



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFFECTIVIDAD DE LOS AGENTES TOCOLÍTICOS PARA LA
PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

VEGA ROMERO ANTHONY PAUL
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EFECTIVIDAD DE LOS AGENTES TOCOLÍTICOS PARA LA
PREVENCIÓN DEL PARTO PREMATURO

VEGA ROMERO ANTHONY PAUL
MÉDICO

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EFFECTIVIDAD DE LOS AGENTES TOCOLÍTICOS PARA LA PREVENCIÓN DEL
PARTO PREMATURO

VEGA ROMERO ANTHONY PAUL
MÉDICO

CUENCA BUELE SYLVANA ALEXANDRA

MACHALA, 23 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
23 de octubre de 2023

EFFECTIVIDAD DE LOS AGENTES TOCOLITICOS PARA LA PREVENCION DEL PARTO PREMATURO

por Anthony Paul Vega Romero

Fecha de entrega: 12-oct-2023 10:04p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2194204501

Nombre del archivo: TOCOLITICOS_PARA_LA_PREVENCION_DEL_PARTO_PREMATURO_TURNITIN.docx
(74.25K)

Total de palabras: 3515

Total de caracteres: 18541

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, VEGA ROMERO ANTHONY PAUL, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Efectividad de los Agentes Tocolíticos para la prevención del Parto Prematuro, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de octubre de 2023



VEGA ROMERO ANTHONY PAUL
0705440592

Resumen

Introducción: El trabajo de parto prematuro es un gran riesgo que compromete la vida del feto y también de la madre. Este acontecimiento se ha convertido en un gran problema de salud pública por esta razón se ha intentado disminuir la morbimortalidad materno fetal, mediante la utilización de los agentes tocolíticos, con el fin de inhibir las contracciones uterinas y postergar el parto con la aplicación de corticoesteroides para una maduración pulmonar. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y los efectos adversos de los agentes tocolíticos, en la prevención del parto pretérmino y su impacto en la salud neonatal, con el fin de proporcionar recomendaciones para su uso en los primeros niveles de atención médica. **Metodología:** Se realiza un estudio descriptivo, por medio de plataformas educativas, Pubmed, Google Scholar, Redalyc, de los últimos 5 años en el idioma inglés y español, escogiendo aproximadamente 26 artículos del tema propuesto **Conclusión:** Los fármacos más utilizados a nivel mundial son la indometacina, terbutalina, nifedipino y el atosiban, que por medio de diferentes mecanismos de acciones llegan a un mismo objetivo, su efectividad es casi la misma excluyendo al atosiban que tiene una efectividad más baja que los demás; sin embargo, lo que se diferencian es, la consideración de su uso a partir de una semana específica y los efectos adversos maternos fetales que podrían ocasionar. Es así, que se considera que el nifedipino por su efectividad y por tener menos efectos adversos maternos fetales lo hace seguro para su aplicación en los diferentes niveles de atención que lo requieran para la prolongación del parto pretérmino.

Palabras claves: Parto pretérmino, Tocólisis, Nifedipino, Indometacina, Terbutalina, Atosiban

Abstract

Introduction: Preterm labour is a major risk that compromises the life of the foetus as well as the mother. This event has become a major public health problem, which is why attempts have been made to reduce maternal and foetal morbidity and mortality through the use of tocolytic agents to inhibit uterine contractions and postpone delivery with the application of corticosteroids for pulmonary maturation. **Objective:** To assess the efficacy and adverse effects of tocolytic agents in the prevention of preterm birth and their impact on neonatal health, in order to provide recommendations for their use at early levels of care. **Methodology:** A descriptive study was carried out using educational platforms, Pubmed, Google Scholar, Redalyc, from the last 5 years in English and Spanish, selecting approximately 26 articles on the proposed topic. **Conclusion:** The most widely used drugs worldwide are indomethacin, terbutaline, nifedipine and atosiban, which through different mechanisms of action reach the same objective, their effectiveness is almost the same, excluding atosiban which has a lower effectiveness than the others; however, what differentiates them is the consideration of their use after a specific week and the adverse maternal and foetal effects they could cause. Thus, nifedipine is considered safe for use in the different levels of care that require it for the prolongation of preterm labour due to its effectiveness and fewer adverse maternal and foetal effects.

Key words: Preterm delivery, Tocolysis, Nifedipine, Indomethacin, Terbutaline, Atosiban

Indice

Tapa	
Cubierta	
Portada	
Turnitin	
Cesion de Derecho	
Resumen	IV
Abstract.....	V
Indice	VI
Introducción.....	8
Desarrollo	10
2.1. Amenaza de Parto Prematuro.....	10
2.1.1. <i>Causas</i>	10
2.1.2. <i>Factores de riesgo</i>	10
2.1.3. <i>Manifestaciones clínicas</i>	11
2.2. Definición de los tocolíticos	11
2.2.1. <i>Eficiencia</i>	12
2.2.2 <i>Contraindicaciones</i>	12
2.3. Fármacos Usados En La Terapia Tocolítico.....	13
2.3.1. <i>Antagonistas de los Receptores Beta Adrenérgicos</i>	13
2.3.1.1. Mecanismo de Acción	13
2.3.1.2. Eficacia.....	13
2.3.1.3. Efectos Secundarios	14
2.3.1.4. Dosis.....	14
2.3.2. <i>Antagonistas de los Canales de Calcio</i>	14
2.3.2.1. Mecanismo de Acción	15
2.3.2.2. Eficacia.....	15
2.3.2.3. Efectos Secundarios	15
2.3.2.4. Dosis.....	16
2.3.3. <i>Antiinflamatorios No Esteroideos</i>	16
2.3.3.1. Mecanismo de Acción	16
2.3.3.2. Eficacia.....	16

2.3.3.3. Efectos Secundarios	17
2.3.3.4 Dosis.....	17
2.3.4. <i>Inhibidores de la Oxitocina</i>	17
2.3.4.1. Mecanismo de Acción	17
2.3.4.2. Eficacia.....	18
2.3.4.3. Efectos Secundarios	18
2.3.4.4. Dosis.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	21

Introducción

El parto pretérmino se define como al parto antes de las 37 semanas gestacionales, dando como resultado una alta tasa de mortalidad perinatal en todo el mundo. El trabajo de parto prematuro se puede diagnosticar clínicamente, el cual se caracteriza por la presencia de por lo menos 3 contracciones uterinas que se presenten en 30 minutos, estas deben de ser acompañadas con cambios cervicales.¹ En diferentes casos en donde se presente un trabajo de parto prematuro, lo primordial es el uso de los agentes tocolíticos para así retrasar el proceso y brindar tiempo adicional para el desarrollo del feto.²

Los agentes tocolíticos son una clase de medicamentos usados para irrumpir las contracciones uterinas, y por consiguiente el parto prematuro. El objetivo principal de la tocolisis es retrasar el parto 48 horas, para que sea posible la administración de corticoides prenatales, que favorecen la maduración pulmonar.¹ El agente tocolítico que se usa comúnmente es el nifedipino, en comparación con los otros medicamentos tocolíticos, este presenta menos efectos adversos maternos y disminuye el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y es eficaz para para la prolongación del embarazo hasta 7 días posteriores al tratamiento.²

La prematuridad es el desafío crucial, que se enfrentan los médicos, con consecuencias significativas en la salud neonatal debido a que las últimas semanas de gestación son cruciales para el crecimiento y desarrollo óptimo de los órganos del feto. Diferir el parto prematuro, permite que el feto alcance a un óptimo desarrollo, lo que disminuiría las complicaciones a corto y a largo plazo, esta intervención médica contribuye a una mejor calidad familiar y al sistema de atención médica en general.¹

La probabilidad parto pretérmino representa una complicada situación para la salud pública, debido a que es el causante de que haya una elevada morbilidad y mortalidad en menores de 5 años, según la OMS se presentan alrededor de 15 millones de partos preterminos en todo el mundo, con una mayor incidencia en los países de América del Norte con un 10,6% y para Latinoamérica con un 8,1%.³

En Ecuador, se estima que es uno de los países con una de las tasas más baja de partos prematuros, ubicándose en los últimos puestos dentro de los países latinoamericanos con un porcentaje del 5,1 %; sin embargo, cada año se evidencia que existen nuevos casos, con el riesgo de que esta cifra se vea modificada en años posteriores.³

Dentro del protocolo establecido según la guía práctica clínica, frente al trabajo de parto pretérmino, se estipula el uso de la nifedipina como primera opción, y como alternativa la indometacina⁴, considerando que el nifedipino es el tocolítico de elección en el país, en el presente trabajo, se explicara mecanismo de acción, eficacia, efectos adversos del fármaco.

Se realizará una investigación descriptiva actualizada en donde se pretende establecer su eficacia, como sus efectos o complicaciones que puede provocar los agentes tocolíticos en las amenazas de parto pretérmino, para recomendar su uso en los primeros niveles de atención.

Desarrollo

2.1. Amenaza de Parto Prematuro

Se conceptualiza como parto prematuro, al se presenta antes de las 37 semanas. Subdividiéndose en diferentes rangos, prematuro extremo, al que se presenta antes de las 27, 6 semanas, muy pretérmino al que se presenta entre las 28 y 31,6 semanas y al pretérmino tardío, al parto que se produce entre las 32 y 36,7 semanas de gestación.⁵

Cuando se habla específicamente de una amenaza de parto prematuro, se hace referencia a la existencia de contracciones uterinas (mínimo 3 contracciones en 30 minutos), no habrá cambios cervicales comprometedores; es decir, la dilatación es de 3cm antes de las 37 semanas; sin embargo, para considerar un trabajo de parto prematuro, ya existen diversos cambios a nivel cervical, en donde ya el borramiento es del 50% y/o la dilatación es mayor o igual a 3 cm.⁴

2.1.1. Causas

En la actualidad el parto pretérmino es considerado como un síndrome, por esta misma razón es que es de origen multifactorial; no obstante, diferentes autores lo categorizan en 2 grupos. Los que se dan de manera espontánea, responsables del 75% de los casos, y los que se dan por se dan por elementos intrínsecos o extrínsecas. Se consideran como causas intrínsecas a las alteraciones hormonales y/o neuronales y para las causas extrínsecas se tiene en cuenta a las diferentes infecciones materas, malformaciones y sobredistensión uterina, enfermedades cervicales, estrés o la isquemia útero placentaria.⁶

2.1.2. Factores de riesgo

La prematuridad se puede desarrollar debido a diferentes factores ya sean socioculturales, biológicas, por diferentes alteraciones obstétricas o alguna complicación que se suscitó durante el embarazo, además se debe de considerar los factores de vida que lleva la madre o el nivel socioeconómico, ya que la desnutrición crónica o la falta de controles prenatales, también podrían ser un factor desencadene.⁶

Las alteraciones uterinas provocadas por drogas legales e ilícitas, los extremos de edad y la multiparidad son los responsables de que haya una elevada tasa de casos de

prematuridad. Las enfermedades que son por transmisión sexual, potencian la probabilidad de se susciten complicaciones durante el embarazo, por lo que una detección temprana y un tratamiento adecuado disminuiría la prevalencia. Por esta misma razón es necesario llevar un correcto cuidado prenatal.⁷

2.1.3. Manifestaciones clínicas

Un parto prematuro presenta manifestaciones clínicas muy inespecíficas, ya que la presencia algún tipo de sintomatología, no significa que estamos en antes una amenaza de parto prematuro, por esta misma razón es importante realizar una buena historia clínica con un correcto examen físico.³

La clínica que generalmente refieren la mayoría de pacientes es el dolor abdominal que se caracteriza por ser de tipo difuso o localizada en el hipogastrio, lo particular es que el dolor se irradia a la región lumbosacra y que en ciertas ocasiones viene acompañado de sangrado transvaginal. El signo característico de una amenaza de parto pretérmino, es la existencia de contracciones del miometrio, teniendo un patrón de presentación, de 1 a 10 minutos, con una duración de 25 a 30 segundos, lo que le va a diferenciar de las contracciones esporádicas es que estas contracciones duraran al menos 60 minutos, todo esto se correlaciona con cambios cervicales, de al menos el 50% de borramiento y una dilatación de 3cm o menos.³

2.2. Definición de los tocolíticos

Los fármacos tocolíticos son fármacos capaces de aplazar el parto con la inhibición de las contracciones prematuras y se las usan en pacientes con condiciones de una amenaza de parto pretérmino; no obstante, el peligro de un parto pretérmino aún se encuentra latente hasta no controlar el fenómeno desencadenante.⁸

La selección de pacientes para la aplicación de una terapia tocolítica son los que se encuentran en una fase en donde no existe o la dilatación cervical es mínima y se debe de considerar una adecuada edad gestacional, en donde retrasar el parto brindará grandes beneficios al recién nacido.⁹

El uso de una terapia tocolítico en donde exista una dilatación mayor a 3cm la eficacia es menor, pero su uso se considerará para referir a la paciente a una casa de salud de mayor complejidad.⁹

La irrupción del trabajo de parto mediante el uso de los tocolíticos es algo controversial y depende de la experiencia del profesional médico; sin embargo, ciertos autores recomiendan su uso a partir de las 22 semanas de gestación con un límite hasta las 34 semanas, ya que hay muy poca diferencia en la morbilidad materno fetal, en la prolongación del embarazo.¹⁰

2.2.1. Eficiencia

El uso de los agentes tocolíticos en pacientes con una amenaza de parto prematuro en desarrollo, ayudará a reducir la frecuencia y fuerza de las contracciones del miometrio. En diferentes metaanálisis realizados se concluyó que eran más efectivos que el placebo.¹¹ Los tocolíticos retrasan el parto durante 48 horas de un 75 a 93% frente al placebo con un 53%, mientras que si se lo retrasa por 7 días, porcentaje de eficacia baja de un 61 a 78% frente a 39%; no obstante no sirve para prolongar el embarazo hasta más de 37 semanas.¹²

Los resultados de los diferentes estudios llegan a la conclusión de que el tratamiento de ataque de los tocolíticos es eficaz, prolongando el embarazo por un periodo corto sin embargo en un tratamiento continuo, brinda poca eficacia.¹²

2.2.2 Contraindicaciones

Se restringe el uso de la tocólisis cuando existe un mayor riesgo materno fetal en la prolongación del embarazo, comparado con los riesgos que se pueden presentar en un parto prematuro; sin embargo, estos riesgos deben de ser evaluados minuciosamente, antes de tomar una decisión.¹³

Entre las condiciones maternas que no se recomiendan el uso de tocolíticos están, cuando estamos frente una sospecha de corioamnionitis, eclampsia, desprendimiento de placenta normoincorta o inestabilidad hemodinámica, mientras que, en las condiciones fetales, está el óbito fetal, malformaciones fetales que sean incompatibles con la vida o pérdida de bienestar fetal.⁴

2.3. Fármacos Usados En La Terapia Tocolítico

Los fármacos tocolíticos actúan de diferente manera; no obstante, el objetivo final es el mismo, el cual es actuar sobre la actividad contráctil del útero. El uso de cada fármaco, va a depender a cada situación, considerando, antecedentes ginecobstétricos de la madre y la edad gestacional.⁸ El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no establece un fármaco de primera línea; sin embargo, en la Guía de Práctica Clínica del Ecuador, establece a la nifedipino como fármaco de elección y a la indometacina como alternativa, además se considera la posibilidad de que un tratamiento combinado, tendría una mayor eficacia, frente a la monoterapia.¹⁴ Los fármacos que generalmente son usados para una terapia tocolítica son:

- Agonistas de los Receptores Beta-Adrenérgicos
- Antagonistas de los Canales de Calcio
- Antiinflamatorios No Esteroides
- Inhibidores de la Oxitocina

2.3.1. Antagonistas de los Receptores Beta Adrenérgicos

Dentro de los fármacos Agonistas beta-2 son la ritodrina y la terbutalina, los cuales ya se ha puesto a prueba su eficacia frente al placebo en varios ensayos.¹⁵

2.3.1.1. Mecanismo de Acción

Los agonistas de los receptores beta-2 se unen a estos receptores adrenérgicos induciendo la relajación del miometrio aumentando la adenil ciclase intracelular. La elevación de la adenosina cíclico intracelular impulsa a la proteína cinasa y dando lugar a la fosforilación de las proteínas del citoplasma. El calcio intracelular disminuirá, interfiriendo en la actividad de la cadena ligera de la miosina quinasa, evitando que la actina y miosina interactúen, dando como resultado, la irrupción en las contracciones uterinas.¹

2.3.1.2. Eficacia

En una revisión de un metaanálisis sobre el uso de betamiméticos frente al placebo, dedujo que el uso como tocolítico para retrasar el trabajo de parto en las 48 horas, la razón de riesgo fue de un 0.68 lo que significó que 32% cumplió el objetivo frente al placebo, el

uso durante los 7 días tuvo un resultado similar con 20%. Con un intervalo de confianza del 95%. El uso de beta agonistas puede ser efectivo para irrumpir el embarazo dentro de las 48 horas hasta los 7 días, en mujeres con trabajo de parto pretérmino.¹⁶

2.3.1.3. Efectos Secundarios

Los efectos secundarios maternos provocados por estos fármacos se deben a la sobre estimulación de los receptores beta, provocando alteraciones cardiovasculares, como taquicardia, aumento del volumen sistólico, vasodilatación periférica resultando que la paciente tenga disminución de la presión arterial y también tienen acción a nivel respiratorio, dilatando los bronquios. Está indicado suspender el tratamiento si la frecuencia cardiaca es mayor a 120lpm.¹⁷

En un estudio realizado su uso frente al placebo, los síntomas que principalmente se presentaron fueron los temblores con un 39%, palpitaciones con 18%, dificultad respiratoria con 15% y dolor en el pecho con 10%.¹⁶

Estos fármacos también atraviesan fácilmente la barrera placentaria provocando efectos similares al de la madre, frecuentemente se relaciona con la taquicardia fetal.¹

2.3.1.4. Dosis

En Estados Unidos, el medicamento más utilizado es la terbutalina y se la puede administrar vía subcutánea, a una dosis de 0,25mg cada 20 min, máximo 4 dosis o hasta lograr la tocólisis. Una vez que se logra el objetivo, la dosis de mantenimiento es 0.25mg cada 4 horas hasta que el útero no tenga actividad durante 1 día.¹

La FDA concluye que el uso de estos fármacos por más de 48 o 72 horas, tienen a provocar más riesgos adversos ante los posibles beneficios que se podrían conseguir.¹⁷

2.3.2. Antagonistas de los Canales de Calcio

Los antagonistas de los canales de calcio, se utilizan para controlar presión arterial y ciertas cardiopatías por lo que actúan evitando la contracción de los músculos lisos mediante el bloqueo del ingreso los iones calcio a las células. A pesar de no estar categorizado como un agente que retrase el trabajo de parto, se ha evidenciado gran eficacia evitando el riesgo

de parto prematuro.¹⁸ El fármaco de elección en la familia de los antagonistas de los canales de calcio como agente tocolítico está el nifedipino.

2.3.2.1. Mecanismo de Acción

Los antagonistas de los canales de calcio no permiten la entrada de iones de calcio, inhibiendo su flujo mediante el bloqueo de los canales de calcio ubicados en el miometrio. Además, intervienen en las reservas de calcio que se encuentran dentro del retículo sarcoplásmico, inhibiendo su liberación, esto provoca que disminuya la concentración de estos iones y que haya una mayor salida de calcio intracelular, dando como resultado que la actina-miosina no trabaje correctamente, es así que, se interrumpirá las contracciones del miometrio.⁹

2.3.2.2. Eficacia

En los diferentes estudios que se han realizado, para prolongar el embarazo, mediante el uso de nifedipino como agente tocolítico, se evidencio que es muy eficaz evitando que se produzca un embarazo prematuro dentro de las 48 horas con un riesgo relativo de 0.30, que significa que el 70% de las mujeres que estén en trabajo de parto prematuro, van a poder alargar su embarazo. El nifedipino no solo disminuye la incidencia de partos prematuros, sino que también ayudan a prolongar esos trabajos de parto que se encuentran con una edad gestacional muy prematura.⁹

En un estudio en donde se compara el uso del nifedipino con los betabloqueantes se pudo evidenciar que no existe una diferencia significativa en el aplazamiento del embarazo; no obstante, existe menor riesgo de morbilidades materno fetales.⁹

2.3.2.3. Efectos Secundarios

El nifedipino es un fármaco que provoca dilatación periférica, es así que, en ciertas pacientes con esta terapia, pueden padecer síntomas como cefaleas, sofocos, mareos y hasta edema de los miembros inferiores; sin embargo, es un fármaco bien tolerado. Solo en muy pocas pacientes pueden estar relacionados con casos de hipotensión, la cual es leve y transitoria.¹⁹

2.3.2.4. Dosis

Debido que el objetivo específico del nifedipino no es como agente tocolítico; sin embargo al inhibir las contracciones en el musculo liso, se lo ha utilizado como tal, por ende, la dosis optima como agente tocolítico, no ha sido esclarecida, a pesar de eso el Colegio americano de Obstetras y Ginecólogo, indica una dosis inicial de 30mg continuada con una dosis de mantenimiento de 10 a 20mg cada 4 a 6 horas teniendo en cuenta una dosis máxima de 180mg/día.²⁰ Según lo estipulado en las GPC del Ecuador indica una dosis inicial de 10mg seguida de una dosis de mantenimiento de 10mg cada 20 a 30 min dependiendo de la respuesta de cada paciente, teniendo en cuenta una dosis máxima de 60mg.²¹

2.3.3. Antiinflamatorios No Esteroideos

Son también denominados como los inhibidores de la ciclooxigenasa, dentro de este grupo de fármacos se considera el uso de la indometacina, ya que este medicamento está fuertemente relacionado su uso con embarazos menos de 32 semanas de gestación.¹

2.3.3.1. Mecanismo de Acción

La ciclooxigenasa (COX) también denominada como una prostaglandina sintasa, es una enzima muy importante durante el parto, ya que mediante la transformación de ácido araquidónico a prostaglandina, provocan las contracciones uterinas.² Existen dos tipos de ciclooxigenasa, ciclooxigenasa tipo 1 y la ciclooxigenasa tipo 2. La tipo 1 encargada de sintetizar los tejidos gestacionales, por otro lado, la tipo 2 son los encargados a inducir al parto, encontrándose en la decidua y en el miometrio.⁹ Se ha considerado en uso de la indometacina, sobre los otros antiinflamatorios no esteroideos ya que, este es un inhibidor no selectivo de la COX-1 Y COX-2, y existe mejores resultados, que justifican su uso.²²

2.3.3.2. Eficacia

En un estudio en donde se participaron a 230 embarazadas con trabajo de parto pretérmino, las cuales se compararon la eficacia de la indometacina frente al placebo, tuvo un resultado, que dentro de las 48 horas luego al inicio del tratamiento, el medicamento redujo el riesgo de parto pretérmino con un riesgo relativo de 0.20, es decir, que tiene una eficacia del 80% frente al placebo.⁹

2.3.3.3. Efectos Secundarios

Existe un porcentaje muy bajo de efectos adversos maternos además estos síntomas pueden ser inespecíficos, no existe una gran relación con síntomas gastrointestinales ya que, la indometacina, al ser un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, no va a afectar directamente a este sistema; sin embargo, pueden presentar náuseas, pirosis, emesis reflujo gastroesofágico.

Debido a que la indometacina es un fármaco que traspasa la barrera placentaria, también afecta inhibiendo la síntesis de prostaglandinas en los órganos fetales, relacionándose con el riesgo de un cierre temprano del ductus arterioso. El riesgo de un cierre prematuro va a depender a la edad gestacional que se encuentre, aumentando potencialmente el riesgo a partir de la semana 32.^{9,23}

El uso de la indometacina también está relacionado con la disminución de la diuresis fetal, dando como resultado un oligohidramnios, esto se debe a que se potencia el accionar de la vasopresina y a un remodelado sanguíneo renal.²²

2.3.3.4 Dosis

En la indometacina la administración puede ser vía oral o rectal, por vía oral se puede empezar con una dosis inicial de 50 a 100mg con una dosis de mantenimiento de 25mg cada 4 a 6 horas y por vía rectal se puede iniciar con una dosis de carga de 100 a 200mg y después dar cada 8 horas hasta complementar la maduración pulmonar.¹

2.3.4. Inhibidores de la Oxitocina

Dentro de estos fármacos se considera el uso del Atosiban, este es un antagonista del receptor de la oxitocina, en donde fisiológicamente esta actúa induciendo las contracciones uterinas, mediante la inversión de fosfatidilinositol en inositol trifosfato, resultando que los iones de calcio se liberen al citoplasma.²⁴

2.3.4.1. Mecanismo de Acción

El Atosiban actúa como un bloqueador de los receptores de la oxitocina los que se encuentran en la decidua y en el miometrio, esto impide la activación de las prostaglandinas

E y F, es así como disminuye la liberación de calcio intracelular, como consecuencia se interviene en la contractibilidad del miometrio.²⁵

2.3.4.2. Eficacia

Se realizó un estudio en donde pusieron a prueba a pacientes con trabajo de parto prematuro frente al placebo en donde se encontró que el uso del atosiban no redujo exponencialmente el riesgo del parto antes de las 48 horas luego del inicio al tratamiento con un riesgo relativo de 1,05.⁹

En un estudio realizado en Taiwan en el año 2017, se realizó una comparación sobre la eficacia del atosiban frente al resto de los fármacos tocolíticos, se pudo evidenciar que no tenía una diferencia significativa frente al resto de los fármacos si se utilizaba en semanas gestacionales menores; sin embargo, si se considera su uso en semanas gestacionales mayores su eficacia se eleva a 84% para la prolongación del parto en 48 horas.²⁶

2.3.4.3. Efectos Secundarios

Este fármaco es muy popular en los países europeos debido a que presentan muy pocos efectos secundarios; no obstante, existe un grupo mínimo de pacientes que pueden presentar hipersensibilidad en sitio de la inyección y en muy pocas madres presentan dolor cefálico, náuseas y dolor torácico.²⁵

2.3.4.4. Dosis

La administración de este fármaco se divide en 3 fases, primero en la fase de carga se administra 6,75mg en un bolo intravenoso, seguido por una dosis de mantenimiento de 300mcg/min que se la administra durante 3 horas y luego 100mcg/min la cual se administrara durante 45 horas.¹

Conclusiones

Mediante una exhaustiva revisión bibliográfica, se puede concluir que el trabajo de parto prematuro sigue siendo un gran problema de salud; por lo que, en la actualidad existe un gran número de agentes tocolíticos, cada fármaco con diferente mecanismo de acción y diferentes efectos adversos ya sean maternos o fetales, pero con el mismo objetivo aplazar el parto por lo menos 48 horas, con el fin, de poder aplicar una terapia con corticoesteroides para la maduración pulmonar.

Los diferentes estudios multicéntricos realizados a lo largos de los años evidenciaron que no existe una diferencia significativa entre el uso del nifedipino, indometacina, terbutalina para la irrupción de las contracciones uterinas por lo menos durante 48 horas; no obstante, en comparación con el atosiban, este no tuvo un resultado similar al resto de los tocolíticos ya que su eficacia era menor; sin embargo, es el fármaco que menos efectos adversos provocaba. La indometacina tiene una eficacia aceptable, pero su uso está limitado antes de las 32 semanas ya que después existe riesgo de un cierre precoz del ductus arterioso; y, la terbutalina provoca muchos efectos adversos maternos, por su compromiso cardiovascular.

En definitiva, se considera como fármaco de elección al nifedipino como tocolítico por su gran eficacia de prolongar el embarazo hasta los 7 días, y provoca menos efectos adversos, tanto maternos como fetales, lo cual aporta en la disminución de la morbimortalidad fetal en los prematuros.

Efectividad de los Agentes Tocolíticos para la Prevención del Parto Prematuro				
	Antagonistas de los Receptores Beta Adrenergicos	Bloqueantes de Calcio	AINES	Inhibidores de la Oxitocina
Fármaco	Terbutalina	Nifedipino	Indometacina	Atosiban
Dosis	Via subcutanea 0,25mg cada 20min max 4 dosis y 0.25mg cada 4 horas en dosis de mantenimiento ¹	Dosis inicial de 10mg VO seguido de 10mg cada 20 a 30 min dosis respuesta, dosis max 60mg ²¹	100 a 200mg via rectal y despues cada 8 horas ¹	Dosis inicial Iv 6,75mg en bolo seguido de una dosis de mantemineto de 300mcg/min durante 3 horas y luego 100,cg/min durnate 45 horas ¹
Eficacia	Logra que el 32% del trabajo pretermino se aplace por lo menos 48 horas y 20% a los 7 dias ¹⁶	Logra que el 70% de los casos con trabajo de parto pretermino se apacen 48 horas ⁹	El 80% de los trabajo de parto prematuro antes de las 32 semanas se aplazaron 48 horas ⁹	No tiene una diferencia significativa entre su uso y el placebo ²⁶
Mecanismo de Acción	Bloqueo de los receptores beta 2, relajacion del miometrio, interfiriendo la cadena miosina quinasa ¹	Bloquea la entra de calcio e interviene en las reservas intracelulares, interviniendo en la cadena acciona miosina ⁹	Es un inhibidor no selectivo de la COX 1 y COX 2 encargadas de inducir al parto ²²	Bloqueador de los receptores de la oxitocina, impidiendo la activacion de la prostanglandina Ey F, disminuyendo el calcion intracelular ²⁵
Reacciones Adversas	Taquicardia materna y fetal, palpitaciones, arritmia, nauseas, dolor toracico ¹⁶	Cefaleas, Sofocos, Mareos, edema en miembros Inferiores, hipotension ¹⁹	Nauseas, pirois, emesis Cierre Prematuro del ductus aretrioso, disminucion de la diuresis fetal ²³	Muy pocas reacciones adversas sin embargo se puede presentar dolor cefélico, nauseas y dolor torácico ²⁵

TABLA 1: Comparación de los Agentes Tocolíticos

Fuente: Realizado por el autor

Bibliografía

1. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the Treatment and Prevention of Preterm Labor. Clin Perinatol [Internet]. el 1 de junio de 2019 [citado el 19 de septiembre de 2023];46(2):159–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010553/>
2. Hanley M, Sayres L, Reiff ES, Wood A, Grotegut CA, Kuller JA. Tocolysis: A Review of the Literature. Obstet Gynecol Surv [Internet]. el 1 de enero de 2019 [citado el 19 de septiembre de 2023];74(1):50–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648727/>
3. Cordovilla Cabezas VL, Lucas Tomalá KL. Eficacia de la nifedipina como agente tocolítico para la amenaza de parto pretérmino. 2021 [citado el 22 de septiembre de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/62062>
4. Rosero R, Ivonne D, Haro V, Sebastián F. Ventajas de uso de tocolíticos para la prolongación del embarazo. el 8 de enero de 2023 [citado el 19 de septiembre de 2023]; Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/10368>
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet [Internet]. 2012 [citado el 19 de septiembre de 2023];379(9832):2162–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682464/>
6. Tacchino EH. Preterm birth, causes and preventive measures. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [Internet]. 2018 [citado el 22 de septiembre de 2023];64(3):399–404. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000300013
7. Costa Carvalho F, Motta Da Rocha A, Ferrerira Calil L, Menezes de Oliverira S. FATORES DE RISCO MATERNO MAIS PREVALENTES RELACIONADOS À OCORRÊNCIA DE PARTOS PREMATUROS: REVISÃO DE LITERATURA. Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research [Internet]. septiembre de 2021 [citado el 11 de octubre de 2023];36(1):112–23. Disponible en: <https://www.mastereditora.com.br/bjscr>
8. Mayer C, Apodaca-Ramos I. Tocolysis. StatPearls [Internet]. el 22 de septiembre de 2022 [citado el 23 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562212/>
9. Ruoti M. Tocolitics in premature labor. Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción) [Internet]. el 30 de diciembre de 2020 [citado el 11 de octubre de 2023];53(3):115–30. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?pid=S1816-89492020000300115&script=sci_abstract
10. Simhan HN. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstetrics and gynecology [Internet]. el 1 de octubre de 2016 [citado el 23 de septiembre de 2023];128(4):e155–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27661654/>

11. Zamorano Durán G. Eficacia tocolítica del nifedipino vs atosiban en parto prematuro en pacientes del Hospital General de Zona Número 20 La Margarita [Internet]. 2020 [citado el 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/10378>
12. Nazifovic E, Husslein H, Lakovscek I, Heinzl F, Wenzel-Schwarz E, Klaritsch P, et al. Differences between evidence-based recommendations and actual clinical practice regarding tocolysis: a prospective multicenter registry study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. el 16 de noviembre de 2018 [citado el 23 de septiembre de 2023];18(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445929/>
13. Aggarwal A, Bagga R, Girish B, Kalra J, Kumar P. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in established preterm labour on pregnancy prolongation and neonatal outcome. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. el 17 de febrero de 2018 [citado el 11 de octubre de 2023];38(2):177–84. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784001/>
14. Kashanian M, Shirvani S, Sheikhsari N, Javanmanesh F. A comparative study on the efficacy of nifedipine and indomethacin for prevention of preterm birth as monotherapy and combination therapy: a randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 29 de septiembre de 2023];33(19):3215–20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30696306/>
15. Gaitan ES, San H, De Paúl V, Heredia CR. Actualización en el manejo de labor de parto pretérmino. *Revista Médica Sinergia*, ISSN 2215-4523, ISSN-e 2215-5279, Vol 5, N° 1, 2020 [Internet]. 2020 [citado el 29 de septiembre de 2023];5(1):3. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7399395&info=resumen&idioma=ENG>
16. Yamaji N, Suzuki H, Saito K, Swa T, Namba F, Vogel JP, et al. Tocolytic Therapy Inhibiting Preterm Birth in High-Risk Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children* [Internet]. el 1 de marzo de 2023 [citado el 29 de septiembre de 2023];10(3):443. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9067/10/3/443/htm>
17. US Food and Drugs Administration. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor | FDA [Internet]. 2018 [citado el 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-warnings-against-use-terbutaline-treat-preterm-labor#ds>
18. Ross M. Preterm Labor: Practice Essentials, Overview, Risk of Preterm Labor [Internet]. *Medscape*. 2021 [citado el 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://emedicine.medscape.com/article/260998-overview?icd=login_success_gg_match_norm#a6
19. Songthamwat S, Na Nan C, Songthamwat M. Effectiveness of nifedipine in threatened preterm labor: a randomized trial. *Int J Womens Health* [Internet]. 2018 [citado el 11 de octubre de 2023];10:317–23. Disponible en: <https://www.dovepress.com/effectiveness-of-nifedipine-in-threatened-preterm-labor-a-randomized-t-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>

20. Simhan HN. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2016 [citado el 1 de octubre de 2023];127(1):e29–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695585/>
21. Rivas V, Janeth W, Joutteaux V, De M, Ángeles L. Eficacia del nifedipino como tocolítico en pacientes con embarazo de 32 a 36 semanas de gestación. 2022 [citado el 1 de octubre de 2023]; Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/67314>
22. Rovers JFJ, Thomissen IJC, Janssen LCE, Lingius S, Wieland B V., Dieleman JP, et al. The relationship between antenatal indomethacin as a tocolytic drug and neonatal outcomes: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021 [citado el 1 de octubre de 2023];34(18):2945–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597542/>
23. Beaute JI, Friedman KG. Indomethacin induced ductus arteriosus closure in midgestation fetus. *Clin Case Rep* [Internet]. marzo de 2018 [citado el 1 de octubre de 2023];6(3):506. Disponible en: </pmc/articles/PMC5838279/>
24. Saade GR, Shennan A, Beach KJ, Hadar E, Parilla B V., Snidow J, et al. Randomized Trials of Retosiban Versus Placebo or Atosiban in Spontaneous Preterm Labor. *Am J Perinatol* [Internet]. el 1 de agosto de 2021 [citado el 1 de octubre de 2023];38(S 01):309–17. Disponible en: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1710034>
25. van Winden TMS, Nijman TAJ, Kleinrouweler CE, Salim R, Kashanian M, Al-Omari WR, et al. Tocolysis with nifedipine versus atosiban and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 1 de octubre de 2023];22(1):1–10. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-022-04854-1>
26. Yu Y, Yang Z, Wu L, Zhu Y, Guo F. Effectiveness and safety of atosiban versus conventional treatment in the management of preterm labor. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 11 de octubre de 2023];59(5):682–5. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917318/#:~:text=For%20therapy%20efficacy%2C%20there%20was,\)%20\(P%20%3C%200.05\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917318/#:~:text=For%20therapy%20efficacy%2C%20there%20was,)%20(P%20%3C%200.05).)