

Fármacos uteroinhibidores (tocolíticos)

Actualizado abril 2012

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se han utilizado un gran número de sustancias con actividad tocolítica. Muchas de ellas han tenido que ser abandonadas (algunas por falta de eficacia, otras por presentar efectos secundarios intolerables y otras por ambas cosas).

Los tocolíticos que cuentan con evidencias científicas que justifican su actividad útero-inhibidora y su empleo son:

- los antagonistas de la oxitocina.
- los bloqueadores de los canales del calcio.
- los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas.
- los beta-miméticos.
- los donadores de óxido nítrico.

No hay evidencia que el sulfato de magnesio reduzca el riesgo de parto pretérmino (NE: Ib-A), por lo que no debe ser considerado como un fármaco tocolítico.

Tampoco la hidratación oral o intravenosa tiene efectos tocolíticos, ni reduce la incidencia de parto pretérmino y, salvo en pacientes deshidratadas, no se recomienda su uso rutinario con el fin de frenar la dinámica uterina (NE: Ia-A).

Los tocolíticos disminuyen las contracciones uterinas y el tono muscular del miometrio mediante dos mecanismos: disminuyendo las concentraciones del calcio intracelular o incrementando los sistemas adenil-ciclase o guanilato-ciclase (ver Figura 1).

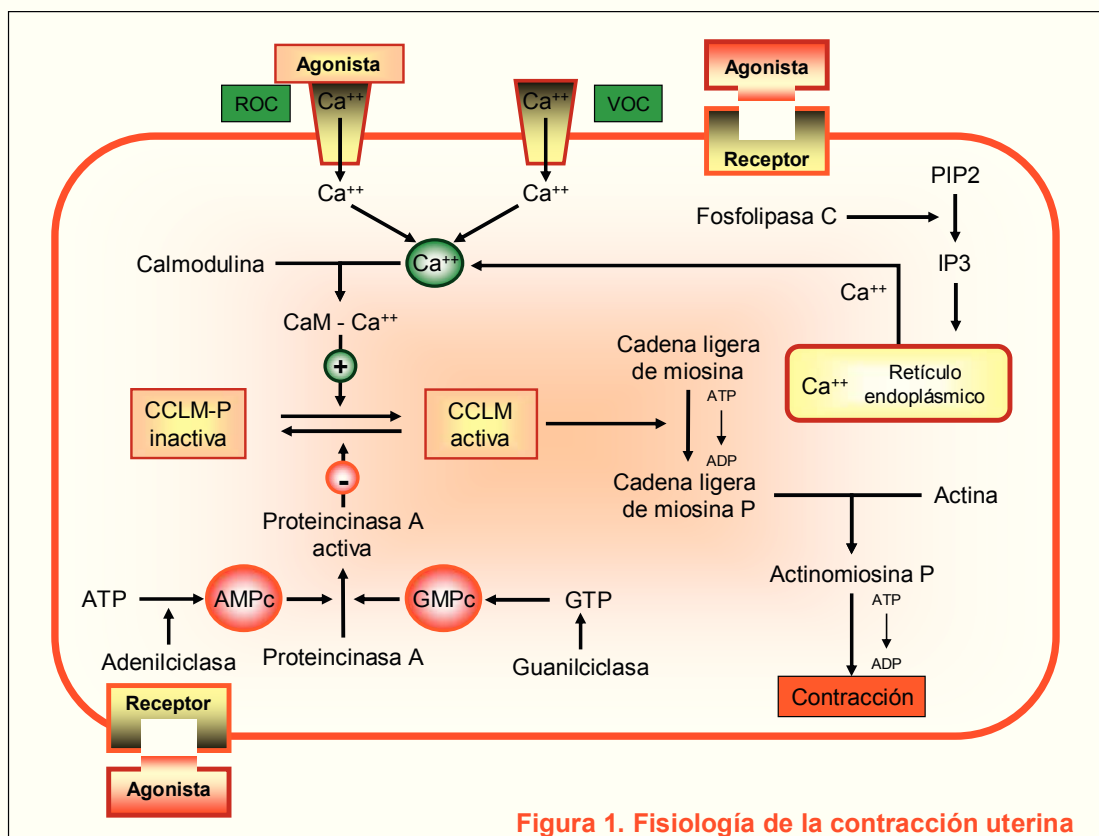
Estos efectos los hacen útiles en tres circunstancias:

- Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (APP).
- Tratamiento del riesgo de pérdida del bienestar fetal (RPBF) asociado a las contracciones (por ejemplo en la hiperestimulación uterina).
- Para facilitar el intento de versión cefálica externa en la presentación podálica.

Cuando se combinan varios tocolíticos aumenta el riesgo de efectos indeseables y por tanto, esta práctica debe quedar limitada a casos muy justificados (NE: IIb-B).

Con respecto al tratamiento de la APP, hay que señalar que existen diferentes pautas de tratamiento, todas ellas igualmente válidas (ver protocolo SEGO sobre el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino). Por ello, las dosis que se señalan en esta guía, deben tener en cuenta dicho aspecto. Para la comparación, seguridad y

eficacia entre los diferentes tocolíticos empleados en el tratamiento de la APP, aconsejamos la revisión del citado protocolo.



ANÁLOGOS DE LA OXITOCINA

Farmacocinética y mecanismo de acción

Los análogos de la oxitocina actúan bloqueando selectivamente los receptores de la oxitocina (presentes exclusivamente en el útero y en la mama) y de la vasopresina (aunque su afinidad por estos receptores es mucho menor, por lo que no se han demostrado efectos secundarios indeseables de este bloqueo). En definitiva, no se produce la apertura de los canales del calcio, ni se libera el mismo del retículo endoplásmico y por tanto, se produce una disminución del calcio intracelular y de la contracción muscular, sin evidencia de trastornos cardiacos ni vasculares (NE: Ib-A).

En este momento el único análogo de la oxitocina comercializado para el tratamiento de la APP es el atosiban, un péptido sintético.

El fármaco es mucho más activo por vía IV, por lo que es la única vía de uso y su máximo nivel plasmático se produce a los 2' de iniciar su infusión, siendo su vida media de 18 ± 3 minutos. La transferencia placentaria es limitada y no hay acumulación aparente en el feto.

Dosis y modo de empleo

Debe almacenarse a temperatura de 2 a 8° C. Se administra en 3 etapas sucesivas. Una dosis de choque de 6,75 mg durante un minuto, a fin de ocupar los receptores de oxitocina y después una dosis de carga de 300 µg/min las primeras tres horas (18 mg/h). Posteriormente una dosis de mantenimiento de 100 µg/min (6 mg/h). El tratamiento se mantiene durante 24-48 horas. No debe mezclarse con otros medicamentos y el envase, una vez abierto, debe utilizarse antes de 24 horas. La dosis máxima acumulativa es de 330 mg.

Indicaciones

Su indicación es el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino entre la 22 y 34 semanas de gestación. Es el tocolítico, que junto al nifedipino, ha demostrado en ensayos clínicos, demorar el parto por un periodo superior a las 48 horas (NE: Ia-A).

Efectos secundarios

El atosiban es el tocolítico con mejor perfil de seguridad y sus efectos secundarios son muy escasos. Los más frecuentes son náuseas, vómitos, cefalea, taquicardia e hipotensión.

Contraindicaciones

- Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (salvo casos leves o hemodinámicamente asintomáticos).
- Hemorragia vaginal de origen desconocido.
- Alergia al atosiban.

Uso clínico

Las evidencias actuales determinan que la efectividad del atosiban en el tratamiento de la APP es como mínimo, igual a la de otros tocolíticos. Desde el punto de vista clínico sus ventajas son que presenta un perfil de seguridad muy bueno y que tiene aprobada la indicación como tocolítico en su ficha técnica.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Farmacocinética y mecanismo de acción

Su mecanismo de acción consiste en impedir el flujo de calcio al interior de la célula al provocar el cierre de los canales de calcio regulados por diferencias de potencial.

El nifedipino tiene menor efecto sobre el músculo cardíaco y mayor sobre el músculo uterino, por lo que es el único utilizado como tocolítico.

Existen evidencias científicas suficientes que demuestran la efectividad del nifedipino en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (NE: Ib-A). Sin embargo al no tener aprobado su uso como tocolítico en nuestro país, si se emplea con tal fin se deben de cumplir los requisitos exigidos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

El nifedipino se absorbe casi completamente por vía oral. La biodisponibilidad, cuando se administra por esta vía es del 60-70% de la dosis administrada y depende del paso hepático, donde se inactiva el 30-40% de la cantidad absorbida.

Por vía sublingual, la absorción es más rápida, pero menos completa. En ambos casos, la absorción varía ampliamente en función de las características individuales. No se debe repetir la dosis antes de 30 minutos.

Efectos secundarios

- **Maternos:** son en general, poco importantes e incluyen mareos, cefalea, hipotensión, rubor facial, sofocos, etc. Los efectos inotropo y cronotropo negativos son mínimos.
- **Fetales:** no existen estudios randomizados frente a placebo, por lo que no está correctamente determinado su perfil de seguridad. En experimentos realizados en animales, este fármaco causa alteraciones en la circulación útero-placentaria. Sin embargo, estudios eco-doppler no han demostrado alteraciones clínicamente valorables, aunque hay algún trabajo que ha demostrado efectos secundarios fetales en humanos, incluyendo una muerte fetal.

Contraindicaciones

No se debe usar en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, bloqueo cardíaco o alteraciones importantes de la función renal o hepática, ni asociados con otros tocolíticos (NE: IIa-B).

Aunque se han descrito algunos casos de bloqueo muscular con el uso concomitante de sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales del calcio, en la actualidad no se contraindica el empleo de sulfato de magnesio si la paciente ha tomado nifedipino como tocolítico o para tratar la hipertensión. De hecho en el ensayo Magpie, el 30% de

las pacientes recibieron tratamiento con nifedipino y sulfato de magnesio y no se describieron efectos adversos. Parece por tanto que el teórico riesgo de bloqueo neuromuscular no se ha visto reflejado en la literatura (ver protocolo SEGO sobre sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal).

Precauciones

Se deben realizar controles periódicos de la función renal y hepática, así como controles de presión, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria cada hora durante la fase de estabilización. Es altamente sensible a la luz.

La incidencia de efectos graves adversos es de alrededor del 0,9% (el riesgo relativo de estos efectos adversos graves se multiplica por 12 frente al atosiban, especialmente con dosis totales superiores a 60 mg). Se han publicado varios episodios de edema pulmonar agudo en pacientes tratadas con bloqueadores del calcio y gestaciones múltiples, por lo que en estos casos debe contraindicarse.

Dosis y modo de empleo

Existen diferentes protocolos de administración. Uno de ellos podría ser el empleo de una dosis inicial entre 20-30 mg administrados por vía oral. Si la dosis de carga inicial no es efectiva, se pueden administrar dosis orales de 10 mg cada 20 minutos, procurando que la dosis administrada no sobrepase los 40 mg durante la primera hora.

La dosis de mantenimiento durante las primeras 24 horas es de 20 mg/4 horas y las horas posteriores, de 10 mg/8 horas.

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

Farmacocinética y mecanismo de acción

Estos fármacos actúan inhibiendo las ciclooxigenasas I y II, enzimas esenciales para la síntesis de todas las prostaglandinas.

De entre todos los antiprostaglandínicos disponibles el más utilizado es la indometacina. También se han utilizado el ácido mefenámico, el naproxeno y el ibuprofeno.

La indometacina es un inhibidor de la ciclo-oxigenasa que ha demostrado ser eficaz como tocolítico, aunque su empleo en el tercer trimestre se asocia con oligoamnios y cierre precoz del ductus (NE: Ib-A).

Dosis y modo de empleo

La dosis de ataque de la indometacina es de 100 mg por vía rectal, pudiendo repetirse otra dosis 1-2 horas después si no cesan las contracciones. La dosis de mantenimiento es de 25 mg/4-6 horas durante un máximo de 24 horas.

Al igual que el nifedipino, al no tener aprobado su uso como tocolítico en nuestro país, si se emplea con tal fin se deben de cumplir los requisitos exigidos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

Efectos secundarios:

- **Maternos:** suelen ser poco importantes. Incluyen básicamente problemas gastrointestinales (dolor epigástrico, hemorragia digestiva, etc.). Pueden inhibir la agregación plaquetaria, pero no se ha observado un aumento de la tasa de complicaciones hemorrágicas tras el uso de indometacina en gestantes. Las pacientes a las que se les administra esta droga presentan un aumento en la respuesta presora a la angiotensina de aproximadamente un 40%, probablemente mediada por la inhibición del efecto vasodilatador de la prostaciclina, por lo que la tensión arterial debe ser cuidadosamente monitorizada durante el tratamiento. En algunos casos se puede producir elevación de GOT, GPT y bilirrubina por acción directa de la indometacina sobre el hígado. En aquellos casos en que existe hipertensión y nefropatías, se puede producir oliguria y elevación de la creatinina por inhibición de la síntesis intrarrenal de las prostaglandinas necesarias para la excreción de agua y sodio.
- **Fetales:** el principal impedimento para que este fármaco sea ampliamente usado como tocolítico son los efectos secundarios observados en el feto y en el neonato. Aunque las evidencias actuales demuestran que tiene un buen efecto tocolítico, se ha demostrado que en el feto produce hipertensión pulmonar, cierre precoz del *ductus arterioso*, oligoamnios, insuficiencia renal etc.. y en el neonato, un mayor riesgo de trastornos hemorrágicos (especialmente

hemorragia intraventricular), enterocolitis necrotizante, persistencia de la circulación fetal (por falta de cierre del *ductus arterioso*) y posiblemente displasia broncopulmonar. En general todos estos efectos secundarios en el feto y en el neonato dependen de la duración del tratamiento y de la edad gestacional. Por ello no deben utilizarse por encima de la 32ª semana de gestación, ni durante más de 72 horas. Se acepta que el riesgo de producir un cierre precoz del *ductus* cuando se administra antes de la semana 26 es mínimo, mientras que aumenta a más del 50% después de la semana 32ª, por lo que puede utilizarse como tocolítico en la APP antes de la 32ª semana de gestación (NE: IIa-B). El cierre del *ductus* es reversible al cesar la administración de la droga. El oligoamnios se produce en >70% de las gestantes cuando se administra durante tres o más días. Esta complicación es secundaria a la oligoanuria fetal producida por el fármaco.

Contraindicaciones

- Gestaciones de >32 semanas.
- Pacientes con sospecha de corioamnionitis.
- Gestantes con hipertensión y/o enfermedades renales, por su efecto sobre la producción renal de prostaglandinas.
- Pacientes con antecedentes de úlcera, dispepsia gástrica, hepatopatías crónicas o tendencia hemorrágica.

Precauciones

Si a pesar de lo referido anteriormente se realizan tratamientos de más de 3 días (como puede ser en el tratamiento de algunos polihidramnios), se ha de valorar periódicamente el volumen de líquido amniótico (reduciendo o suprimiendo la dosis si se produce oligoamnios) y se recomienda practicar una ecocardiografía fetal.

Deben monitorizarse cuidadosamente la tensión arterial y la diuresis materna.

Se debe practicar una analítica sanguínea que incluya un hemograma, un ionograma y los parámetros bioquímicos básicos y no se debe administrar en caso de que exista sospecha de enfermedad hepática o renal.

BETA-MIMÉTICOS

Farmacocinética y mecanismo de acción

Actúan uniéndose a un receptor β y activando la adenil-ciclasa, lo cuál aumenta la kinasa de la cadena ligera de miosina y evita la formación del complejo actina-miosina necesario para la contracción (ver figura 1). Para conseguir la relajación uterina basta con estimular los receptores β_2 , pero no existen sustancias con actividad selectiva y al estimularse también los receptores β_1 se producen efectos cardiovasculares no deseados.

El principal beta-mimético de uso obstétrico como tocolítico es el ritodrine. Sin embargo, su alta tasa de complicaciones ha hecho que haya sido sustituido por otro tocolíticos con mejor perfil de seguridad. A pesar de todo, sigue siendo útil en el tratamiento de la hiperestimulación uterina (o del riesgo de pérdida de bienestar fetal) y para relajar el útero en aquellos casos en que se va a intentar una versión cefálica externa. Su vida media es de 156 ± 51 minutos.

Efectos secundarios

El ritodrine es el tocolítico con peor perfil de seguridad, por lo que ha sido retirado del mercado norteamericano y por tanto no está disponible en EEUU ni Canadá. En Europa, dado su mal perfil de seguridad, se considera en la actualidad como fármaco de 2ª ó 3ª línea para el tratamiento de la APP (NE: Ia-A).

Aunque se puede utilizar por vía IV o por vía oral, sólo existen evidencias de su utilidad clínica en la vía IV y durante 48 horas. Por ello, se desaconseja su uso en el tratamiento de la APP de >34 semanas de gestación, para el tratamiento oral de mantenimiento y la vía IV durante >48 horas.

- **Maternos:** se calcula que entre el 1-5% de las pacientes que reciben beta-miméticos sufrirán efectos secundarios de gravedad moderada a severa.
 - **Efectos generales:** son muy frecuentes las náuseas, vómitos y cefalea.
 - **Efectos cardiovasculares:** muy frecuentes y relevantes. Tras la administración de un beta-mimético la frecuencia cardíaca aumenta en un 35-45% y la tensión arterial disminuye, lo que implica un aumento del volumen minuto cardíaco. Hay taquicardia en el 75% de las pacientes e hipotensión en el 5%. Hasta un 21% de las gestantes pueden presentar alteraciones del ritmo cardiaco diferentes de la taquicardia (arritmia). A veces aparecen alteraciones en el ECG, principalmente del intervalo ST y de la onda T. El dolor torácico aparece en el 4,8% y la isquemia miocárdica aunque infrecuente (0,3%), es muy grave.
 - **Efectos renales y pulmonares:** tras el inicio de la administración se produce un aumento en la secreción de ADH, con disminución del filtrado glomerular y retención de agua, que alcanza su máximo a los dos días de la administración. Este hecho, unido al incremento en la presión pulmonar y

del volumen minuto, favorece el desarrollo de edema pulmonar, que aunque infrecuente (0,5%) es al igual que la isquemia miocárdica, muy grave y más frecuente en las gestaciones múltiples.

- **Efectos metabólicos:** los β -miméticos pueden ocasionar glucogenolisis e hiperglucemia (12%). Además, producen lipolisis y aumento en la producción de lactato, lo que determina una acidosis metabólica, que es fácilmente compensada por la respiración, pero que en gestantes diabéticas puede producir cetoacidosis. El cambio electrolítico más importante es la hipopotasemia (6,5%).
- **Fetales:** los β -miméticos atraviesan la barrera placentaria y producen en el feto efectos secundarios superponibles a los observados en la madre. El más importante es la hipoglucemia neonatal, que se puede manifestar, si el parto se produce a pesar del tratamiento, tras la hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal que sucede en las primeras horas del tratamiento.

Contraindicaciones

- Glaucoma, cardiomiopatía obstructiva, estenosis valvular, taquicardia paroxística, hipertensión, insuficiencia renal, hipopotasemia no compensada, hipertiroidismo, coma, corioamnionitis, alergia, diabetes.
- *Abruptio placentae* (salvo los casos leves o asintomáticos).
- Hemorragia vaginal de origen incierto.
- Feto muerto o con malformación incompatible con la vida.

Precauciones

Es necesario obtener una historia médica de la paciente lo más completa posible, buscando sobre todo, antecedentes de diabetes y cardiopatías. En el examen previo al tratamiento es conveniente realizar una analítica sanguínea que incluya un hemograma, un ionograma y los parámetros bioquímicos básicos. Durante las primeras horas la tensión arterial y la frecuencia cardíaca deben ser medidas frecuentemente. Si la frecuencia aumenta a >120 - 125 lpm ó la tensión desciende en $>25\%$, se deben reducir la dosis o suspender el tratamiento.

El ionograma se repetirá periódicamente, prestando especial atención a los niveles de potasio y administrando suplementos de potasio si precisa. Se recomienda practicar un ECG en presencia de dolor torácico o sensación de arritmia. Debe controlarse la frecuencia respiratoria. El aporte total de líquidos debe restringirse a un máximo de 2000-3000 ml/día. Posiblemente esta medida, junto a un balance hídrico adecuado, puede ser suficiente para evitar el edema pulmonar en pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, en pacientes con factores de riesgo (gestación múltiple, hidramnios, uso de altas dosis de β -miméticos, asociación de corticoides o la presencia de patología renal o pulmonar previas) puede llegar a ser necesaria la colocación de una sonda urinaria y excepcionalmente un catéter de presión venosa central.

Los niveles de glucosa deben ser evaluados periódicamente, realizando una determinación basal. En el caso de las pacientes diabéticas el control glucémico debe ser estricto, ajustando y controlando adecuadamente las dosis de insulina.

Dosis y modo de empleo

El ritodrine hay que administrarlo siempre con bomba de infusión. Es conveniente diluirlo en solución de dextrosa y debido al mayor riesgo de edema de pulmón existente con otras soluciones (salina, Ringer lactato, Hartmaan, etc.) éstas deben reservarse para casos muy concretos (diabéticas, etc...).

La disolución recomendada es 300 mg (6 ampollas)/500 ml (0,6 mg/ml), aunque se pueden utilizar soluciones más concentradas. A menor concentración, será preciso administrar grandes volúmenes, por lo que es mayor el riesgo de edema agudo de pulmón.

La dosis inicial es de 0,1 mg/min (100 µg, 10 ml/hora), aumentando la dosis de forma gradual en función de la respuesta uterina (50 µg, 0,05 mg/min, cada 10 min, es decir 5 ml/10 minutos). No se debe sobrepasar la dosis de 400 µg/min (40 ml/hora).

Si a pesar de estar administrando la dosis máxima el parto progresa, se debe suspender la perfusión.

TOCOLITICOS EN EXPERIMENTACIÓN

- **Donadores de oxido nítrico (como la nitroglicerina):** activan el sistema guanilato-ciclase. Aunque se han utilizado para la relajación del útero en la extracción manual de placenta, versión del segundo gemelo y corrección de la inversión uterina, no existen evidencias que justifiquen su uso clínico. En Australia es considerado como tocolítico, aunque solo para las APP de menos de 28 semanas.
- **Inhibidores de la COX-II** (ciclo-oxigenasa II): están en experimentación aún y no se consideran tocolíticos eficaces desde el punto de vista clínico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204:134.e1-20.

de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Härmark L, van Holsbeke CD, Duvekot JJ, Schobben FF, Wolf H, Visser GH. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Mar 5;338:b744. doi: 10.1136/bmj.b744.

Department of Health, NSW Government. Australia. Maternity-tocolytic agents for threatened preterm labour before 34 weeks gestation. Policy Directive 04 may 2011. Doc number: PD2011_025. Accesible en:
http://www.health.nsw.gov.au/policies/pd/2011/pdf/PD2011_025.pdf

Fabry I, De Paepe P, Kips J, Vermeersch S, Van Bortel L. Different effects of tocolytic medication on blood pressure and blood pressure amplification. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Jan;67(1):11-7.

Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Mar;113(3):585-94.

Royal College of Obstetricians and Gynaecology. Tocolytic Drugs for Women in Preterm Labour. Green-top Guideline No. 1b February 2011. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG1b26072011.pdf>

Thornton JG. The quality of randomised trials of tocolysis. *BJOG*. 2006 Dec;113 Suppl 3:93-5. Review. Erratum in: *BJOG*. 2008 Apr;115(5):674-5.

Usta IM, Khalil A, Nassar AH. Oxytocin antagonists for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol*. 2011 Jun;28(6):449-60. doi: 10.1055/s-0030-1270111. Epub 2010 Dec 17.

Vercauteren M, Palit S, Soetens F, Jacquemyn Y, Alahuhta S. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Jul;53(6):701-9.

Wex J, Connolly M, Rath W. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009 Jun 19;9:23.

Los Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en Departamentos y Servicios Hospitalarios.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible	
Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación	
A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)