

Uso de los uteroinhibidores en nuestro medio

Uso de los uteroinhibidores en nuestro medio: ¿selección según la mejor evidencia disponible?

Dras. Stephanie Viroga, Noelia Speranza

El parto de pretérmino (es decir, el nacimiento de un niño antes de las 37 semanas de gestación) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad neonatal en países en vías de desarrollo y desarrollados. Se asocia con 70 % de las muertes neonatales y con 75 % de la morbilidad neonatal severa, así como con morbilidad a largo plazo.

Para disminuir esta complicación, ante situaciones de riesgo de parto pretérmino, se han intentado diferentes medidas terapéuticas, entre ellas el uso de medicamentos tocolíticos o uteroinhibidores.

Con su uso se pretende disminuir la actividad uterina, que es parte fundamental en el desencadenamiento del parto pretérmino. Este efecto sin embargo, no se ha asociado a disminución de la tasa de prematurez, es más el uso de medicamentos uteroinhibidores no tiene una clara asociación con reducción de la morbimortalidad neonatal. El principal efecto logrado es reducir el riesgo de parto. Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados (ECC) comparando tocolíticos con placebo evidenció la disminución del riesgo de parto a las 24 hs, 48 hs y 7 días pero ninguno se asoció con una diferencia estadísticamente significativa en disminuir el riesgo de nacer antes de las 30, 32 o 37 semanas.

Si bien no se ha demostrado beneficio en esta importante variable, es probable que la tocólisis sea beneficiosa para completar la maduración pulmonar con corticoides, o el traslado de la paciente a un centro de 3° nivel. Si bien estos beneficios no están formalmente probados en ECC, son indicaciones justificadas clínicamente de uso de uteroinhibidores..

Por tanto, según la evidencia disponible, el uso actual de uteroinhibidores logra retrasar hasta 7 días el parto, sin haber demostrado beneficio en la disminución del nacimiento pretérmino. Su uso fuera de situaciones en las que sea beneficioso prolongar hasta 7 días el parto, lograr completar la maduración pulmonar, o el traslado a un centro de atención adecuado, parece injustificado.

Además del uso en situaciones clínicas en las que no han demostrado eficacia, los tocolíticos se usan frecuentemente de manera irracional porque:

- Se utilizan por más de 48 horas, sin evidencia que sustente el uso prolongado. Sólo la tocólisis aguda (48 hs.) ha demostrado posponer el nacimiento. La tocólisis de mantenimiento (más de 48hs) no mostró diferencias y no se recomienda.
- Se seleccionan tocolíticos de menor eficacia comparativa. Existen diferentes grupos terapéuticos utilizados como agentes tocolíticos: agonistas beta adrenérgicos, antagonistas de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, antiinflamatorios no esteroideos y otros como sulfato de magnesio, y dadores de óxido nítrico.

No todos los medicamentos dentro de cada grupo han sido aprobados como tocolíticos por las principales agencias reguladoras de medicamentos y aún más, varían según la agencia considerada. La Food and Drug Administration (FDA) tiene aprobado para el uso como tocolíticos ritodrina y terbutalina, la Medicines Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), agencia reguladora inglesa, aprobó también ritodrina y agrega atosiban, mientras que la European Medicines Agency (EMA) aprobó solamente atosiban. En Uruguay el más frecuentemente utilizado es fenoterol, un agonista beta adrenérgico, que según la evidencia disponible es menos eficaz y seguro que otros tocolíticos, a pesar de que en el Formulario Terapéutico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública figura como único agente tocolítico.

La evidencia disponible actualmente indica que los uteroinhibidores más eficaces son nifedipina y atosiban. Ambos tienen una eficacia comparable en retrasar el nacimiento 7 días.

- Se seleccionan tocolíticos con alto riesgo de efectos adversos maternos graves. El uso de agonistas beta adrenérgicos o la combinación de tocolíticos está asociado con alta incidencia de severas reacciones adversas, mientras que

indometacina y atosiban son los únicos que no se han asociado con reacciones adversas maternas severas. La incidencia de reacciones adversas severas con beta adrenérgicos es 1,7 % y con nifedipina 0,9%

- Se usan combinaciones de tocolítics, con aumento del riesgo de efectos adversos sin aumento de la eficacia demostrada.

Si bien no se han realizado análisis de costo efectividad, un análisis en EEUU donde se consideró el costo del medicamento y la probabilidad de costos por eventos adversos concluyó que indometacina y nifedipina son los más costo efectivos

Por tanto el uso de medicamentos uteroinhibidores se asocia a problemas de indicación y prescripción inapropiadas, y de selección no basada en criterios de eficacia y seguridad.

En nuestro medio no hay datos sobre la efectividad y seguridad de los tocolítics utilizados más frecuentemente, ni una clara justificación del porqué de su selección.

Sería adecuado contar con recomendaciones locales basadas en la mejor evidencia disponible, así como estudios de monitorización terapéutica de estos medicamentos que ayuden en la toma de decisiones que mejor beneficien al binomio madre-hijo.

En este sentido, el Depto. de Farmacología y Terapéutica junto a las Clínicas Ginecotocológicas están trabajando en la elaboración de guías clínicas.

Bibliografía

1. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *BJOG* 2003 Apr;110 Suppl 20:3-7.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002 Nov;100(5 Pt 1):1020-37.
3. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000;17(7):357-65.
4. Buekens P, Klebanoff M. Preterm birth research: from disillusion to the search for new mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jul;15 Suppl 2:159-61.
5. Lawn JE, Cousens S, Zupan J. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet* 2005 Mar 5;365(9462):891-900.
6. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
7. Duley L, Bennet P. Tocolysis for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2011;Green-top Guideline
8. FDA.Drugs. Disponible en formato web: <http://www.fda.gov>
9. Formulario Terapéutico de Medicamentos 2011 del Ministerio de Salud Publica. Disponible en formato web:<http://www.msp.gub.uy>
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Disponible en formato web:<http://www.mhra.gov.uk>
11. European Medicines Agency. Disponible en formato web:<http://www.ema.europa.eu>
12. 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(2):134-20.
13. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
14. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane*

Database Syst Rev 2005;(3):CD004452.

15. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG 2003 Dec;110(12):1045-9.
16. 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.
17. Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. Am J Obstet Gynecol 2007 Oct;197(4):383-6.