

ARTICULO DE REVISION

Tocolíticos en la amenaza de parto prematuro

Tocolitics in premature labor

 Ruoti, Miguel¹

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Ginecología y Obstetricia. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

La amenaza de parto prematuro se considera hoy en día como una urgencia obstétrica en la que, si no se realiza alguna intervención desemboca en un parto prematuro. Por tanto, una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento consiste en la administración de tocolíticos, cuyo objetivo principal es el retraso del nacimiento ganando tiempo para administrar maduración pulmonar y neuroprotección con el fin de disminuir el síndrome de dificultad respiratoria y parálisis cerebral, así como lograr el traslado de la madre a un centro de referencia, si fuere el caso.

La elección de un fármaco u otro debe basarse en una adecuada valoración riesgo-beneficio, una vez tenida en cuenta la situación clínica de cada gestante. El empleo de tocolíticos al inicio de este proceso es esencial y en esta revisión se analiza la información disponible sobre su uso en la amenaza de parto prematuro.

Palabras Clave: parto prematuro, tocolíticos, tratamiento.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Miguel Ruoti Cosp. Profesor Titular de la Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: mruotico@hotmai.com

Fecha de recepción el 30 de Octubre del 2020; aceptado el 2 de Noviembre del 2020.

ABSTRACT

The preterm labour is now considered an obstetric emergency in which, if no intervention is performed, it leads to premature delivery. Therefore, once the diagnosis has been confirmed, the treatment consists of the administration of tocolytics, whose main objective is to delay the birth by gaining time to administer lung maturation and neuroprotection in order to reduce respiratory distress syndrome and cerebral palsy, as well as to achieve the transfer of the mother to a reference center, if necessary.

The choice of one drug or another should be based on an adequate risk-benefit assessment, once the clinical situation of each pregnant woman has been taken into account. The use of tocolytics at the beginning of this process is essential and in this review the available information on their use in threatened preterm labor is analyzed.

Keywords: preterm labor, tocolytics, treatment.

INTRODUCCION

La amenaza de parto prematuro (APP) se define como la presencia de contracciones uterinas (al menos 4 cada 20-30 minutos u 8 cada hora) acompañadas de modificaciones cervicales (dilatación cervical de al menos 2 cm o borramiento de al menos el 80%) que, en ausencia de un tratamiento adecuado o cuando este fracasa, puede llevar a un parto prematuro, una de las principales causas de morbilidad neonatal con consecuencias sobre la maduración retiniana, pulmonar y neurológica tanto más graves cuanto menor es la edad gestacional en el momento del nacimiento (1).

Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo de la APP con el objetivo principal es retrasar el nacimiento de 2 a 7 días, permitiendo administrar un esquema completo de maduración pulmonar (2-3) (siempre que no existan motivos para dejar evolucionar) así como realizar la neuroprotección con sulfato de magnesio, todo ello con el fin de disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, la parálisis cerebral, así como la oportunidad para trasladar a la paciente a un centro de mayor complejidad. El objetivo secundario es disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematuridad.

Si se reinicia dinámica uterina, se valorará su reintroducción, pero no deben usarse por un periodo prolongado debido a que aumenta el riesgo materno-fetal sin ofrecer un beneficio claro (4).

Se caracterizaron inicialmente hace 60 años y se administran cuando se confirma un diagnóstico de parto prematuro entre las 23 0/7 y 33 6/7 semanas de gestación (4).

Sin embargo, no debe emplearse si existe alguna contraindicación para prolongar la gestación como preeclampsia grave o hemorragia y enfermedad cardíaca significativa, ya que estos fármacos crean un mayor riesgo de compromiso y colapso hemodinámico materno. Las contraindicaciones fetales incluyen: edad gestacional mayor o igual a 34 semanas, anomalías fetales letales, muerte fetal intrauterina, corioamnionitis y compromiso fetal que puede requerir parto inmediato (5).

Desde que Guyetvai et al (6) en la década del 90, demostraron mediante un metaanálisis, que los uteroinhibidores disminuyen el riesgo de parto dentro de las primeras 24 horas (OR 0,47 IC 95% 0,29-0,77), 48 horas (OR 0, 57 IC 95% 0,38-0,83) y 7 días (OR 0,6 IC 95% 0,38-0,95), se reportaron numerosos estudios (7,8) que avalan el uso de tocolíticos en las gestaciones únicas para retrasar el parto prematuro.

Este artículo se centra en revisar las alternativas tocolíticas disponibles haciendo énfasis en su mecanismo de acción, farmacocinética, dosis, vías de administración, eficacia, efectos adversos y contraindicaciones de cada uno de ellos.

TIPOS TOCOLITICOS

Se han reportados numerosos agentes tocolíticos como parte del arsenal terapéutico entre ellos los beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, donadores de óxido nitroso, antagonistas de receptores de oxitocina y sulfato de magnesio.

La actividad de los agentes tocolíticos puede explicarse por su efecto sobre los factores que regulan la actividad de la fosforilación de la cadena ligera de miosina la que a su vez es regulada por una quinasa, es te clave proceso lleva a la contracción de las fibras musculares miométriales mediante la interacción actina-miosina, donde intervienen principalmente el calcio y el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Su elección estará determinada por los riesgos maternos y fetales, los efectos colaterales y la eficacia, por lo que analizaremos cada fármaco en particular.

Bloqueadores de los canales de calcio

La nifedipina y la nicaldipina son los bloqueadores de los canales de calcio más comúnmente utilizados para la tocólisis. El primero pertenece a la familia de las hidropiridinas (9).

Mecanismo de acción

Estos agentes impiden la afluencia de los iones de calcio bloqueando literalmente su flujo transmembrana a través de los canales de calcio ubicados en el músculo liso no vascular del miometrio. Sin embargo, se encuentran también en otras localizaciones como el músculo liso de los bronquios, del tracto gastrointestinal y del tracto urinario, así como

en el músculo liso tanto de arterias como venas. Se describen su presencia también otros tejidos como páncreas, hipófisis, glándulas adrenales, glándulas salivales, mucosa gástrica, células blancas, plaquetas y tejido lagrimal (10).

Por otra parte, inhiben la liberación de depósitos intracelulares de calcio desde el retículo sarcoplásmico, lo que conduce a una reducción en la concentración de calcio citoplasmático y un aumento en el flujo de calcio de la célula. Esto interfiere con las interacciones actina-miosina, inhibiendo así las contracciones miométriales y conduciendo a la relajación miométrial (5).

Farmacocinética

La nifedipina, luego de la administración por vía oral (VO) se absorbe casi por completo (90%) y la absorción gastrointestinal es rápida. El comienzo de la acción luego de la dosis por VO es en 20 minutos, con un pico máximo en 30 a 60 minutos y vida media de 2 a 3 horas. El 30-40% de la dosis se elimina en el primer paso hepático, donde se metaboliza a sustancias inactivas que son eliminadas por vía renal (11).

La absorción por vía sublingual (SL) es muy rápida, encontrándose el fármaco en el plasma a los 3-5 minutos y el comienzo de la acción es de 3-5 minutos (12).

Aunque los cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y excreción, los parámetros farmacocinéticos observados en la gestante son similares a los encontrados en la mujer no embarazada. La semivida después de la administración sublingual es de 81 minutos, y los niveles mínimos sanguíneos se observan a las 6 horas (11).

El fármaco cruza la placenta humana; cuando el intervalo de tiempo entre la última dosis y el nacimiento es igual o superior a 5 horas, los niveles del fármaco en sangre del cordón umbilical son muy bajos, iguales o inferiores a 6 ng/ml. Como cabe esperar cuando el intervalo es menor, las concentraciones son más altas. El 70% se elimina por riñón y el 30% por heces (12).

Dosis y administración

Debe administrarse una carga de 500 mL previa a su administración con la finalidad de evitar hipotensión (13).

El régimen de dosificación óptimo aún no fue determinado, por lo que se presentan varias alternativas para ello.

- La dosis inicial habitualmente utilizada es de 10 a 20 mg por VO, seguido de 10 mg cada 15 minutos, ajustando de acuerdo con la respuesta clínica de las contracciones uterinas, con un máximo de 40 mg en la primera hora, y luego 20 mg cada 6-8 horas por 48 horas (14).
- Dosis inicial de 30 mg VO y continuar con 10 a 20 mg cada 4 a 6 horas con una dosis máxima de 180 mg / día (4).
- En solución, 2 ml VO inicial seguido de pauta de 3 ml cada 6 a 8 horas Si no existe respuesta al tratamiento inicial, añadir 1,5 ml/ 15 minutos la primera hora. Si no hay respuesta, cambiar a segunda línea. Máximo 32 ml/día (15).

Eficacia

Una revisión de Cochrane que incluyó 38 ensayos controlados aleatorios de bloqueadores de los canales de calcio versus ningún tratamiento o placebo para el parto prematuro con un total de 3.550 gestantes concluyó que los mismos redujeron el riesgo en 48 horas (RR 0,30 IC 95% 0,21–0,43). Disminuyeron los prematuros (RR 0,89 IC 95% 0,80–0,98) y muy prematuros (RR 0,78 IC 95% 0,66 a 0,93) al nacimiento, el síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,64 IC 95% 0,48–0,86); la enterocolitis necrotizante (RR 0,21 IC 95% 0,05–0,96); la hemorragia intraventricular (RR 0,53 IC 95% 0,34–0,84); ictericia neonatal (RR 0,72 IC 95% 0,57–0,92); e ingresos a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (RR 0,74 IC 95% 0,63–0,87) (16).

Sin embargo, no hubo una disminución estadísticamente significativa en este resultado cuando se compararon los bloqueadores de

los canales de calcio con las otras clases de tocolíticos (RR 0,86 IC 95% 0,67–1,10) (16).

En comparación con los betamiméticos, los bloqueadores de los canales de calcio mostraron beneficios estadísticos con respecto a la prolongación del embarazo (diferencia de medias, 4,38 días; IC 95% 0,25–8,52), morbilidad neonatal grave y efectos adversos maternos (16).

En general, los bloqueadores de los canales de calcio tienen un perfil de seguridad más favorable, tolerancia materna, perfil de efectos secundarios y facilidad de administración en comparación con los betamiméticos para el tratamiento del trabajo de parto prematuro (5).

Efectos adversos

En general, la nifedipina es bien tolerada por la madre, pero como específicamente actúa como vasodilatador periférico pueden causar náuseas, rubor, sofocos, mareos y edema de las extremidades inferiores (17). Otros efectos no deseados y más frecuentes están relacionados a la hipotensión (en especial la supina) y cefalea, la primera es generalmente leve y transitoria, se preseta 10 minutos después de la administración SL y luego de 20 minutos por VO. Los efectos secundarios adversos generalmente ocurren solo con dosis mayores de 60 mg / día (5).

Estudios en animales demostraron disminución del flujo sanguíneo uterino y posterior reducción en la saturación fetal de oxígeno con el uso de nifedipina (11); sin embargo, estos hallazgos no pudieron replicarse en estudios en humanos valorando la hemodinamia materna fetal (18).

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con defectos de la conducción cardíaca, con enfermedad hepática e hipotensión (< 90/50 mmHg). No debe usarse en combinación con sulfato de magnesio, ya que se han reportado casos en los que produce hipocalcemia, bloqueo neuromuscular y toxicidad cardíaca, incluyendo muerte materna (19).

Agonistas de los receptores betaadrenérgicos

Los agonistas betaadrenérgicos o betamiméticos usados como uteroinhibidores incluyen a la ritodrina y terbutalina entre las más utilizadas, además de isoxuprina, hexoprenalina, fenoterol, orciprenalina y salbutamol.

Mecanismo de acción

Los betamiméticos producen relajación miometrial actuando sobre los receptores β_2 con el consecuente aumento de la adenil ciclase intracelular. Esta acción provoca la activación de la proteína quinasa, que fosforila las proteínas diana dentro del citoplasma. Por lo tanto, la disminución global del calcio libre intracelular interrumpe la actividad de la quinasa de cadena ligera de miosina, que a su vez altera la interacción entre miosina y actina dando como consecuencia la disminución de la contractilidad miometrial (5).

Debemos recordar que hay 3 tipos de receptores betaadrenérgicos: β_1 ubicados en el corazón, intestino delgado y tejido adiposo y con actividad de lipólisis, en tanto que los β_2 en el útero, vasos sanguíneos y bronquiolos, además de una actividad de glucogenólisis. En tanto que los β_3 se hallan en el del músculo liso gastrointestinal, tracto urinario y tracto respiratorio.

La taquifilaxia es una de las características del manejo con estos uteroinhibidores, ya que las gestantes pueden desarrollar tolerancia a estos fármacos. Hace tiempo se demostró en animales de experimentación, que con infusión continua se asocian a regulación supresora de los receptores betaadrenérgicos y disminución de la actividad del adenilato ciclase, lo cual reduce la actividad del uteroinhibidor (20).

Farmacocinética

La ritodrina administrada por vía intravenosa (IV) continua alcanzó un 60%-75% de los niveles máximos a los 20 minutos. Al finalizar la perfusión existió un rápido descenso de los niveles séricos, con semivida inicial de 6

minutos, seguida de una segunda fase con una vida media de 2,5 horas durante el tiempo restante de eliminación, con variaciones individuales que oscilaron entre 1-4 horas. El fármaco se conjuga en el hígado en las formas sulfato y glucuronidato, se excreta en forma libre y conjugada por el riñón (21).

La terbutalina sufre un extenso metabolismo de primer paso mediante la conjugación de sulfato (y algo de glucurónido) en el hígado y la pared intestinal. Se excreta en la orina y las heces, en parte como conjugado de sulfato inactivo y en parte como terbutalina inalterada, la proporción depende de la ruta por la que se administra. Se informó que la vida media después de una dosis única y múltiples es de entre 16 y 20 horas (22).

Dosis y administración

La ritodrina se administra de forma intravenosa a una dosis de infusión de 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ y se incrementan cada 20 minutos; la dosis máxima es de 350 $\mu\text{g}/\text{min}$. Una vez que se inhibe el trabajo de parto, la infusión se debe mantener por una hora, y posteriormente disminuir 50 $\mu\text{g}/\text{min}$ la dosis cada 30 minutos hasta llegar a la mínima dosis efectiva (50 $\mu\text{g}/\text{min}$), la cual debe mantenerse por 12 horas. Se puede administrar vía intramuscular a una dosis de 5 a 10 mg cada 2 a 4 horas (13).

La terbutalina, se administra mediante infusión intravenosa en glucosa al 5%, preferiblemente mediante bomba de infusión continua cuando la concentración es de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Si no se dispone, la concentración de la infusión debe ser de 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La velocidad inicial de infusión recomendada es de 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ aumentada en 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ a intervalos de 20 minutos hasta que se detengan las contracciones. Por lo general, una tasa de hasta 10 $\mu\text{g}/\text{min}$ es suficiente; no se deben usar velocidades superiores a 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ y si esa velocidad máxima no retrasa el parto, se debe detener la infusión. Una vez que han cesado las contracciones, la infusión se debe administrar durante 1 hora, luego la dosis se puede disminuir en 2,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ a intervalos de 20 minutos hasta la dosis de mantenimiento más baja que produce la supresión continua de las contracciones (22).

Se debe controlar el pulso materno durante la infusión, evitando una frecuencia cardíaca materna de más de 135 latidos/minuto. También se debe vigilar de cerca el estado de hidratación del paciente, ya que la sobrecarga de líquidos se considera un factor de riesgo clave para el edema pulmonar (22).

Otra alternativa es administrar 0,25 mgr de terbutalina por vía subcutánea cada 20 a 30 minutos, durante un máximo de 4 dosis o hasta que se haya producido la tocólisis (5).

Por su parte, la FDA recomienda que la terbutalina inyectable no se use en el tratamiento del trabajo de parto prematuro prolongado (definido como 48 a 72 horas) debido a los posibles efectos secundarios graves en la madre, específicamente los eventos cardíacos y la muerte (23).

Eficacia

Los betamiméticos se han estudiado en numerosos ensayos controlados aleatorios, principalmente con ritodrina. Un metaanálisis que incluyó 12 estudios con 1367 gestantes comparó betamiméticos con placebo, demostró que disminuyeron el número de gestantes en trabajo de parto prematuro que dieron a luz dentro de las 48 horas (RR 0,68 IC 95% 0,53-0,88) (24).

Hubo una disminución en el número de nacimientos dentro de los 7 días (RR promedio 0,80 IC 95 0,65-0,98), pero no hubo evidencia de una reducción en el parto prematuro (antes de las 37 semanas de gestación) (RR 0,95 IC 95% 0,88-1,03). No se demostró ningún beneficio para la muerte perinatal (RR 0,84 IC 95% 0,46-1,55) o muerte neonatal (RR 0,90 IC 95% 0,27-3,00). No se demostró ningún efecto significativo para el síndrome de dificultad respiratoria (RR 0,87 IC 95% 0,71-1,08), probablemente porque retrasó el parto el tiempo suficiente para permitir la administración de un ciclo de corticosteroides prenatales (23).

Efectos adversos

Resultan de la estimulación de los receptores adrenérgicos β_1 aumentando la frecuencia

cardíaca materna lo que conlleva a un aumento del gasto cardíaco y consecuentemente incrementa la demanda de oxígeno lo que puede producir isquemia miocárdica, por un lado, por otro estimulan los receptores adrenérgicos β_2 causando vasodilatación periférica, relajación bronquial e hipotensión (5,13,17).

Se han notificado múltiples casos de edema pulmonar (25-28) como el efecto secundario más grave cuando se realiza infusión intravenosa continua de betamiméticos en forma prolongada, tanto en gestaciones únicas como en múltiples (29) en el tratamiento del parto prematuro.

Otros efectos secundarios leves incluyen: náuseas y vómitos, palpitaciones, taquicardia, arritmias cardíacas, hipotensión, temblor, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipocalcemia, cefalea, disnea, alteración de la función tiroidea y dolor torácico inespecífico (17,30). Una mayor duración de la tocólisis se asoció significativamente con un aumento de los efectos adversos maternos (31).

Como éstos fármacos cruzan la placenta, dando como resultado efectos secundarios fetales que son similares a los observados en la madre, más comúnmente, taquicardia fetal, además de hiperinsulinemia, hiperglucemia fetal, hipoglucemia neonatal (32) hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular, hipotensión, hipertrofia septal y miocárdica, isquemia miocárdica e íleo (13). Sin embargo, esto no parece afectar negativamente el estado ácido-base del feto y el resultado neonatal en general (33).

Contraindicaciones

No debe utilizarse en mujeres con enfermedad cardíaca y solo con extrema precaución en embarazadas con diabetes mellitus o patología tiroidea mal controladas. En las mujeres con diabetes controlada, se requieren evaluaciones seriadas de glucosa, potasio y cetonas urinarias (13).

Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas

Conocidos también como inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), son antiinflamatorios no esteroideos, de los cuales el más comúnmente utilizado es la indometacina. Otros agentes de esta familia menos utilizados son ketorolaco, ibuprofeno, sulindaco y nimesulida.

Mecanismo de acción

La COX es una enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas y al disminuir su producción bloquea el flujo de calcio intracelular, la interacción del complejo actina-miosina y el estímulo a la formación de uniones espaciadas (gap junction) que coordinan la actividad muscular uterina, por lo tanto, inhiben las contracciones miométricas (13,34).

Recordemos que hay dos isoformas: COX-1 y COX-2. La primera se expresa constitutivamente en la mayoría de los tejidos gestacionales en tanto que la otra, en la decidua y miometrio, aumentando significativamente durante el parto.

La indometacina, inhibidor no selectivo de COX-1 y COX-2, es el tocolítico más utilizado de su clase (5).

La inhibición selectiva de la COX2 sería más efectiva que la inhibición no selectiva de la indometacina, además de reducir los efectos colaterales maternos y fetales (35). Algunos de los agentes que se han descrito son el celecoxib y rofecoxib. Aún no hay información suficiente sobre la que se puedan basar las decisiones con respecto al papel de la inhibición de la COX-2 en mujeres en trabajo de parto prematuro.

Farmacocinética

El fármaco puede administrarse por vía oral o rectal. Luego de la dosis inicial oral los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1-2 horas y con mayor rapidez tras la administración rectal. (36) Se informó que la biodisponibilidad de los supositorios rectales en adultos es comparable o ligeramente menor que la biodisponibilidad con las formas de dosificación oral (37).

Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas. La vida media del fármaco en neonatos (14,7 horas) es mayor que en la madre (2,2 horas), posiblemente en relación con la inmadurez hepática fetal. Cruza la placenta humana, alcanzando en sangre fetal niveles similares a los observados en la madre. Se metaboliza en el hígado y el 10% de excreta sin cambios por la orina (36,37).

Dosis y administración

La indometacina se inicia con 50-100 mg por VO o 100 a 200 mg por vía rectal, y se continúa con 25 a 50 mg cada 4 a 6 horas por 48 horas (10). En el esquema vía vaginal se administra un supositorio de 100 mg en fondo de saco posterior cada 12 horas (dos dosis) (13).

El ketorolaco se administra por vía intramuscular con una dosis inicial de 60 mg, seguido de 30 mg cada seis horas hasta la inhibición de la actividad uterina hasta 48 horas (38).

En tanto que el sulindaco se administra por vía oral 200 mg cada 12 horas por 48 horas. La terapia con estos agentes se limita a un máximo de 48 horas y/o embarazos menores a 32 semanas de gestación (13).

Eficacia

Una revisión sistemática (39) que incluyó dos ensayos controlados aleatorios de moderada a baja calidad metodológica y escaso número de gestantes realizados en la década de 1980 compararon la indometacina con placebo. No se mostraron diferencias en el nacimiento menos de 48 horas después del ingreso al estudio (RR promedio 0,20 IC 95% 0,03 - 1,28; dos estudios con 70 mujeres). Sin embargo, redujo el parto prematuro (antes de completar las 37 semanas de gestación) en un estudio pequeño (36 mujeres) (RR 0,21 IC 95% 0,07-0,62; Número necesario para tratar [NNT] 2, IC 95% 2-4). Además, no hubo diferencias entre los grupos con respecto a los resultados adversos neonatales.

En ensayos comparativos, la indometacina disminuyó significativamente el riesgo de parto

pretérmino en menos de 37 semanas dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento tocolítico en comparación con cualquier agente betamimético (RR 0,27 IC 95% 0,08-0,96), y parecía ser tan eficaz como la nifedipina en a este respecto (RR 1,08 IC 95% 0,58–2,01) (40). Sin embargo, no se demostró ningún beneficio con respecto a la morbilidad o mortalidad neonatal entre estos diversos agentes tocolíticos.

Cuando se comparó con la ritodrina (12,41) los estudios demostraron que ambos son igualmente efectivos para inhibir las contracciones uterinas y retrasar el parto en pacientes en trabajo de parto prematuro con membranas intactas y en quienes la edad gestacional es menor o igual a 34 semanas.

En otro metaanálisis (42), se reportó que la indometacina y los bloqueadores de los canales de calcio fueron los tocolíticos con la mejor probabilidad de clasificarse en las tres principales clases de medicamentos por los resultados de retraso de 48 horas en el parto, síndrome de dificultad respiratoria, mortalidad neonatal y efectos secundarios maternos (todas las causas).

Efectos adversos

Los inhibidores de la COX están asociados con menos resultados adversos maternos en comparación con los betamiméticos, pero no se observaron diferencias al comparar los inhibidores de la COX con otros tocolíticos, como los bloqueadores de los canales de calcio o el sulfato de magnesio (5).

Los efectos secundarios maternos más comunes de la indometacina incluyen plaquetopenia, náuseas, emesis, reflujo gastroesofágico y gastritis (43).

Uno de los efectos más temidos en el feto es el cierre prematuro del ductus arterioso (44-46) el cual es mantenido en estado de dilatación por las prostaglandinas serie E, que se producen en la placenta y en el mismo ductus. Éste habitualmente se cierra en las primeras 24 horas después del nacimiento, como resultado de la ausencia de prostaglandinas placentarias y el

aumento del flujo de sangre pulmonar, lo que genera hipertensión pulmonar concomitante. (36,41) Pero en los recién nacidos prematuros pueden permanecer permeables como lo demuestra la mayor necesidad de terapia de indometacina postnatal y ligadura quirúrgica del mismo (37).

El riesgo de constricción ductal depende de la edad de la gestación, observándose el hecho a partir de la semana 27 de gestación, y especialmente a partir de la semana 32. Es más intenso cuando la edad de la gestación es superior a 32-34 semanas (36).

Por otra parte, hay evidencia que sugiere que no hay un aumento significativo en el riesgo de complicaciones neonatales en los recién nacidos expuestos a la tocólisis de indometacina en comparación con los grupos de control de los lactantes que no recibieron tratamiento o tocólisis con medicamentos distintos a la indometacina (47,48)

Por otra parte, disminuye la diuresis fetal provocando oligohidramnios (41), al intensificar la acción de la vasopresina y modificar la autorregulación del flujo sanguíneo renal. El efecto se observa a las pocas horas de iniciar el tratamiento y desaparece con rapidez cuando se interrumpe la administración del fármaco. Si durante el tratamiento se produce el parto, la oliguria puede afectar al recién nacido los primeros dos o tres días de vida, desapareciendo espontáneamente después de estos días (36).

En gestantes con amenaza de parto pretérmino entre 27 y 32 semanas, (49) la administración de 100-150 mg/día se asoció con reducción del flujo urinario fetal desde un valor medio previo al tratamiento de 11,2 ml/hora a 2,2 ml/hora a las 5 horas de la toma del fármaco, estabilizándose en 1,8 ml/hora a las 12 y 24 horas. A las 24 horas de interrumpir la administración, el flujo urinario medio fue de 13,5 ml/hora. No se observó correlación entre los niveles del fármaco en sangre materna y el flujo urinario fetal.

Se ha demostrado además un aumento de asociación con mayor riesgo de hemorragia

interventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrotizante (50) posible daño renal (51) o displasia broncopulmonar (52,53).

Contraindicaciones

Las contraindicaciones maternas incluyen hipersensibilidad a agentes no esteroideos, alteraciones tanto de la coagulación, función hepática o bien función renal, enfermedad ulcerativa gastrointestinal y asma en las pacientes sensibles a la aspirina (13).

No se recomienda el uso de la indometacina en fetos con malformaciones cardíacas que afectan al ductus arterioso y en el síndrome de transfusión feto-fetal en la gestación gemelar (36).

Antagonistas de los receptores de oxitocina

Estos fármacos son los únicos diseñados específicamente para la tocolisis a diferencia de los demás y el atosibán es el que está comercialmente disponible. Aprobado por las agencias de la Unión Europea, pero no por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos de América.

Mecanismo de acción

El atosibán, es un nonapéptido que bloquea selectivamente los receptores de oxitocina del miometrio y decidua, inhibiendo la liberación mediada por la oxitocina de inositol trifosfato a partir de la membrana celular del miometrio, por lo que se reduce la liberación intracelular de calcio almacenado desde el retículo de las células miometriales y la reducción de la entrada de calcio desde el espacio extracelular (54,55).

Además, suprime la liberación mediada por la oxitocina de prostaglandinas E y F por parte de la decidua (56), en ambas situaciones, con la consecuente disminución de la contractilidad miometrial.

Los receptores de oxitocina aumentan en el miometrio con la edad gestacional y son relativamente muy pocos a una edad gestacional menor de 28 semanas (57).

Farmacocinética

En gestantes en trabajo de parto prematuro, atosiban alcanza concentraciones plasmáticas a los 60 minutos del inicio de la infusión y tiene una vida media terminal de 1,7 horas después de suspender la misma (58). Se une entre el 46 al 48% a las proteínas plasmáticas y atraviesa la placenta (10). Se metaboliza a un metabolito activo, que se excreta en la orina (58).

Dosis y administración

El esquema utilizado para la administración se lleva a cabo en tres etapas sucesivas (19): se administra en forma de bolo intravenoso de 6,75 mg en un minuto, seguido inmediatamente de 18 mg/h (300 µg/min) en infusión intravenosa por tres horas y, finalmente, 6 mg/h (100 µg/min) hasta por 45 horas. La dosis total no debe exceder 330 mg. La infusión se continuará por lo menos 6 horas después del cese de las contracciones uterinas hasta un máximo de 12 horas.

Eficacia

Un meta-análisis (59) que incluyó 4 estudios con 854 gestantes comparó los antagonistas de los receptores de oxitocina (3 con atosiban y 1 con barusiban) con placebo como agentes tocolíticos en pacientes con trabajo de parto prematuro, demostró que con el uso de estos fármacos no redujo el riesgo de parto prematuro dentro de las 48 horas posteriores al tratamiento (RR 1,05 IC 95% 0,15-7,43), el riesgo de parto prematuro menos de 28 semanas de gestación (RR 3,11 IC 95% 1,02-9,51), o el riesgo de parto prematuro menos de 37 semanas de gestación (RR 1,17 IC 95% 0,99-1,37). Además, los resultados de morbilidad y mortalidad neonatal fueron estadísticamente similares en ambos grupos.

La misma revisión sistemática encontró que atosiban fue tan efectivo como los betamiméticos para reducir el parto prematuro dentro de las 48 horas de tratamiento (RR 0,89 IC 95% 0,66-1,22), en tanto que el uso de atosiban se asoció con un riesgo significativamente menor de efectos secundarios maternos en comparación con los betamiméticos (RR 0,05 IC 95% 0,02-0,11).

Un ensayo posterior (APOSTEL III) asignó al azar (1:1) a mujeres con trabajo de parto prematuro a nifedipina oral (254) versus atosiban intravenoso (256) durante 48 horas sin considerar un grupo de control con placebo. El resultado primario ocurrió en 42 recién nacidos (14%) en el grupo de nifedipina y en 45 (15%) en el grupo de atosiban (RR 0,91 IC 95% 0,61-1,37). En tanto que 16 (5%) de ellos murieron en el primer grupo y 7 (2%) en el segundo grupo (RR 2,20 IC 95% 0,91-5,33) pero se consideró improbable que todas las muertes estuvieran relacionadas con el fármaco estudiado. En tanto los eventos adversos maternos no fueron diferentes entre los grupos (60).

Un resultado similar se obtuvo en un meta-análisis cuando analizó el uso del fármaco para retrasar el nacimiento en los prematuros extremos (por debajo de las 28 semanas) o disminuir su mortalidad (61).

Un ensayo clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo se está llevando a cabo en estos momentos, denominado APOSTEL 8 (62), que estima reclutar a 757 gestantes con amenaza de parto prematuro en edades gestacionales comprendidas entre 30 a 34 semanas, serán asignados a tratamiento con atosiban o placebo durante 48 horas. El resultado primario será la mortalidad perinatal y morbilidad neonatal severa.

Efectos adversos

Los efectos secundarios maternos más comunes asociados con el uso de atosiban son reacciones en el sitio de inyección, cefalea, náusea, dolor torácico e hipotensión. La frecuencia general de los efectos secundarios fue significativamente menor que la de cualquier otro uteroinhibidor (63).

Un estudio multicéntrico, doble ciego (64), que incluyó 501 gestantes que recibieron atosiban intravenoso (n = 246) o placebo (n = 255), seguido de mantenimiento subcutáneo reveló que el atosiban fue significativamente superior como tocolítico a las 24 hs, 48 hs y 7 días posteriores al tratamiento (todos $P < 0$

= 0,008). Sin embargo, demostró una posible asociación entre atosiban y muertes fetales / neonatales, pero uno de los cuestionamientos a dicho estudio que esas muertes se asociaban a infección y prematuridad extrema y aunque no se podía descartar una relación con el atosiban, se observó que en la aleatorización no se había estratificado por edad gestacional lo que provocó un desequilibrio tal que la mayoría de las gestaciones muy pretérmino (por debajo de 26 semanas) fueron asignadas al grupo del atosiban (14 vs 5). Por tanto, la diferencia de mortalidad podía ser atribuible a la menor edad gestacional en este grupo y no al fármaco en sí (56).

Un reciente estudio (65) secundario al APOSTEL III, incluyó un total de 117 neonatos (de 102 mujeres), de los cuales 51 habían estado expuestos a nifedipina y 66 a atosiban, demostraron que en niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación después del uso de tocolíticos, la prevalencia de lesión cerebral fue alta. Se observó lesión cerebral en 22 (43,1%) neonatos en el grupo de nifedipina en comparación con 37 (56,1%) en el grupo de atosiban (OR 0,60 IC 95% 0,29-1,24). Sin embargo, el análisis de sensibilidad, ajustado por edad materna y edad gestacional en la aleatorización, no mostró diferencias estadísticas entre los grupos para presencia de lesión cerebral (OR 0,58 IC 95% 0,27-1,27).

Contraindicaciones

No hay contraindicaciones absolutas maternas para el uso del fármaco.

Donantes de óxido nítrico

El óxido nítrico (ON) es un vasodilatador, neurotransmisor y agente citotóxico y citostático. Se utilizan con mayor frecuencia para relajación uterina en la presentación pélvica, inversión uterina, versión intraparto y retención de placenta

Los donantes de óxido nítrico, como la nitroglicerina o trinitrato de glicerilo, causan una rápida y reversible supresión de la contracción uterina.

Mecanismo de acción

El ON, sintetizado en el endotelio, hepatocitos, macrófagos, plaquetas, placenta y vasos umbilicales, interactúa con la guanilil ciclasa lo que lleva al aumento del GMP cíclico que a su vez en el interior del músculo liso activa la proteína cinasa de la cadena ligera de miosina produciendo inhibición del flujo de calcio desde el espacio extracelular, lo que resulta en la relajación del músculo liso (66,67).

Farmacocinética

El trinitrato de glicerilo se absorbe rápidamente de la mucosa oral, lo hace bien desde el tracto gastrointestinal y a través de la piel. La biodisponibilidad es inferior al 100% cuando se administra por cualquiera de estas rutas debido al aclaramiento pre-sistémico; la biodisponibilidad se reduce aún más después del uso oral debido al extenso metabolismo de primer paso en el hígado.

El efecto terapéutico es evidente dentro de los 30 a 60 minutos de aplicar parche transdérmico. Estos parches están diseñados para liberar una cantidad establecida de medicamento durante 24 horas (68).

Dosis y administración

La nitroglicerona se administran donantes a través de parches transdérmicos o por vía intravenosa. La dosis óptima es desconocida. En general, la dosis y el intervalo deben ajustarse al cese de las contracciones mientras se mantiene una presión arterial adecuada. Comúnmente, un parche de 10 mg de trinitrato de glicerilo se aplica transdérmicamente al abdomen. Si no hay reducción en la frecuencia y / o intensidad de la contracción en el transcurso de 1 hora, se puede aplicar un segundo parche y dejarlo en su lugar durante 24 horas. Un método alternativo de administración implica una infusión intravenosa a una velocidad de 20 mg / min hasta que cesen las contracciones (5) pero se utiliza muy poco por esta vía debido a la alta frecuencia de fallas e hipotensión materna, que obligan la suspensión de este agente (13).

Eficacia

En una revisión de Cochrane (69) incluyó 12 estudios que incluyeron 1227 gestantes en riesgo de parto prematuro, 3 de ellos compararon los donantes de óxido nítrico (trinitrato de glicerilo) con placebo, resultando que los donantes de óxido nítrico no prolongaron el embarazo más de 48 horas (RR 1,19 IC 95% 0,74 – 1,90).

Cuando se compararon los donantes de óxido nítrico con otros fármacos tocolíticos, no hubo pruebas significativas de que los mismos obtuvieran mejores resultados que otros tocolíticos como betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueador de los canales de calcio o combinación de ellos) en términos de prolongación del embarazo. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos para los resultados de morbilidad o mortalidad infantil.

Efectos adversos

Como los donantes de NO causan dilatación del músculo liso arterial en todo el cuerpo, pueden provocar cefaleas, mareos, náuseas, vómitos, enrojecimiento, palpitaciones o hipotensión materna (5).

No hay claras evidencias que indiquen afectar al neonato. Sin embargo, puede producir hipotensión, aunque no hay alteraciones significativas en el puntaje Apgar y gases del cordón umbilical (13).

Contraindicaciones

Deben evitarse gestantes con hipotensión, insuficiencia miocárdica, presión intracraneal aumentada e hipersensibilidad a estos agentes.

Sulfato de magnesio

Mecanismo de acción

Si bien el mecanismo de acción preciso no se comprende completamente a la fecha inclusive luego de muchos años de investigación, se postula que deprime la contractilidad uterina por cambios en la captación, unión y distribución del calcio en las células musculares lisas. El

aumento de la concentración de magnesio (Mg) extracelular inhibe la entrada de calcio al interior de la célula muscular lisa (miometrial, sin al parecer alterar la liberación del calcio de los depósitos intracelulares; de esta forma el proceso contráctil dependiente de la entrada de calcio extracelular no tendría lugar, es decir que sería como antagonista fisiológico del calcio (70).

Farmacocinética

Con el uso del sulfato de magnesio como uteroinhibidor, los niveles séricos eficaces de magnesio se sitúan entre 5,5-7,5 mg/dl o de 6 a 8 mEq/litro (1,2 mg/dl equivale a 1 mEq/litro). Sin embargo, pareciera que los niveles séricos del fármaco no guardan correlación con el efecto tocolítico y que no deben ser utilizados como criterio para ajustar la dosis (71).

Se elimina por completo por vía renal, por lo que se debe ajustar la dosis cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal. Cruza libremente a través de la placenta y los niveles fetales son similares o algo inferiores a los maternos (70-100%). Tras el nacimiento los niveles altos de Mg en sangre del recién nacido pueden persistir hasta 7 días, con una vida media de eliminación de 43,2 horas (71).

Dosis y administración

Se administra un bolo intravenoso de 4 a 6 gr administrado durante 20 a 30 minutos, seguido de una infusión intravenosa continua de 1 a 2 gr/h (72). La velocidad de perfusión se titula en función de la evaluación de la frecuencia de contracción y la toxicidad materna. El régimen óptimo no ha sido determinado (73).

Se debe monitorizar continuamente el gasto urinario (mantener una diuresis >30 ml/hora), la presencia de los reflejos osteotendinosos, el pulso, la frecuencia respiratoria (mantener una frecuencia respiratoria >12/minuto) y auscultar campos pulmonares buscando edema pulmonar. La disminución del reflejo patelar se puede presentar con niveles séricos de 8 a 12 mg/dL, y dificultad respiratoria con niveles séricos mayores de 15 mg/dL (78).

Como se excreta por los riñones, en gestantes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse. Deben recibir la dosis de carga estándar (porque el volumen de distribución no cambia) pero con una dosis disminuida o incluso sin mantenimiento. Dichos pacientes deben controlar su estado clínico y su producción de orina de cerca, y se debe considerar la posibilidad de seguir las concentraciones séricas de magnesio cada 6 a 8 horas.

En gestantes con función renal normal, los signos y síntomas de toxicidad por magnesio se evalúan mediante la historia clínica y el examen físico. Los niveles de magnesio sérico de rutina no están indicados, pero si se presentan síntomas potencialmente mortales de toxicidad por magnesio, se debe administrar de forma urgente gluconato de calcio por vía intravenosa a dosis de 1 gr durante 5 a 10 minutos.

Eficacia

No hay evidencia en la literatura de que el sulfato de magnesio inhiba el trabajo de parto pretérmino o disminuya la morbilidad fetal. Una revisión sistemática de de Cochrane (74) que comparó el sulfato de magnesio con ningún tratamiento o placebo, resultó que éste no disminuyó estadísticamente la tasa de partos prematuros en menos de 48 horas después de su inicio (RR 0,56 IC 95% 0,27-1,14) y no mejoró los resultados neonatales y maternos. En tanto que la incidencia de partos prematuros 48 horas después del inicio y menos de 37 semanas de gestación fueron similares entre los grupos tratados con magnesio y sin tratar.

Efectos adversos

Entre los efectos maternos se describen diaforesis, bochornos, náusea, vómito, cefalea, letargia, nistagmus, visión borrosa, diplopía, palpitations y edema pulmonar (75,76) en especial relacionado a una administración muy rápida del fármaco.

Los efectos secundarios fetales incluyen disminución de los movimientos respiratorios fetales en el perfil biofísico fetal, así como una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal evaluada por cardiotocografía (38).

Desde el punto de vista neonatal, pueden presentar letargo, dificultad respiratoria o bien alteraciones en la mineralización de los huesos detectados por radiografías en aquellos que han sido expuestos al fármaco durante más de 7 días. Así mismo, se evidenció diferencias estadísticamente significativas en los valores séricos neonatales de magnesio, fósforo, calcio y osteocalcina al nacimiento (77,78).

Sin embargo, estos hallazgos podrían ser temporales (5) se precisan de más estudios para poder confirmarlos o descartar secuelas a lo largo del tiempo. En base a estos hallazgos, se recomienda que el sulfato de magnesio se use por no más de 48 horas y solo en mujeres entre las 24 y 34 semanas de gestación con un diagnóstico clínico de parto prematuro (79,80).

Contraindicaciones

Está contraindicado en mujeres con diagnóstico de miastenia gravis y en aquellas con compromiso miocárdico. Debe usarse con precaución en mujeres con insuficiencia renal porque la toxicidad por magnesio puede desarrollarse incluso con dosis estándar (5).

Combinación de varios uteroinhibidores

La posibilidad de utilizar más de dos uteroinhibidores no está recomendada, ya que no ha sido demostrada su eficacia y seguridad por lo que se necesitan más estudios antes de llegar a conclusiones específicas sobre el uso de la terapia tocolítica combinada para el parto prematuro (81); contrario a esto, existen estudios donde se ha visto que incrementan la morbilidad materna (13).

Tocolisis de mantenimiento

Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con nifedipino (82-83) o betadrenérgicos (84) principalmente, cuando se utilizan para prevenir la recurrencia del trabajo de parto prematuro después de un ciclo inicial de tratamiento exitoso, no mejora los resultados perinatales ni prolonga de forma efectiva el

embarazo (85). Por lo tanto, eliminar o reducir dicha terapia de mantenimiento de rutina podría disminuir sustancialmente los costos y los efectos secundarios asociados con el manejo del trabajo de parto prematuro sin comprometer los resultados perinatales.

Gestaciones gemelares

En gestaciones múltiples, no existen suficientes pruebas que demuestren su utilidad o al menos una mejoría en los resultados neonatales con el uso de los tocolíticos, incluso se ha postulado un mayor riesgo de edema pulmonar materno. Pero debido al beneficio comprobado de retrasar el parto al menos 48 horas en gestaciones únicas, se recomienda su uso en gestaciones múltiples complicadas con amenaza de parto pretérmino (4).

CONCLUSION

Hay un abanico de opciones con diversos principios activos para la tocolisis en el tratamiento de la APP, cada uno con su posología y vía de administración. La eficacia de estos fármacos se abordó mediante estudios que comparan un fármaco tocolítico con otro, o con menor frecuencia, que comparan un fármaco con un placebo en su capacidad para prolongar el embarazo durante 48 horas (tiempo suficiente para lograr el beneficio de los corticosteroides prenatales) o 7 días (tiempo considerado suficiente para obtener una maduración fetal in utero adicional significativa).

Ningún estudio ha demostrado que cualquier tocolítico pueda reducir la tasa de parto prematuro. La mayoría han sido demasiado pequeños para permitir conclusiones firmes, por lo que las revisiones o metanálisis son los mejores medios disponibles para juzgar la eficacia.

Los metanálisis Cochrane recientes de agentes tocolíticos indican que los bloqueadores de los canales de calcio y los antagonistas de la oxitocina pueden retrasar la administración de 2 a 7 días con la relación más favorable entre beneficio y riesgo, que los fármacos β -miméticos

retrasan la administración 48 horas, pero conllevan mayores efectos secundarios. que la evidencia es insuficiente con respecto a los inhibidores de la ciclooxigenasa y que el sulfato de magnesio es ineficaz.

La indometacina se halla limitada por sus efectos sobre el feto, como el cierre precoz del ductus arterioso, y por ello su uso se restringe a casos en edades gestacionales tempranas. El sulfato de magnesio por su parte se considera ineficaz para retrasar el parto y para prevenir el parto pretérmino, por lo que no se recomienda su uso en caso de APP, aunque sí se ha demostrado eficacia como neuroprotector en caso de prematuridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Salazar L, de Guirior C, Díaz D, Alcalde P, Bermejo R, et al. Alternativas terapéuticas para la tocólisis en el manejo de la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol*. 2016;59(2):112-8.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
3. Wu F, Liu G, Feng Z, Tan X, Yang C, Ye X, et al. Short-term outcomes of extremely preterm infants at discharge: a multicenter study from Guangdong province during 2008-2017. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):405.
4. Practice Bulletin No. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e155-64.
5. Patel SS, Ludmir J. Drugs for the treatment and prevention of preterm labor. *Clin Perinatol*. 2019;46(2):159-172.
6. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(5 Pt 2):869-77.
7. Lam F, Gill P. Beta-Agonist tocolytic therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2005;32(3):457-84.
8. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(4):371-8.
9. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *BJOG*. 2000; 107(3):299-307.
10. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):833-44.
11. Ruoti Cosp, M. Nifedipina. En: Ruoti Cosp M, Calabrese E, Editores. *Fármacos y embarazo, que medicamentos prescribir*. AMOLCA. Caracas, Venezuela. 2015.p.203-9.
12. Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, et al editors. *Martindale: Guía completa de Consulta Farmacoterapéutica*. 2da ed. Barcelona: Pharma Editores, SL; 2006:1233.
13. Ortiz Ruiz ME, Labrador AM, Ayala Yáñez R. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino. *An Med (Mex)* 2010; 55 (2): 85-91.
14. Manual de recomendaciones en el embarazo y parto prematuro. Ministerio de Salud Pública Dirección General de la Salud Uruguay 2018.
15. Palacio M, Cobo T, Baños N, Migliorelli F. Amenaza de parto pretérmino En: Figueras F, Gratacós E, Puerto B. *Actualización en Medicina Maternofetal*. Barcelona. 2015.p.247-60.
16. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 5;(6):CD002255.
17. Di Renzo GC, Roura LC, European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med*. 2006;34(5):359-66.
18. Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesselink JW, Hop WC, Steegers EA. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG*. 2011;118(4):510-40.
19. Di Renzo GC. Safety and efficacy of new drugs in preterm labor. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2007; 2 (1): 19-24.
20. Caritis SN, Chiao JP, Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: Effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptors cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 139 (4): 1005-1011.
21. Ruoti Cosp, M. Ritodrine. En: Ruoti Cosp M, Calabrese E, Editores. *Fármacos y embarazo, que medicamentos prescribir*. AMOLCA. Caracas, Venezuela. 2015.p.1055-9.
22. Sweetman SC, Pharm B, PharmS FR editors. *Terbutaline Sulfate*. Martindale: The Complete Drug Reference. 36ª ed. China: Pharmaceutical Press; 2009:1138-40.
23. US Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: new warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm#ds>. Acceso Enero 17, 2019.
24. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD004352.
25. Karaman S, Ozcan O, Akercan F, Terek MC, Yucebilgin MS, Firat V. Pulmonary edema after ritodrine therapy during pregnancy and subsequent cesarean section with epidural anesthesia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2004;31(1):67-9.
26. Gezginç K, Gül M, Karataylı R, Cander B, Kanat F. Noncardiogenic pulmonary edema due to ritodrine usage in preterm labor. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(1):101-2.
27. Sweetman SC, Pharm B, PharmS FR editors. *Ritodrine Hydrochloride*. Martindale: The Complete Drug Reference. 36ª ed. China: Pharmaceutical Press; 2009:2017-8.
28. Pisani RJ, Rosenow EC 3rd. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med*. 1989;110(9):714-8.
29. Shinohara S, Sunami R, Uchida Y, Hirata S, Suzuki K. Association between total dose of ritodrine hydrochloride and pulmonary oedema in twin pregnancy: a retrospective cohort study in Japan. *BMJ Open*. 2017;7(12):e018118.
30. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol*.

- 1999;94(5 Pt 2):869-77.
31. Shigemi D, Aso S, Yasunaga H. Inappropriate use of ritodrine hydrochloride for threatened preterm birth in Japan: a retrospective cohort study using a national inpatient database. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):204.
 32. Shimokawa S, Sakata A, Suga Y, Isoda K, Itai S, Nagase K, et al. Incidence and risk factors of neonatal hypoglycemia after ritodrine therapy in premature labor: a retrospective cohort study. *J Pharm Health Care Sci*. 2019 Apr 16;5:7.
 33. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineberg N, Peleg D. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(8):1134-40.
 34. Sawdy RJ, Sullivan MH, Bennett PR. The effects of non-steroidal anti-inflammatory compounds on human myometrial contractility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;109(1):33-40.
 35. Conde-Agudelo A, Romero R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):551.e1-551.e18.
 36. Ruoti Cosp, M. Indometacina. En: Ruoti Cosp M, Calabrese E, Editores. *Fármacos y embarazo, que medicamentos prescribir*. AMOLCA. Caracas, Venezuela. 2015.p.944-9.
 37. Sweetman SC, Pharm B, PharmS FR editors. *Indometacin*. Martindale: The Complete Drug Reference. 36ª ed. China: Pharmaceutical Press; 2009:66-9.
 38. Hearne A, Nagey D. Therapeutic agents in preterm labor: Tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(4):787-801.
 39. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6):CD001992.
 40. Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med*. 1984;12(1):25-9.
 41. Besinger RE, Niebyl JR, Keyes WG, Johnson TR. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164(4):981-6.
 42. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e6226.
 43. Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(6):366-372.
 44. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, Wiles HB. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):256-9.
 45. Dathe K, Hultzsich S, Pritchard LW, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(10):1347-1353.
 46. Beaute JI, Friedman KG. Indomethacin induced ductus arteriosus closure in midgestation fetus. *Clin Case Rep*. 2018 ;6(3):506-508.
 47. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):173-9.
 48. Vermillion ST, Newman RB. Recent indomethacin tocolysis is not associated with neonatal complications in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(5 Pt 1):1083-6.
 49. Kirshon B, Moise KJ Jr, Wasserstrum N, Ou CN, Huhta JC. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urine output. *Obstet Gynecol*. 1988;72(1):51-3.
 50. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(4):505.e1-13.
 51. van der Heijden BJ, Carlus C, Narcy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):617-23.
 52. Eronen M, Pesonen E, Kurki T, Teramo K, Ylikorkala O, Hallman M Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia after antenatal administration of indomethacin to prevent preterm labor. *J Pediatr*. 1994 May;124(5 Pt 1):782-8.
 53. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, Keszler M, et al. Association between use of prophylactic indomethacin and the risk for bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2017;186:34-40.e2
 54. López Gómez L, Marín Gabriel MA, Encinas B, de la Cruz Troca JJ, Rodríguez Marrodán B. Oxytocin receptor antagonist (Atosiban) in the threat of preterm birth: Does it have any effect on breastfeeding in the term newborn? *Breastfeed Med*. 2018;13(2):123-128.
 55. Phaneuf S, Asbóth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(6):1627-34.
 56. Aguarón G, Aguarón A, Melchor JC. Manejo de la Amenaza de Parto Pretérmino: ¿Atosiban o Nifedipino? En: Gallo Vallejo Editores. *Embarazo y Parto Pretérmino*. Editorial AMOLCA.
 57. Arrowsmith S1, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *J Neuroendocrinol*. 2014;26(6):356-69.
 58. Sweetman SC, Pharm B, PharmS FR editors. *Atosiban*. Martindale: The Complete Drug Reference. 36ª ed. China: Pharmaceutical Press; 2009:2005-6.
 59. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD004452.
 60. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10033):2117-24.
 61. Miyazaki C, Garcia RM, Ota E, Swa T, Oladapo OT, Mori R. Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2016;13:4.

62. Klumper J, Breebaart W, Roos C, Naaktgeboren CA, van der Post J, Bosmans J, et al. Study protocol for a randomised trial for atosiban versus placebo in threatened preterm birth: the APOSTEL 8 study. *BMJ Open*. 2019;9(11):e029101.
63. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b744.
64. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1173-83.
65. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN, de Haan TR, Vijlbrief DC, Mol BW, et al. Effect of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: secondary analysis of the APOSTEL-III trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):806-812.
66. Shaikh S, Shaikh AH, Akhter S, Isran B. Efficacy of transdermal nitroglycerine in idiopathic pre-term labour. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(1):47-50.
67. Yallampalli C, Dong YL, Gangula PR, Fang L. Role and regulation of nitric oxide in the uterus during pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Investig*. 1998;5(2):58-67.
68. Sweetman SC, Pharm B, PharmS FR editors. *Glyceryl Trinitrate*. Martindale: The Complete Drug Reference. 36^a ed. China: Pharmaceutical Press; 2009:1298-9.
69. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 8;(5):CD002860.
70. Lemancewicz A, Ludańska H, Ludański T, Karpiuk A, Batra S. Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. *Hum Reprod*. 2000;15(9):2018-22.
71. Ruoti Cosp M. Magnesio, Sulfato de En: Ruoti Cosp M, Calabrese E, Editores. *Fármacos y embarazo, que medicamentos prescribir*. AMOLCA. Caracas, Venezuela. 2015.p.1038-40.
72. Elliott JP, Lewis DF, Morrison JC, Garite TJ. In defense of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol*. 2009 Jun;113(6):1341-8.
73. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011200.
74. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD001060.
75. Kim MK, Lee SM, Oh JW, Kim SY, Jeong HG, Kim SM, et al. Efficacy and side effect of ritodrine and magnesium sulfate in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):63-70.
76. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(12):e1002988.
77. Holcomb WL Jr, Shackelford GD, Petrie RH. Magnesium tocolysis and neonatal bone abnormalities: a controlled study. *Obstet Gynecol*. 1991;78(4):611-4.
78. Schanler RJ, Smith LG Jr, Burns PA. Effects of long-term maternal intravenous magnesium sulfate therapy on neonatal calcium metabolism and bone mineral content. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(4):236-41.
79. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol*. 2013;122(3):727-8.
80. Elliott JP, Morrison JC, Bofill JA. Risks and Benefits of Magnesium Sulfate Tocolysis in Preterm Labor (PTL). *AIMS Public Health*. 2016;3(2):348-356.
81. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD006169.
82. van Vliet E, Dijkema GH, Schuit E, Heida KY, et al. Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(11):1753-60.
83. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L. The NIFTY study: a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(3):231-6.
84. Younger JD, Reitman E, Gallos G. Tocolysis: Present and future treatment options. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):493-504.
85. Sanchez-Ramos L, Huddleston JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: an overview of the evidence. *Clin Perinatol*. 2003;30(4):841-54.