada, que puede presentarse por vía vascular sea hematológica o linfática, lo que facilita una mayor salida de agua y proteínas.

Resulta oportuno recordar que el edema pulmonar es el cúmulo de agua en el alveolo o el intersticio, cuando el líquido rebasa la capacidad de drenaje de los vasos linfáticos. Si los capilares pulmonares tienen lesiones, aún en presencia de una presión hidrostática dentro de los límites admisibles, se producirá la salida de líquido a terceros espacios.

Generalmente el cuadro clínico característico de edema no cardiogénico está vinculado al síndrome de dificultad respiratoria aguda. Pueden existir formas menos graves o extensas de este cuadro, y en el parto pretérmino es posible que se presente una lesión transitoria del epitelio capilar, aunque se han registrado casos graves y muertes. La reversión más rápida de estos pacientes puede relacionarse con la corrección de la causa desencadenante y el control de presiones hidrostáticas en los límites adecuados.

Múltiples informes asocian el edema pulmonar a la combinación de β -miméticos con sulfato de magnesio, así como a un alto riesgo de complicación cardiovascular.

Función renal: se asocia el uso de β -miméticos con algunos cambios en el funcionamiento renal, dado por la disminución del riesgo sanguíneo y del filtrado glomerular; el componente del gasto cardíaco dirigido al riñón se encuentra deprimido en 10 %. Se refiere que hay retención de agua y reabsorción de sodio mediado por la actividad de receptores β -miméticos en los túbulos proximales, y un aumento en la actividad de la hormona antidiurética y de renina. Los estudios en humanos aseveran que disminuye la orina, además de la excreción urinaria de sodio y potasio, y la depuración de creatinina en 50 %. El ritodrine con uso prolongado se ha relacionado con la acidosis metabólica producida por acumulación de lactato y daño renal.

En algunos estudios se han descrito episodios de isquemia cerebral durante el tratamiento con β -miméticos. Dado que la β -estimulación produce aumento del riesgo sanguíneo cerebral, parece razonable que se presente un vasoespasmo de rebote; por tanto, los cuadros de migraña pueden empeorar en quienes la padecen, al usar los β -miméticos.

Hiper glucemia: Los β -miméticos producen estados de hiperglucemia y, por ende, no deben emplearse en gestantes diabéticas. Estos estimulan la adenilciclase, la cual convierte el adenosintrifosfato (ATP) en adenosinmonofosfato (ADP), que causa el aumento del AMPc y este, a su vez, activa la glucogenofosfatasa hepática e inhibe la glucogenosintetasa, con el consecuente aumento en la liberación de glucosa por el hígado.

Recientemente se ha planteado que la sobreestimulación de receptores β_2 -adrenérgicos en periodos críticos del desarrollo prenatal, puede inducir cambios en el balance del tono simpático-parasimpático. Este es un mecanismo producido biológicamente, por lo cual los agonistas β_2 -adrenérgicos pueden inducir teratogénesis funcional, lo que explica su relación con el autismo, los trastornos psiquiátricos y la insuficiencia en la actividad cognitiva, la función motora y el desempeño escolar, así como los cambios en la presión sanguínea de la descendencia.

Después de revisar sus efectos, pueden exponerse, entonces, como contraindicaciones: cardiopatías, hipertiroidismo, diabetes mellitus, corioamnionitis, preeclampsia grave y sangrado obstétrico.

Por su disponibilidad en el medio obstétrico, solo se describen las dosis de administración del fenoterol (ámpula de 0,5 mg) disuelto en 250 mL de dextrosa a 5 %. En esta concentración, 10 gotas equivalen a 1 μ g; se debe reevaluar a los 20 minutos de aplicado y si no hay reacción, se aumenta a 2 μ g. Si en los próximos 20 minutos la contractilidad no cesa, se aumenta la dosis, que puede llegar hasta 4 μ g, y solo debe utilizarse después de una rigurosa evaluación.

Sulfato de magnesio^{1,4-6,9,11,13,14,19-21}

Es uno de los tocolítics de mayor empleo en los EE.UU.; sin embargo, los estudios le confieren eficacia limitada. Su mecanismo de acción no está bien esclarecido, aunque se establecen varias teorías.

El magnesio puede actuar en 3 aspectos básicos de la contracción muscular: la excitación, el acoplamiento excitación-contracción y el mismo aparato contráctil.

- El magnesio extracelular y de membrana puede modificar las contracciones miométriales, puesto que modula captación, unión y distribución del calcio en la célula del músculo liso.
- Las concentraciones elevadas del magnesio bloquean la entrada de calcio a la membrana por competencia en sitios de unión al calcio.
- El magnesio activa la adenilciclase y se produce la elevación del AMPc intracelular, que estimula la cinasa del AMPc enzima, la cual disminuye las concentraciones de calcio intracelular en el miometrio.
- El magnesio también propicia la activación de la ATP ASA dependiente del calcio, que promueve la captación de este ión calcio por el retículo endoplásmico.
- El exceso de magnesio produce disminución del calcio disponible para la fosforilación de la cadena ligera de la miosina y, por tanto, altera el proceso de contractilidad.

Se ha referido que los niveles de magnesio llegaron a utilizarse con fines pronósticos de la amenaza de parto pretérmino. En el primer trimestre el magnesio se presenta con niveles descendidos, que se recuperan en el segundo y tercer trimestres a valores de 2,6 mg/100 mg, y descienden a valores de 1,79 mg/100 mg en el parto; en contraste, en el parto pretérmino se evidencian valores más bajos de 1,31 mg/100 mg, con lo cual se infiere, además, que su administración antes de la dilatación cervical, demostraba ser más efectiva.

Diferentes estudios han permitido comparar el sulfato de magnesio con los β -miméticos, y se ha indicado que el primero posee una eficacia similar y menos efectos adversos al contrastarlo básicamente con la terbutalina y el ritodrine; además, la comparación también incluyó la prolongación del embarazo y las complicaciones neonatales. Igualmente se realizaron otras comparaciones con los bloqueadores del calcio y la indometacina y se obtuvo similitud en términos de eficacia, aunque no se notaron diferencias en los resultados perinatales.

El sulfato de magnesio se asocia a la presencia de cefalea, visión borrosa, náuseas, diplopía, calores que predominan en el tórax, el cuello y la cabeza, nistagmo, mareo y sequedad de la boca. También pueden presentarse el íleo paralítico, la hipocalcemia y el edema pulmonar.

La eliminación del magnesio por el riñón lleva a la precaución de vigilar la función renal. Si se utiliza el magnesio cuando la función renal está afectada, la magnesemia consecuente provocará una disminución mantenida de la respuesta muscular, la frecuencia respiratoria, que puede llegar al paro respiratorio, y las alteraciones electrocardiográficas, que manifiestan alteraciones de la conducción. Está contraindicado en la miastenia gravis y la enfermedad cardíaca.

- Abolición de reflejo tendinoso: concentraciones de 4 mEq/L
- Cambios electrocardiográficos: concentraciones de 6-12 mEq/L
- Parálisis respiratoria: con concentraciones de 15 mEq/L
- Paro cardíaco: con concentraciones de 25 mEq/L

Como cambios eléctricos más frecuentes se presentan los aumentos del intervalo PR, la duración del complejo QRS y la altura de la onda T.

Durante la administración del sulfato de magnesio se exige un grupo de cuidados, debido a su potente efecto vasodilatador periférico. De hecho, los efectos adversos son más frecuentes durante la aplicación de la dosis de carga; por tanto, es recomendable la administración en bomba de infusión, con lo cual disminuyen dichas reacciones.

Dosis como tocolítico: de 4-6 g en 100 mililitros de solución salina, con una administración en un intervalo de 20-30 minutos, y luego continuar 2 g por hora, hasta lograr el control de la actividad uterina. Se debe vigilar la frecuencia respiratoria, el ritmo diurético y el reflejo rotuliano.

Se sabe que el sulfato pasó a través de la placenta, luego de ser administrado de forma parenteral, porque puede alcanzar concentraciones en el cordón umbilical similares a las maternas. Los efectos sobre el feto se relacionan frecuentemente con tratamientos prolongados, entre los cuales pueden aparecer: depresión del sistema nervioso central, disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía. En el recién nacido se debe tener en cuenta que, por lo general, se afecta la puntuación de Apgar, básicamente por la toma del tono; además, la excreción del sulfato de magnesio es más lenta que en el adulto, y la resolución de la magnesemia puede ocurrir en las primeras 48 horas.

Estudios recientes indican que el uso continuo de dicha sustancia puede traer aparejadas malformaciones esqueléticas, por lo que se han realizado advertencias al respecto, como la que se describe a continuación.

Según la Administración Norteamericana para Alimentos y Droga (FDA), el empleo prolongado de sulfato de magnesio puede causar daño al feto. Dicha sociedad señaló, el 30 de mayo de 2013, que no debe administrarse sulfato de magnesio a gestantes para una indicación no prevista en el prospecto, como es la detención del parto pretérmino por más de 5 a 7 días, a fin de que este tratamiento no produzca bajos niveles de calcio y anomalías fetales. La FDA basó su advertencia en 18 casos comunicados al Sistema de Reporte de Eventos Adversos de anomalías esqueléticas en niños nacidos de mujeres que recibieron inyecciones de sulfato de magnesio para detener el trabajo de parto pretérmino.

La exposición fetal a la droga duró un promedio de casi 10 semanas. De acuerdo con los estudios, los neonatos presentaron osteopenia y fracturas óseas.

Conforme a lo publicado por la agencia, las investigaciones epidemiológicas también apoyan que existe una asociación entre la administración materna de sulfato de magnesio por más de 5 a 7 días y la hipocalcemia neonatal y las anomalías esqueléticas. Dado que muchos de las observaciones epidemiológicas carecen de datos de seguimiento, no están claros los efectos por la exposición a la droga. En otro estudio, los problemas óseos identificados al nacimiento, no aparecieron en las radiografías de niños a las edades de 1 y 3 años. La FDA planteó que se desconoce si pueden manifestar problemas óseos fetales como resultado de la exposición al sulfato de magnesio por períodos menores de 5 a 7 días.

Recientemente se ha referido la posible relación entre las dosis terapéuticas del sulfato de magnesio y el aumento de la mortalidad fetal, lo que aceleró la suspensión de estudios como el del MagNET; por otro lado, se ha evidenciado que las concentraciones altas de la sustancia en el cordón umbilical se asocian al aumento de la mortalidad, la hemorragia intraventricular (HIV) y la leucomalasia. Los estudios *The Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate* (ACTO MgSO₄) y el *Beneficial Effects Antenatal Magnesium* (BEAM), realizado por NIH/NICHD (*Maternal- Fetal Medicine Units Network*), indican que las dosis altas se relacionan con hemorragia intraventricular HIV y mortalidad; sin embargo, las dosis bajas son consideradas como neuroprotectoras y pueden prevenir la parálisis cerebral.

El uso de sulfato de magnesio está recomendado actualmente para prevenir la parálisis cerebral (PC) en los partos pretérmino de menos de 34 semanas de gestación. La prevalencia de parálisis cerebral en este grupo es de 25 % de la totalidad de la afección. De igual modo, se ha demostrado que la PC se presenta con mayor frecuencia en los recién nacidos pretérmino y que es inversamente proporcional a la edad gestacional. La tasa de PC en los neonatos de muy bajo peso es de 4 a 8 %.

Se ha señalado que por cada 52 pacientes tratadas con sulfato de magnesio por parto pretérmino, se reduce una parálisis cerebral. El éxito en reducir la PC se relaciona con la utilización de dosis bajas, de modo que se recomienda no exceder la ventana terapéutica de 4 a 10,5 g.

Antagonistas del calcio^{4-6,22-28}

Teniendo en cuenta la función del calcio en el fisiologismo de la actividad uterina por medio de su acción en la formación de actina y miosina, se puede inferir con facilidad que su bloqueo inhibe la actividad contráctil.

Se ha demostrado que impide la entrada de calcio extracelular a través de la membrana celular mediante la corriente de ingreso lento de calcio al potencial de acción.

Hay 2 vías: a) la potencial sensible, que se activa por despolarización (dependiente del voltaje), y b) la operadora de receptores. La primera es considerada más efectiva para lograr el proceso de relajación muscular.

Los fármacos de este grupo son: nifedipino, verapamilo, prenilamina y diltiazem. Dos metaanálisis realizados en los que se compararon el nifedipino y el ritrodine, presentaron similares resultados en cuanto a la prolongación de la gestación por más de 48 horas, y la prevención de la mortalidad neonatal, la dificultad respiratoria en los recién nacidos y los ingresos en las unidades de neonatología. Los estudios concluyeron que son tocolíticos de primera línea. Su comparación con el sulfato de magnesio muestra una reacción terapéutica más rápida y con menos efectos adversos en la madre; además, no se requiere monitorización.

Se conoce su rápida absorción sublingual con actividad plasmática en 5 minutos. Su empleo oral lleva concentraciones plasmáticas máximas en 15-90 minutos, con un promedio de 30 minutos, una vida media de 2-3 horas y efecto superior a las 6 horas; su disponibilidad después de su ingestión es de 60-68 %; se elimina por el riñón en 70 % y por las heces fecales en 30 %, con una media de eliminación de 2,5 horas.

Dosis: de 10 a 30 mg de entrada, o 10 mg cada 20 minutos, hasta completar los 30 mg y seguir con 20 mg cada 8 horas por 3 días.

Entre sus efectos secundarios se encuentra la vasodilatación con disminución de la resistencia vascular periférica, por lo que no es recomendable su uso combinado con sulfato de magnesio ni con β -miméticos; se puede manifestar hipotensión marcada y edema pulmonar.

Algunos estudios en animales preñadas sugieren que estos fármacos disminuyen el flujo sanguíneo uterino y la oxigenación fetal; más recientemente se ha documentado el paso del nifedipino por la placenta y se han hallado concentraciones de este en el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y del feto; además, se ha notificado hipotensión aguda asociada a sufrimiento y muerte fetales. Cuando se utilicen estos fármacos, se recomienda el seguimiento con ecografía Doppler.

En estos momentos se cuestiona la calidad de los estudios que le atribuyen tanta seguridad a los bloqueadores del calcio, aunque recomiendan su uso con cautela. Mientras que algunas agencias de medicamentos americanas y europeas no aprueban su aplicación en el parto pretérmino, otras contraindican su uso como tocolíticos en el embarazo. El Colegio Royal de Obstetricia y Ginecología (RCOG) responsabiliza a quien lo prescribe.

Inhibidores de la ciclooxigenasa^{4-6,8-10, 12, 27, 29, 30-32}

Este grupo de fármacos son inhibidores de la ciclooxigenasa y, en consecuencia, de las prostaglandinas. Dos ciclooxigenasas participan en la síntesis: COX-1 y COX-2. El inhibidor más utilizado ha sido la indometacina, que además presenta actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética, y se le considera un inhibidor no selectivo de las ciclooxigenasas. Los análisis demuestran que tanto los inhibidores selectivos de la COX-2 como los no selectivos de las COX, inhiben la actividad contráctil en el útero, aunque se afirma que los inhibidores selectivos COX-2 son más potentes, pues a

diferencia de los inhibidores COX-1, actúan en el miometrio, el cérvix y las membranas inhibiendo la actividad contráctil durante el trabajo de parto, debido a su mayor concentración durante este periodo. Se notifica que en el parto pretérmino de causa infecciosa, la mayor actividad de las prostaglandinas está mediada por el sistema enzimático COX-2, más que de la COX-1.

Dichos medicamentos generalmente producen inhibición de la síntesis de la prostaglandina G que es el primer paso de la formación de las prostaglandinas; por tanto, se plantea que todas disminuyen de forma global. A la indometacina se le atribuye la disminución de puentes de unión intracelulares, así como de las concentraciones de calcio intracelular, lo que inhibe la actividad uterina. Los fármacos de este grupo se clasifican en: a) ácido acetilsalicílico y b) derivados de la pirozolona; entre estos últimos se encuentran los derivados de los ácidos indolacético, fenilpropiónico, benzoico y fenilacético.

En su distribución se señala que pasa a la placenta, y logra concentraciones séricas fetales de 50 % de las maternas a los 120 minutos de su administración; las concentraciones en el líquido amniótico son menores que en el feto y alcanzan su nivel máximo en 60 minutos. El rango para la actividad es de 2,6 a 11,2 horas, con un promedio de 5,8. Tiene un metabolismo de naturaleza hepática y se elimina por el riñón.

Se utiliza generalmente en dosis inicial de 50-100 mg, seguida de 25 mg cada 4-6 horas durante 24-48 horas. No debe utilizarse después de las 34 semanas de gestación, por su efecto sobre el cierre del ductus arterioso, pues la inhibición de las prostaglandinas produce cierre del ductus, sobre todo en fetos a término, lo que puede producir hipertrofia de la capa muscular de la arteria pulmonar y, en consecuencia, facilitar la aparición de trombosis y el aumento de la resistencia e hipertensión pulmonar.

Asimismo en algunos estudios se ha demostrado que disminuye la tasa de filtrado glomerular con la posible aparición de oligoamnios, leucomalasia, insuficiencia cardíaca derecha y muerte fetal. Recientemente se ha introducido el sulindac y el mimesulide, a los que se les atribuyen ventajas sobre la indometacina, pero los trabajos no son concluyentes; también se les señalan menos efectos indeseables por la disminución del paso de metabolitos activos al compartimiento fetal, con similar eficacia.

Progesterona^{6,33-36}

Por otro lado, se ha señalado la función de la progesterona en el desarrollo y mantenimiento de la gestación, al bloquear la acción de otras sustancias uteroestimulantes; sin embargo, en algunos estudios no se ha podido concluir su utilidad en el tratamiento del parto pretérmino, pero más recientemente se aprobó su uso en esta indicación como resultado de los metaanálisis y del pronunciamiento reciente de la FDA.

Debe destacarse el metaanálisis de Papiernick, llevado a cabo desde 1953 hasta 2003, en el que se evidencian los diferentes estudios realizados por Levine, Johnson, Yemini, Fonseca, Meigs y Noblat; todos usaron progesterona y obtuvieron un RR menor de 1 para el parto pretérmino.

La FDA de EE.UU. aprobó, el 4 de febrero del 2011, la inyección de caproato hidroxiprogesterona (Makena[®]) para reducir el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de embarazo en mujeres con embarazo único y antecedentes obstétricos de, por lo menos, un parto prematuro espontáneo.

Con referencia a lo anterior, la droga, una forma sintética de la hormona progesterona, no está diseñada para su uso en mujeres con embarazo múltiple o con otros factores de riesgo de parto prematuro.

“El nacimiento prematuro es un problema importante de salud pública en los Estados Unidos”, dijo Sandra Kweder, directora adjunta de la Oficina de Nuevos Medicamentos de la FDA para la evaluación de drogas e Investigación, quien agregó: “Este es el primer medicamento aprobado por la FDA que está indicado para reducir específicamente este riesgo”.

Por su parte, Alan R. Fleischman, director médico de *March of Dimes*, expresó: “La aprobación de este nuevo tratamiento es un gran avance en nuestra lucha contra el nacimiento prematuro. Aunque EE.UU. ha hecho grandes esfuerzos en el cuidado de los bebés prematuros, no se han mostrado grandes avances”.

Aprobación acelerada

La FDA aprobó el uso de Makena[®] bajo las regulaciones de la agencia de aprobación acelerada, que permiten que los medicamentos prometedores sean aprobados respecto a un beneficio variable de evaluación alternativa (en este caso, la reducción del riesgo de parto prematuro), que además probablemente permita predecir un beneficio clínico. A tales efectos, el fabricante deberá realizar estudios adicionales para demostrar que la droga, de hecho, tiene un beneficio clínico.

Atendiendo a las regulaciones, la FDA revisó los datos sobre la seguridad y la eficacia de Makena[®] en un ensayo multicéntrico aleatorizado con anonimato doble, patrocinado por los institutos nacionales de salud, en el que participaron 463 mujeres embarazadas con un feto único, quienes tenían antecedentes de un parto prematuro espontáneo. De las mujeres tratadas con Makena[®], 37 % presentó el parto antes de las 37 semanas, en comparación con 55 % de las mujeres correspondientes al grupo de control.

Makena[®] se administra una vez a la semana por inyección intramuscular. El tratamiento debe comenzar a las 16 semanas -- a más tardar a las 21 semanas -- del embarazo y continuar hasta las 37 semanas completas de gestación o el parto.

Los efectos secundarios más comunes informados en los ensayos fueron dolor, hinchazón o picazón en el lugar de la inyección, urticaria, náuseas y diarrea. Las reacciones adversas graves resultaron raras.

- Mecanismo de acción de la progesterona
 - Bloquea la degradación de la matriz extracelular.
 - Contrarresta las señales inflamatorias.
 - Disminuye el acortamiento del cuello uterino.
 - Inhibe la síntesis de receptores de oxitocina.
 - Disminuye los receptores de estrógenos.
 - Aumenta la síntesis de β -receptores (potencializa la tocólisis).
 - Disminución del calcio intracelular.
 - Aumenta las concentraciones de calcio en el retículo endoplásmico.

Challis ha señalado su acción sobre las prostaglandinas al activar en las membranas la liberación de la 15 hidroxilprostaglandina deshidrogenasa, que se encuentra en múltiples órganos y es la enzima básica que interviene en la degradación de las prostaglandinas.

En adición, Misrechi asegura que los efectos fisiológicos de la progesterona son mediados por la acción sobre receptores específicos intracelulares de esta hormona. Se señala que el gen humano para el receptor de progesterona está en el cromosoma 11q-22-23.

Cabe agregar que se han realizado diferentes modalidades de tratamiento, como las de Fonseca con cápsulas micronizadas de 100-200 mg. Otros estudios han combinado progesterona más atosiban, con reducción del parto pretérmino RR 0,15.

Atosiban (Tractocile®) ^{6,24,37-41}

La droga ha sido registrada en múltiples países del mundo, siendo desarrollada por la compañía farmacéutica Ferring, en Malloe (Suecia), en colaboración con obstetras de la Universidad de Lund.

Después de un congreso internacional sobre parto pretérmino, celebrado en Montreal, donde fue evaluada la eficacia del atosiban comparada con otros tocolítics, quedaron definidas sus acciones y ventajas, a saber:

- Reduce el parto pretérmino y la necesidad de usar otro tocolítico.
- Disminuye los efectos adversos, tanto en la madre como en el feto.
- No implica riesgo para la seguridad, independientemente del momento en que sea utilizado.

El atosiban es una solución inyectable para uso endovenoso. Siendo un excelente antagonista de los receptores de oxitocina en el útero, tiene, además, la función de incrementar el número y la afinidad por los receptores en el miometrio, la decidua y el feto; por tanto, inhibe las contracciones uterinas inducidas por la oxitocina, al competir con esta por los mencionados receptores.

Al igual que la oxitocina, el Tractocile® también muestra gran afinidad con los receptores de la vasopresina, debido a su homología química. El atosiban se une a los receptores de oxitocina y de vasopresina VIa, que se presentan principalmente en el miometrio, y su acción se considera órgano-específica; este es el fundamento de su acción y de la reducida aparición de reacciones adversas.

En otras investigaciones se ha referido su unión a los receptores y un efecto sobre los mensajeros intracelulares, al bloquear las elevaciones de calcio inducido por la oxitocina y sus fluctuaciones espontáneas. Debido a su efecto sobre los receptores de vasopresina, se producen resultados como la reabsorción renal de agua y la estimulación de corticotropina.

Se atribuye al atosiban una fuerte inhibición de contracciones producidas a través del procedimiento inductivo con oxitocina.

Composición química del atosiban: es un nonapeptido cíclico sintético C43 H67 N11 O12 S2, con peso molecular de 993,5 daltones; resulta altamente soluble en agua, disponible en acetato en polvo blanquecino liofilizado.

En 1960, Law demostró un antagonismo parcial al modificar la molécula de oxitocina en la posición 288. Posteriormente se fueron realizando diferentes cambios, hasta que se concretaron las modificaciones en la posición 1, 2,4 y 8 en la molécula de oxitocina. Por su parte, el atosiban es considerado un potente antagonista de la oxitocina, sin efecto agonista.

No se han descrito efectos significativos del atosiban sobre el sistema nervioso central, y los sistemas cardiovascular, respiratorio, urinario y metabólico.

De hecho, las investigaciones sobre sus efectos metabólicos muestran ausencia de estos sobre el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos. Respecto a su farmacocinética, se producen concentraciones plasmáticas máximas a los 2 minutos de su administración, lo que propicia una inhibición inmediata de la actividad contráctil. En un estudio farmacocinético, se observó que su vida media después de la aplicación endovenosa fue de 17 minutos. El grado de transferencia al feto es de 12 %, con 45 % de unión a las proteínas.

Atosiban (Tractocile[®]): vial de 0,9 mL (6,75 mg) para uso en bolo y vial de 5 mL (37,5 mg = 7,5 mg/mL).

- Dosis
 - Primer paso: iniciar la inyección endovenosa (EV) en bolo de un ampulla de 0,9 mL (cuadro), con duración de 1-2 minutos (dosis de 6,75 mg).
 - Segundo paso: se realiza en infusión de 2 ampullas de 5 mL por vía endovenosa. Se prepara generalmente en una bolsa de 100 mL, a la cual se le extraen 10 mL y se añaden las 2 ampullas de atosiban. Velocidad de 24 mL/hora (18 mg/hora).
 - Tercer paso: solución en infusión igual a la anterior, pero con cambio de velocidad: 8 mL/hora (dosis de 6 mg/hora).

Cuadro. Dosis de administración del atosiban

• Régimen de inyección / tasa de infusión de dosis			
– Etapa 1	0,9 mL en bolo EV	Durante 1 minuto	6,75 mg
– Etapa 2	3 horas de infusión	24 mL/hora	18 mg/hora
– Etapa 3	Infusión EV siguiente	8 mL/hora	6 mg/hora

En el estudio CAP-001 realizado en Europa, Canadá y Australia fue comparado el atosiban con los β -miméticos en 749 pacientes, para evaluar su efectividad y seguridad. El resultado del análisis global definió superioridad del atosiban con los agentes analizados.

- Otros antagonistas de la oxitocina

El antagonista no péptido de uso oral del receptor de vasopresina VIa nombrado SR 49059 se fija también al receptor de oxitocina; tiene efectos inhibitorios en la actividad contráctil uterina en mujeres gestantes y no gestantes. Al respecto, se deben efectuar más estudios, pues se ha observado que produce efectos adversos, dados por el aumento de las enzimas hepáticas.

Otro antagonista no péptido es el OPC-21268, que también actúa sobre los receptores de la oxitocina y vasopresina. El análogo de la oxitocina denominado barusiban, provoca efecto de inhibición de la actividad contráctil en los fetos a término y pretérmino. Resulta un inhibidor selectivo de los receptores de oxitocina, pero no de vasopresina.

Óxido nítrico^{6,10}

Se le considera un potente relajante muscular liso, de vida media muy corta. Los trabajos de Lees ofrecen más aportes sobre el uso de este como tocolítico, incluso en forma de parches. Los estudios de comparación con el ritodrine mostraron resultados similares en cuanto a la efectividad, aunque en el óxido nítrico las reacciones adversas fueron mayores.

El mecanismo aceptado para el óxido nítrico se fundamenta en la unión al grupo hemo de la guanilatociclasa, que la activa y aumenta la producción de cGMP, el cual incrementa la actividad de la proteína quinasa, y esta, a su vez, inhibe la entrada de calcio desde el espacio extracelular y, consecuentemente, disminuyen los depósitos intracelulares. Lo anterior activa también la bomba de calcio al incrementar la salida de calcio de la membrana plasmática, con su incorporación al retículo sarcoplásmico. El óxido nítrico también inhibe los canales de calcio dependientes del voltaje.

Resulta oportuno señalar que el etanol y los inhibidores de la fosfodiesterasa también constituyen modalidades de tratamiento tocolíticos, que no serán descritos en este artículo por su falta de empleo en los momentos actuales.

Expansión volumétrica^{1,3,7,10}

Es uno de los métodos empleados en la actualidad para detener el parto pretérmino. Se conoce que en 60 % de las pacientes con parto pretérmino se produce una disminución del volumen plasmático inferior a 3 desviaciones estándar de su promedio, por lo que se considera la expansión volumétrica del plasma y flujo uterino como un elemento básico para producir el bloqueo central en la liberación de vasopresina y oxitocina.

La expansión volumétrica, el edema de permeabilidad, que se presenta en el parto pretérmino debido a un proceso séptico; el descenso de la presión oncótica, que aparece en el tercer trimestre; y el uso de β -miméticos, pueden causar edema pulmonar. Según las evidencias actuales, la expansión volumétrica sistemática no ha sido una práctica beneficiosa.

Cuando la actividad uterina alcanza un patrón regular, es mucho más factible la progresión a un parto pretérmino, por lo que iniciar el tratamiento tocolítico ahorra tiempo y se alcanza mayor efectividad; mientras que la expansión volumétrica puede reservarse para la aparición de un patrón irregular sobre una base de riesgo, lo que permite la remisión del cuadro contráctil en un grupo de pacientes. En estos casos el diagnóstico diferencial se efectúa con una descarga transitoria a la oxitocina, que lleva a elevar el número de positivos falsos.

Consideraciones generales para el uso de tocolíticos^{1-3,6,8,15}

- Se ha llegado al consenso de que no existe el tocolítico ideal.
- No son recomendables las combinaciones de tocolíticos.

- Se considera peligroso combinar los β -miméticos con el sulfato de magnesio o los bloqueadores del calcio.
- La resistencia a una tocólisis “de ataque” es expresión de infección del medio interno.
- El consenso de la ACOG de 2012 recomienda la tocólisis por 48 horas, que permita básicamente la terapéutica antenatal con corticosteroides y sulfato de magnesio (nivel de evidencia A).
- La terapia con sulfato de magnesio, como ventana terapéutica para reducir PC, es en dosis bajas (nivel de evidencia A); por ello se recomienda en estos casos la tocólisis con otras drogas, de preferencia alejada del momento de utilización del sulfato.
- No es recomendable la tocólisis prolongada ni recurrente, después de alcanzados los objetivos iniciales del tratamiento.
- La selección del tocolítico deberá basarse en las circunstancias especiales de cada paciente, y se tendrán en cuenta: edad gestacional, estado de la madre, afecciones inherentes o asociadas al embarazo, familiarización y efectividad de la droga, así como sus efectos perjudiciales por aparatos.
- Los tocolíticos se usarán si hay contracciones uterinas regulares, cérvix dilatado en cierto periodo de observación, cérvix dilatado desde el inicio y fibronectina positiva con longitud cervical inferior a 25 mm.
- No se deben usar los tocolíticos cuando el estado materno o el fetal indican la terminación del embarazo, si no existen beneficios con la administración de esteroides, si aparecen efectos adversos o hay progreso de la dilatación ≥ 5 cm.
- Se debe recordar que solo un mínimo de pacientes son candidatas al uso de tocolíticos.

CONCLUSIONES

Los tocolíticos siguen teniendo utilidad en el tratamiento del parto pretérmino, pero solo en un grupo seleccionado de pacientes, a fin de alcanzar el beneficio de otros métodos que mejoran la supervivencia neonatal, como el uso de esteroides; de modo que resulta esencial la selección correcta de la droga por medio de un juicio clínico adecuado en cada caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(6): 1308-17.
2. Nápoles Méndez D. Consideraciones sobre el síndrome de respuesta inflamatoria fetal. *MEDISAN.* 2012 [citado 2 Jul 2013]; 16(11).
3. Benedetti TJ. Complicaciones graves del tratamiento betamimético para la inhibición pretérmino del parto. En: *Clínicas de perinatología.* 1986; 4: 815-25.
4. Iams JD. Trabajo de parto pretérmino. En: *Clínicas de Norteamérica* 1988; 3: 505.

5. Iams JD, Johnson F, Creasy RK. Prevención del parto pretérmino. En: Clínicas de Norteamérica. 1988; 3: 579-94.
6. Cabero Roura L, Cabero Riera G. Tocolíticos en el manejo del parto prematuro. En: Parto prematuro. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 145-58.
7. Committee on Obstetric Practice. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion. 2008; 419.
8. Caritis S, Darby M, Chan L. Tratamiento farmacológico del trabajo de parto pretérmino. En: Clínicas de Norteamérica. 1988; 3: 613-28.
9. Carlin A, Norman J, Cole S, Smith R. Tocolytics and preterm labor. Obstet Anesth Digest. 2010; 30(1): 11.
10. Alfirevic Z. Tocolytic: do they actually work? BMJ. 2012; 345: 6531.
11. Fabry I, De Paepe P, Van Bortel L. Influence of tocolytics on central and peripheral hemodynamics. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009; 105: 133-34.
12. Kilpatrick S. Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012; 119: 1308-17.
13. Gaspar R, Hajagos-Toth J. Calcium channel blockers as tocolytics: Principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. Pharmaceuticals. 2013; 6(6): 689-99.
14. De Heus R, Mol BW, Erwich J-JHM, Van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. BMJ. 2009; 338: 744.
15. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. London: RCOG; 2011.
16. Witter Fr, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2009; 201(6): 553-9.
17. Langridge AT, Glasson EJ, Nassar N, Jacoby P, Pennell C, Hagan R, et al. Maternal conditions and perinatal characteristics associated with autism spectrum disorder and intellectual disability. PLOS One. 2013; 8(1): 50963.
18. Moore T, Johnson S, Hennessy E, Marlow N. Screening for autism in extremely preterm infants: problems in interpretation. Dev Med Child Neurol. 2012; 54(6): 514-20.
19. Bose DA, Assel B, Hill JB, Chauhan SP. Maintenance tocolytics for preterm symptomatic placenta previa: a review. Am J Perinatol. 2011; 28(1): 45-50.
20. Carlin A, Norman J, Cole S, Smith R. Tocolytics and Preterm Labor. Obstetric Anesthesia Digest. 2010; 30(1): 11.

21. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(5): 453-7.
22. Van Geijin HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG.* 2005; 112(1): 79-83.
23. Nassar AH, Aoun J, Usta IM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol.* 2011; 28(1): 57-66.
24. 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 randomized trials. *BJOG.* 2003; 110(12): 1045-9.
25. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309(1): 41-7.
26. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(6): 1221-6.
27. Abramovici A, Jenkins S. Network meta-analysis shows that prostaglandin inhibitors and nifedipine are best short-term tocolytics for preterm delivery. *Evid Based Med.* 2013. Feb 5.
28. Singh N, Singh U, Seth S. Comparative study of nifedipine and isoxpurine as tocolytics for preterm labor. *J Obstet Gynaecol India.* 2011; 61(5): 512-5.
29. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD003927.
30. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter J, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (10): CD007062.
31. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2012; 345: 6226.
32. Carlin A, Norman J, Cole S, Smith R. Tocolytics and preterm labor. *BMJ.* 2009; 338: 195.
33. Dodd JM, Flenady VJ, Cincotta R, Crowther C. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(1): 127-34.
34. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(3): 219-24.
35. Da Fonseca ED, Bittar R, Damiao R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(2): 142-7.

36. Aguilera M, Ramin K, Nguyen R, Giacobbe L, Swartout J. Emergency cerclage placement in multifetal pregnancies with a dilated cervix and exposed membranes: case series. *AJP Rep.* 2013; 3(1): 1-4.
37. De Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(6): 485-90.
38. Fox NS, Roman AS. Beta 2 adrenergic agents and autism. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203(4):15.
39. Kilburn KH, Thrasher JD, Immers NB. Do terbutaline- and mold-associated impairments of the brain and lung relate to autism? *Toxicol Ind Health.* 2009; 25(9-10): 703-10.
40. Akerlund M. Antioxitóxicos como tocolíticos. En: *Parto prematuro.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 167-73.
41. Tractocile[®] (atosiban). Ferring Pharmaceuticals. 2009 [citado 2 Jul 2013].

Recibido:

Aprobado:

Danilo Nápoles Méndez. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: danilon@medired.scu.sld.cu