

4. Farmacología en la amenaza de parto prematuro

Alba María Albuérne Canal

Enfermera Especialista en Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona) por la Unidad docente de Matronas del País Vasco.

RESUMEN

El parto pretérmino o prematuro se define como aquella gestación finaliza por debajo de las 37 semanas de manera espontánea o por indicación médica. A nivel mundial se producen en torno a unos 15 millones de nacimientos prematuros al año, lo que supone en torno al 11% de los nacidos vivos. Esta situación representa la principal causa de morbi-mortalidad neonatal a nivel mundial y la causa más común de hospitalización antenatal.

Palabras clave: Parto pretérmino, tocolísis.

ABSTRACT

Preterm or premature delivery is defined as that gestation ends below 37 weeks spontaneously or by medical indication. Globally, there are around 15 million premature births a year, or about 11 per-cent of all live births. This situation represents the leading cause of neonatal morbidity and mortality worldwide and the most common cause of neonatal hospitalization.

Keywords: Preterm labor, tocolysis.

MARCO CONCEPTUAL

El parto pretérmino o prematuro se define como aquella gestación finaliza por debajo de las 37 semanas de manera espontánea o por indicación médica⁽¹⁾. A nivel mundial se producen en torno a unos 15 millones de nacimientos prematuros al año⁽²⁾, lo que supone en torno al 11% de los nacidos vivos⁽³⁾⁽⁴⁾. Esta situación representa la principal causa de morbi-mortalidad neonatal a nivel mundial⁽⁵⁾⁽⁶⁾ y la causa más común de hospitalización antenatal⁽⁶⁾. La incidencia del parto pretérmino a nivel Europeo y en otros países desarrollados se sitúa entre el 5 y el 10%⁽⁵⁾ y, aunque todavía no se han dilucidado claramente las causas⁽³⁾, lo que está claro es que el número de semanas de gestación en el momento del nacimiento afecta de manera significativa a la morbi-mortalidad neonatal y al desarrollo infantil⁽³⁾. La prematuridad es responsable del 70-75% de las muertes neonatales⁽²⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ (lo que supone en torno a 1 millón de fallecidos al año a nivel mundial⁽³⁾), del 36% de las muertes infantiles⁽⁶⁾ y del 25-50% de la morbilidad neonatal asociada al sistema nervioso central⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Además, se trata de una si-

tuación que se asocia a elevados costes económicos para el sistema sanitario⁽⁷⁾, de forma que, en Estados Unidos, se estima que el coste anual de los partos pretérmino es de unos 26,2 billones de dólares, unos 51.000 dólares por cada caso⁽⁶⁾. Dada esta situación parece importante aunar esfuerzos para lograr una prevención eficaz del mismo⁽⁵⁾. Los efectos adversos que el parto prematuro tiene sobre el recién nacido pueden ser atenuados gracias a un grupo de intervenciones que han demostrado su eficacia, como la administración de corticoides con el objetivo de lograr la maduración pulmonar (principalmente, aunque no es el único beneficio) y el suministro de sulfato de magnesio para la neuroprotección, únicamente en aquellos casos en los que la gestación sea inferior a 32 semanas⁽⁸⁾⁽⁹⁾. Para que estos fármacos puedan hacer efecto es necesario retrasar el parto, siendo necesario para ello la administración de terapia tocolítica en las situaciones de amenaza de parto pretérmino⁽⁵⁾. Los tocolíticos se han utilizado durante más de 60 años con el objetivo de prevenir el parto pretérmino (APP), y también con el objetivo de conseguir el traslado de la gestante a un hospital con una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)⁽¹⁰⁾. Algunas de las clases de fármacos que se han propuesto con este fin son los agonistas betamiméticos, los bloqueantes de los canales de calcio, el sulfato de magnesio, los bloqueantes de los receptores de oxitocina, los nitratos, los inhibidores de las prostaglandinas y la relaxina⁽⁵⁾⁽¹⁰⁾. Dada la gran variedad de fármacos disponibles para la tocolísis y las intervenciones existentes para tratar de mejorar los resultados neonatales, parece oportuno realizar una revisión bibliográfica sobre el estado de este tema.

MARCO METODOLÓGICO

Objetivos

Objetivo principal

Describir, en base a la bibliografía disponible de los últimos 5 años, los fármacos que poseen capacidad tocolítica, así como las principales intervenciones que pueden mejorar los resultados neonatales.

Objetivos secundarios

- Determinar cuál/es son los fármacos tocolíticos más eficaces
- Determinar cuál/es son los fármacos tocolíticos más seguros tanto para la mujer como para el feto/neonato.
- Determinar qué intervenciones son más efectivas a la hora de mejorar los resultados neonatales.

Material y método

Tipo de estudio

Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal, realizándose una revisión bibliográfica de la literatura

consultada en las bases de datos PubMed/MEDLINE, The Cochrane Library, LILACS e IBECs en julio de 2020, utilizándose como descriptores y ecuaciones de búsqueda los presentados en la tabla 1:

Tabla 1. Descriptores, ecuaciones de búsqueda y resultados obtenidos.
Fuente: Elaboración propia.

Bases de datos	Descriptores y ecuación de búsqueda	Resultados
MEDLINE	1º "Tocolytic agents" (MeSH)	255
	2º "Tocolysis" (MeSH)	184
COCHRANE	1º "Tocolysis" (MeSH)	15
	2º "Tocolytic agents" (MeSH)	23
LILACS	1º "Tocólisis"	2
IBECs	1º "Tocólisis"	10

Además, se realizó una revisión de los protocolos disponibles respecto al tema en la página web de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), donde se encontraron 4 protocolos.

Crterios de inclusión y exclusión

Se han aplicado los siguientes *crterios de inclusión*:

- Revisiones bibliográficas.
- Meta-análisis.
- Ensayos clínicos
- Guías de práctica clínica
- Documentos de consenso
- Publicaciones posteriores a 2013 (incluido)
- Estudios en humanos

Se han aplicado los siguientes *crterios de exclusión*:

- Publicaciones en idiomas distintos al castellano, inglés o francés.
- Publicaciones duplicadas
- Estudios de casos
- Estudios no accesibles mediante los recursos bibliográficos disponibles

Extracción de los datos

Una vez seleccionados los títulos y resúmenes de los artículos, se procedió a evaluar de la pertinencia de inclusión los mismos en base a los criterios descritos en el apartado anterior. Posteriormente se procedió a la recuperación de los artículos a texto completo a través de la biblioteca digital de la Universidad de Oviedo y de la biblioteca digital del Hospital Universitario Central de Asturias.

Variables de estudio

Para la lectura sistemática se diseñó una tabla de recogida de información, en la que se incluyeron los aspectos relacionados con la identificación del artículo, las características metodológicas y los resultados y conclusiones de los mismos (tabla 2).

Tabla 2. Variables estudiadas.

Identificación	Método	Resultados y conclusiones
Título	Diseño	Resultados
Autores	Objetivos	Conclusiones
Año de publicación	Variables	
	Tamaño muestral (en los que procedió valorarlo)	

RESULTADOS

De los 489 resultados que arrojó la búsqueda, tras la aplicación de los citados criterios de inclusión y exclusión, y una vez eliminados los estudios duplicados, se incluyeron 71 trabajos. Metodológicamente, el tipo de diseño de los estudios incluidos en la revisión fueron: 11 revisiones sistemáticas y meta-análisis, 24 revisiones bibliográficas, 15 estudios experimentales, 6 estudios observacionales, 9 guías de práctica clínica, 4 protocolos y 2 opiniones de expertos. A continuación, se exponen los principales hallazgos de estos trabajos en función del grupo de fármacos al que pertenecen.

Fármacos tocolíticos

Según el protocolo de la SEGO del año 2012⁽¹¹⁾, último publicado hasta la fecha, la hidratación (independientemente de que esta se administre por vía oral o por vía intravenosa) no tiene efectos tocolíticos, ni reduce la tasa de parto pretérmino y, salvo en pacientes deshidratadas, no se recomienda su uso rutinario de esta para frenar la dinámica uterina (con un nivel de evidencia A).

Señala, además, que el objetivo de los fármacos tocolíticos es disminuir las contracciones uterinas y el tono muscular a nivel del miometrio por dos vías: Disminución de la concentración de calcio intracelular o mediante el incremento de los sistemas adenil-ciclase o guanilato-ciclase, impidiendo así las contracciones.

Antagonistas de los receptores de oxitocina (atosiban, nolasiban, retosiban)

Según la SEGO⁽¹¹⁾, estos fármacos actúan bloqueando de forma selectiva los receptores de la oxitocina y la vasopresina (aunque estos últimos en menor medida). De esta forma, se bloquea la apertura de los canales de calcio y tampoco se libera del retículo endoplásmico. Como consecuencia de esto, la concentración de calcio intracelular

disminuye y, con ello, también la capacidad contráctil, sin que se hayan evidenciado efectos cardíacos ni vasculares.

Para este tipo de fármacos se encontraron 2 revisiones bibliográficas y 3 estudios experimentales.

La primera de las revisiones bibliográficas, realizada por Papatsonis y colaboradores en el año 2013⁽¹²⁾, tenía por objetivo evaluar la seguridad y efectividad del uso de los fármacos antagonistas de los receptores de oxitocina para prevenir el parto pretérmino y otros efectos adversos, cuando son utilizados como tratamiento de mantenimiento tras un episodio de (APP). Para ello se realizó una revisión bibliográfica en la que únicamente se incluyó un estudio experimental del año 2000, en el que participaron 513 mujeres. Las conclusiones de esta revisión señalan que la evidencia encontrada no respalda el uso de estos fármacos como tratamiento de mantenimiento tras un episodio de APP, al no haberse demostrado ni una reducción de la tasa de nacimientos prematuros y tampoco unos resultados neonatales más óptimos, encontrándose una mayor tasa de reacciones en el sitio de punción en las gestantes que recibieron tratamiento con estos fármacos que las que recibieron placebo.

La segunda de las revisiones bibliográficas, realizada por Flenady y colaboradores en el año 2014⁽¹³⁾, incluyó un total de 14 estudios, que, en conjunto, supusieron el estudio de estos fármacos en 2485 mujeres. El objetivo del trabajo fue valorar los efectos que el tratamiento con fármacos antagonistas de los receptores de oxitocina produce tanto en la mujer como en el bebé cuando son comparados con el placebo y con otras clases de fármacos tocolíticos. En este estudio se concluye que los antagonistas de los receptores de oxitocina no son superiores a otros tocolíticos o al placebo cuando se busca incrementar el tiempo de gestación o mejorar los resultados neonatales, aunque sí parecen presentar menos efectos adversos para la gestante que otros fármacos tocolíticos.

En lo que se refiere a los estudios experimentales, el primero de ellos, realizado por Hadar y colaboradores en el año 2013⁽¹⁴⁾, trató de investigar el efecto que el atosiban, tiene sobre la actividad eléctrica de las células miométriales de las mujeres con partos prematuros y determinar si esta información podría ayudar a predecir la probabilidad de que se produjese el parto de forma prematura. Para ello se estudió electromiográficamente la actividad uterina de 21 mujeres con diagnosticadas de parto pretérmino (mujeres con gestaciones entre las 28 y las 33+6 semanas de gestación) y se comparó con la actividad uterina de 4 mujeres sin contracciones. Este estudio encontró que antes de la administración del tractocile, las mujeres con contracciones pretérmino presentaban una actividad eléctrica miométrial mayor que aquellas que no las presentaban, mostrando además que, tras la administración del tractocile, esta actividad disminuía a medida que transcurría el tiempo. Sin embargo, este patrón era diferente entre aquellas gestantes en las que se conseguía una latencia del parto inferior a 7 días con respecto a aquellas en las que se conseguía una latencia del parto superior a 7 días, siendo para el primer grupo similar a la electromiografía de mujeres que parían a término.

El segundo de los estudios experimentales, realizado por Kim y colaboradores en el año 2017⁽¹⁵⁾, trató de estudiar si

el nolasiban podía inhibir la activación de la respuesta inflamatoria inducida por la oxitocina en los tejidos de la gestación, comparándolos y contrastándolos con el atosiban. Para ello, recogieron biopsias de las membranas y del tejido miométrial de mujeres que fueron sometidas a cesáreas de bajo riesgo, que posteriormente fueron procesadas en el laboratorio. Tras el procesamiento, estos autores encontraron que el atosiban resultó ser inefectivo en la inhibición de la respuesta inflamatoria inducida por la oxitocina, efecto que, si se observó con el nolasiban, por lo que señalan que el nolasiban puede ser un tocolítico nuevo prometedor al inhibir la respuesta inflamatoria que normalmente se asocia a la APP por debajo de las 34 semanas de gestación.

El tercero de los estudios experimentales, realizado por Thornton y colaboradores en el año 2017⁽¹⁶⁾, trató de evaluar la tolerancia y la seguridad materna, fetal y neonatal, la farmacodinámica y la farmacocinética de la administración intravenosa de retosiban en gestantes con diagnóstico de APP entre la semana 34 y 35+6. En este estudio se incluyó a un total de 29 mujeres, de las que se administró retosiban seguido de placebo a 9 de ellas y placebo seguido de retosiban a 9 de ellas. Aunque las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas, las mujeres que recibieron retosiban seguido de placebo presentaron una reducción mayor o igual al 50% de la dinámica uterina a las 6 horas, alcanzando con mayor frecuencia la quiescencia uterina en este grupo, así como un mayor número de días hasta el parto, sin observarse efectos adversos en las madres o en los recién nacidos. Por todo ello, los autores consideran que el retosiban presenta un perfil favorable de seguridad y tolerancia, pudiendo prolongar las gestaciones de las gestantes con diagnóstico de APP.

Según la SEGO⁽¹¹⁾, el único fármaco de este grupo comercializado en nuestro país es el Atosiban®, cuya única vía de administración aprobada es la intravenosa. El nivel plasmático máximo del fármaco se consigue a los 2 minutos tras la administración, con una vida media es de unos 18 minutos (± 3 minutos). En cuanto a la forma de administración, se realiza en una secuencia que comprende 3 etapas: Una etapa inicial en la que se administra una dosis de choque de 6,75 mg a administrar en un minuto, con el objetivo de saturar los receptores de oxitocina. A continuación, se administra una dosis de una dosis de carga a 300 mcg/min durante las 3 primeras horas (18 mg/hora). Posteriormente se administra una dosis de mantenimiento de 100 mcg/min (6 mg/h) durante las posteriores 24 a 45 horas. Durante la administración no se debe mezclar con otros fármacos. Respecto al envase, una vez que se abre, debe usarse en las siguientes 24 horas.

Respecto a los efectos secundarios del fármaco, se han encontrado las náuseas, los vómitos, cefalea, taquicardia e hipotensión.

Betamiméticos

Según el protocolo de la SEGO⁽¹¹⁾ estos fármacos se unen a los receptores β y activan la adenil-ciclase enzima que incrementa la kinasa de la cadena ligera de la miosina que evita la formación del complejo actina-miosina, necesario

para que se produzca una contracción uterina. Para lograrlo es preciso estimular los receptores β_2 , pero no hay fármacos con actividad selectiva para estos receptores, por lo que producen efectos cardiovasculares no deseados. El principal fármaco de este grupo es el ritodrine, pero por su perfil de seguridad ha sido sustituido por otros fármacos. Sin embargo, puede resultar útil para tratar la hiperestimulación uterina (o riesgo grave de pérdida de bienestar fetal) y para realizar una versión cefálica externa (con objeto de relajar el útero). Su vida media es de 156 ± 51 minutos.

Para este tipo de fármacos la búsqueda bibliográfica arrojó 4 revisiones bibliográficas.

La primera de ellas, realizada por Neilson y colaboradoras en el año 2014⁽¹⁷⁾, tenía por objetivo valorar la eficacia de los betamiméticos en el tratamiento del parto pretérmino. Para realizar el estudio se incluyeron 20 estudios, lo que supuso un total de 1367 mujeres participantes. En estos estudios los fármacos que mayoritariamente se estudiaron fueron la ritodina y la terbutalina. Según los resultados presentados, los betamiméticos son fármacos efectivos para retrasar el parto durante 48 horas e incluso hasta 7 días. Sin embargo, la evidencia existente no indica que este retraso suponga una mejora de los resultados neonatales, a lo que se suman los importantes efectos adversos que estos fármacos suponen para la gestante.

La segunda revisión bibliográfica que versa acerca de este grupo farmacológico es la realizada por Chawanpaiboon y colaboradores también en el año 2014⁽¹⁸⁾. En este caso, la revisión bibliográfica tuvo como objetivo evaluar los efectos que la administración de dosis bajas de terbutalina subcutánea de mantenimiento tras una amenaza de parto pretérmino tenía en la reducción de efectos neonatales adversos, así como la seguridad y los efectos adversos que suponen para la gestante y el neonato. Para realizar el estudio se incluyeron 4 estudios, que supusieron un total de 234 mujeres. Según los resultados presentados por esta revisión, la administración de dosis de mantenimiento con terbutalina no ofreció ninguna ventaja sobre otras terapias a la hora de reducir los efectos adversos neonatales en la población de estudio, así como tampoco fue capaz de demostrar su eficacia a la hora de incrementar las semanas de gestación al nacimiento o en la capacidad para reducir las tasas de parto pretérmino y sus complicaciones. Por todo ello, los autores concluyen que la terapia de mantenimiento con terbutalina no debería emplearse.

Otra revisión bibliográfica acerca de las aplicaciones de este tipo de fármacos como tratamiento tocolítico fue la realizada por Yamasmit y colaboradores en el año 2015⁽¹⁹⁾. El objetivo de esta revisión consistió en evaluar la efectividad que un tratamiento con betamiméticos por vía oral tenía para la prevención del parto prematuro en mujeres con gestaciones gemelares. Para valorar estos efectos se realizó una revisión bibliográfica en la que se incluyeron 6 estudios que supusieron un total de 374 gestaciones gemelares. Según los resultados arrojados por esta revisión bibliográfica, la evidencia disponible es contradictoria, y por tanto no es posible aceptar o rechazar el uso profiláctico de betamiméticos por vía oral con el objetivo de prevenir el parto pretérmino en gestaciones gemelares.

La última de las revisiones bibliográficas acerca de los betamiméticos es la realizada por Modzelewska en el año 2016⁽²⁰⁾. Se trata de una revisión narrativa de la bibliográfica en la que se exploran los efectos que estos fármacos tienen tanto en ginecología como en obstetricia. En el caso de la tocólisis, se señala que el tocolítico ideal debería ser efectivo sin tener efectos adversos ni para la madre ni para el feto. Actualmente, los betamiméticos empleados con efecto tocolítico son los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos. Los betamiméticos disponibles actualmente actúan sobre los receptores adrenérgicos beta 2 (salbutamol, terbutalina, ritodrina, fenoterol), que presentan efectos secundarios tanto para la mujer como para el bebé. Sin embargo, según señala este estudio, se ha descubierto que a nivel miometrial existen receptores adrenérgicos beta 3, con una mayor predominancia de estos sobre los receptores adrenérgicos beta 2. También se cree que los fármacos dirigidos a los receptores adrenérgicos beta 3 presentarían menos efectos o ningún efecto adverso a nivel cardiovascular, lo que supondría una ventaja sobre los agonistas de los receptores adrenérgicos beta 2, por lo que en el futuro podrían ser usados como tocolíticos.

Respecto a los efectos secundarios, el protocolo de la *SEGO*⁽¹¹⁾ señala que entre un 1 y un 5% de las mujeres tratadas con este fármaco sufren efectos secundarios importantes, con una gravedad que oscila entre moderada a severa, produciéndose náuseas, vómitos, cefalea, efectos cardiovasculares (muy frecuentes y relevantes, como el incremento de la frecuencia cardiaca y la disminución de la tensión arterial. En algunos casos pueden producirse alteraciones del ritmo cardiaco), efectos renales y pulmonares (retención de agua y aumento del riesgo de desarrollo de edema pulmonar) y efectos metabólicos (hipopotasemia, glucogenolisis, hiperglucemia, aumento en la síntesis de lactato y acidosis metabólica que se puede compensar fácilmente con la respiración, pero que en mujeres diabéticas puede producir cetoacidosis). Respecto al feto, los β -miméticos atraviesan la barrera placentaria, pudiendo producir los mismos efectos secundarios que en la madre, siendo el más importante la hipoglucemia neonatal, especialmente si el nacimiento tiene lugar unas horas después de que se haya administrado el tratamiento.

Según la *SEGO*⁽¹¹⁾, la administración de este fármaco está contraindicada en caso de glaucoma, cardiopatía materna, hipertensión, insuficiencia renal, hipertiroidismo, insuficiencia renal, corioamnionitis y diabetes. También en casos de desprendimiento placentario (salvo casos leves o asintomáticos), en caso de hemorragia vaginal de origen incierto y en caso de feto muerto o con una malformación incompatible con la vida.

En cuanto a la forma de administración, este fármaco debe administrarse siempre mediante bomba, diluyéndolo en dextrosa debido al mayor riesgo de edema de pulmón con otras soluciones. La disolución recomendada es de 300 mg (6 ampollas) en 500 ml de suero (0,6 mg/ml), aunque pueden emplearse soluciones más concentradas. La dosis inicial es de 0,1 mg/min (100 mcg, 10 ml/h). En función de la respuesta que se produzca en el útero, existe la posibilidad de incrementar la dosis administrada de

forma progresiva (50 mcg, 0,05 mg/min, cada 10 minutos, es decir, 5 ml/h cada 10 minutos). En cualquier caso, nunca debería sobrepasarse la dosis de 400 mcg/min (40 ml/hora). Previamente a la administración se recomienda realizar una analítica que incluya hemograma, ionograma y parámetros bioquímicos básicos. Durante las primeras horas de administración se recomienda la medición frecuente de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, de forma que si la frecuencia cardiaca aumenta > 120 -125 latidos por minuto o la tensión desciende en $> 25\%$ se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento. Habrá que vigilar especialmente el potasio y suplementar en caso preciso. Se realizará un electrocardiograma en caso de dolor torácico o sensación de arritmia. También se controlará la frecuencia respiratoria, se realizará una restricción de líquidos (2000-300 ml/día) y se controlarán los niveles de glucemia de forma periódica.

Bloqueantes de los canales de calcio

Según el protocolo de la *SEGO* de 2012 sobre fármacos uteroinhibidores⁽¹¹⁾, el mecanismo de acción de estos fármacos consiste en bloquear el movimiento de los iones de calcio a las células promoviendo para ello el cierre de los canales de calcio regulados por diferencias de potencial. El nifedipino es, de este grupo de fármacos, el que menor efecto posee a nivel cardiaco y el que mayor efecto posee a nivel uterino, por lo que es el único que, en la actualidad, se utiliza con una finalidad tocolítica. En nuestro país, la *SEGO* señala que su uso como tocolítico aún no se encuentra aprobado, debiendo cumplir con los requisitos exigidos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas en caso de emplearlo con tal fin.

Respecto a los estudios, se han encontrado 2 estudios experimentales, 3 revisiones bibliográficas, 4 estudios descriptivos y 1 consenso de expertos.

El primer estudio experimental acerca de este tipo de fármacos fue el desarrollado por Danti y colaboradores en el año 2014⁽²¹⁾. El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia de la instauración de tratamiento profiláctico con nifedipino para la reducción del parto prematuro en mujeres asintomáticas con alto riesgo de desarrollarlo. En el estudio se incluyeron 87 mujeres, 43 recibieron placebo y 44 recibieron nifedipino, encontrándose que no había diferencias en cuanto al riesgo de desarrollar un parto pretérmino entre el grupo que recibió nifedipino y el que recibió placebo. Sin embargo, si se observó una reducción del número de partos pretérmino entre las mujeres nulíparas tratadas con nifedipino. También se observó un menor porcentaje de casos de parto pretérmino en aquellas mujeres tratadas con nifedipino que presentaban una longitud del cuello del útero menor de 20 milímetros. Respecto a los efectos adversos de los fármacos, se observó que las mujeres del grupo experimental presentaban mayor porcentaje de efectos secundarios que las que fueron tratadas con placebo.

El segundo estudio fue el realizado por Nifman y colaboradores en 2016⁽²²⁾. Este trabajo tuvo por objetivo estudiar el efecto de un tratamiento tocolítico prolongado con nifedipino en comparación con el placebo en mujeres con ruptura prematura de membranas (RPM) y ausencia de dinámica uterina en los resultados perinatales y la prolongación de

la gestación. Para ello se planteó un estudio controlado y aleatorizado en el que se incluyó a un total de 50 mujeres, 25 en el grupo que recibió nifedipino y 25 en el grupo que recibió placebo. En este estudio se encontró que se produjeron resultados adversos en los neonatos de ambos grupos, aunque las muertes que se produjeron fueron en el grupo que recibió tratamiento con nifedipino. Además, el tratamiento con nifedipino se asoció a una disminución del riesgo de desarrollo de displasia broncopulmonar, aunque no resultó en una prolongación del embarazo. Por ello, estos autores concluyen que un tratamiento prolongado con nifedipino con fines tocolíticos en mujeres con RPM y sin contracciones no tiene beneficios ni para el neonato ni para la prolongación del embarazo, aunque dado el tamaño del estudio no es posible descartar estos efectos.

En cuanto a las revisiones bibliográficas, la primera de ellas fue realizada por Gaunekar y colaboradores en el año 2013⁽²³⁾. El objetivo de esta revisión fue evaluar la capacidad del tratamiento de mantenimiento con bloqueantes de los canales de calcio para la prevención del parto pretérmino. En este trabajo se incluyeron 6 estudios que supusieron una población de 794 mujeres, encontrándose que no existían diferencias en la incidencia de parto pretérmino y tampoco en las tasas de mortalidad neonatal entre los grupos tratados con nifedipino y aquellos tratados con placebo o que no recibieron ningún tratamiento. Tampoco fue posible determinar la existencia de diferencias significativas en la duración del embarazo, ni en la prolongación del mismo, ni en la edad gestacional al nacimiento, ni en la incidencia de partos por debajo de las 28 y las 34 semanas.

La segunda revisión bibliográfica fue realizada por Flendy y colaboradores en el año 2014⁽²⁴⁾. El objetivo de esta revisión fue determinar si, en mujeres con *APP*, el tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio tenía efectos tanto en la gestante como en el feto y el neonato. Para realizar este trabajo se incluyeron un total de 38 estudios, que en conjunto suponían un total de 3550 mujeres estudiadas. Según los resultados de esta revisión, parece que los bloqueantes de canales de calcio son más eficaces que el placebo o el no tratamiento a la hora de posponer el parto. Además, presentan también beneficios sobre los betamiméticos con respecto al retraso del parto, la morbilidad neonatal importante y los efectos secundarios maternos. También presentan beneficios sobre el tratamiento con sulfato de magnesio y los antagonistas de los receptores de oxitocina, aunque con respecto a estos últimos, presentan mayor número de efectos adversos.

La tercera revisión bibliográfica que trata sobre el uso de este tipo de fármacos fue la realizada por Maisonneuve y colaboradores en el año 2015⁽²⁵⁾. El objetivo de esta revisión fue determinar si el tratamiento de mantenimiento con estos fármacos tras un episodio de amenaza de parto pretérmino reducía el riesgo de parto pretérmino y mejoraba los resultados perinatales. Para ello se incluyeron 7 estudios, que en conjunto señalaron que el tratamiento de mantenimiento con los bloqueantes de canales de calcio no reduce el riesgo de que el parto tenga lugar de forma prematuro y tampoco tienen capacidad para mejo-

rar los resultados perinatales por lo que su empleo no tiene efectos beneficiosos.

En cuanto a los estudios descriptivos relativos al uso de bloqueantes de canales de calcio como tratamiento tocolítico, el primero de ellos fue realizado por Puigventós-Latorre y colaboradores en 2014⁽²⁶⁾. Este estudio tuvo por objetivo analizar la efectividad y seguridad del nifedipino en gestantes con APP. Para ello se planteó un estudio en dos periodos, el primero prospectivo y el segundo retrospectivo, en el que se incluyeron 73 gestantes que ingresaron en el centro hospitalario con diagnóstico de APP y que fueron tratadas con nifedipino. Los resultados de este estudio señalan que se consiguió prolongar el parto más de 48 horas en más del 50% de los casos. Por otra parte, señalan que la principal reacción adversa observada en la madre fue la hipotensión leve y que las complicaciones asociadas a los recién nacidos fallecidos se debieron principalmente a las infecciones y al bajo peso.

El segundo de los estudios descriptivos, realizado por Tamamoto y colaboradores⁽²⁷⁾, trató de determinar los efectos que presenta el nifedipino en la tensión arterial y frecuencia cardíaca en estas mujeres al ser usado como tratamiento tocolítico. Para ello se planteó un estudio retrospectivo en el que se comparó la tensión arterial y la frecuencia cardíaca en mujeres no hipertensas a las 8 horas de iniciar el tratamiento. El estudio incluyó un total de 138 mujeres, en las que se observó un incremento estadísticamente significativo de las tasas de taquicardia materna, y, aunque se observó una disminución de la tensión arterial diastólica con respecto a la situación inicial, esta no fue significativa. Es por ello que estos autores concluyen que el nifedipino como tocolítico es un fármaco seguro a nivel cardiovascular para la gestante.

El tercero de los estudios descriptivos, realizado por Ulubaşoğlu y colaboradores en el año 2014⁽²⁸⁾, tuvo por objetivo evaluar el efecto que la administración de nifedipino por vía oral tenía en los índices Doppler a nivel de la arteria uterina y la arteria umbilical antes y después del tratamiento. Para ello se planteó un estudio de cohortes en el que se incluyeron 65 mujeres, encontrándose un descenso no significativo en los índices de pulsatilidad de la arteria umbilical, del índice de resistencia de la arteria umbilical, de la ratio sístole-diástole, de los índices de pulsatilidad de las arterias uterinas izquierda y derecha, así como de las ratios sístole-diástole de ambas arterias a las 24 horas de haber iniciado el tratamiento. En lo que se refiere a las diferencias entre los datos recogidos previamente al inicio del tratamiento y los obtenidos a las 48 horas y a la semana de inicio del tratamiento, tampoco fue posible observar diferencias estadísticamente significativas. Es por ello que estos autores concluyen que el nifedipino no tiene efectos a largo plazo en la circulación materno-fetal.

El último de los estudios descriptivos es el realizado por Melis y colaboradores en el año 2015⁽²⁹⁾. El objetivo de este estudio fue evaluar los casos de edema agudo de pulmón debidos al uso del nicardipino como fármaco tocolítico (fuera de las recomendaciones establecidas en el prospecto). Para ello los autores realizaron una búsqueda de los casos de edema agudo de pulmón asociados al nicardipino en la base de datos EudraVigilance. Estos autores encontraron 34

casos de mujeres embarazadas que experimentaron esta patología tras ser tratadas con nicardipino para la APP, fundamentalmente entre las primeras 24 a 96 horas. Tras este estudio, la Agencia Europea del Medicamento dejó de recomendar el uso de nicardipino para el tratamiento de otras patologías que no fuesen las estrictamente establecidas.

El último de los trabajos referidos a este tipo de fármacos es el realizado por Simon y colaboradores del año 2015⁽³⁰⁾. El objetivo de este grupo de reflexión fue revisar el uso fuera de autorización de los bloqueantes de calcio en la tocólisis. Tras la revisión, los autores identifican 2 situaciones en las que es posible su uso como tocolítico: Cuando fracasa la tocólisis con atosiban y existe contraindicación de tratamiento con betamiméticos y como tratamiento de ataque en ausencia de contraindicación cuando no es posible administrar otro tocolítico.

En cuanto a las recomendaciones de la SEGO⁽¹¹⁾, existen dos formas de administración: La oral y la sublingual. La administración oral presenta una mayor biodisponibilidad (60-70%), pero depende del primer paso hepático, donde entre un 30-40% del fármaco absorbido se inactiva. Respecto a la administración por vía sublingual, la absorción es menos completa que en el caso de la administración oral. En cualquier caso, la absorción varía de forma importante en función de las características individuales de cada mujer.

El protocolo de la SEGO⁽¹¹⁾ también señala que existen diversas formas de administrarlo, pudiendo darse una dosis inicial de entre 20 y 30 mg por vía oral. Si no es efectiva esta dosis de carga, se pueden administrar dosis adicionales por vía oral de 10 mg cada 20 minutos, evitando, en todo caso, que se sobrepasen los 40 mg administrados durante la primera hora. Posteriormente se administrarán dosis de mantenimiento, que serán de 20 mg/4horas durante las primeras 24 horas y, posteriormente, 10 mg/8 horas en las sucesivas. Además, deben realizarse controles analíticos periódicos con el objetivo de determinar la situación en la que se encuentran la función renal y hepática. Además, serán precisos otros exámenes como controles de la tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria en la fase de estabilización.

Como efectos secundarios, el protocolo de la SEGO⁽¹¹⁾ señala que se puede producir mareo, cefalea, hipotensión, sofocos... en la madre, con pocos efectos inotropeo y cronotropeo negativos. Respecto al feto, señalan que no existe un perfil de seguridad acerca del uso de este fármaco como tocolítico, aunque en estudios en animales se han observado alteraciones en la circulación útero-placentaria.

Finalmente, este tipo de fármacos están contraindicados en pacientes con bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca o que presentan alteraciones graves de la función renal o hepática. Tampoco se pueden asociar con otros fármacos tocolíticos. También están contraindicados en mujeres con gestaciones múltiples ya que el tratamiento con estos fármacos se ha asociado al desarrollo de edema agudo de pulmón.

Etanol

Para esta sustancia únicamente se cuenta con la información proporcionada por una revisión bibliográfica realizada por Haas y colaboradores en el año 2015⁽³¹⁾. El objetivo de este trabajo fue determinar la eficacia del etanol para prevenir la APP y valorar el impacto del etanol en los resultados neonatales. Para ello se incluyeron 12 estudios que supusieron un total de 1586 mujeres estudiadas. En sus conclusiones señala que, comparado con el placebo, el etanol no mejoró ni las tasas de partos prematuros en las primeras 48 horas, ni las tasas de mortalidad neonatal. Con respecto a otros tocolíticos (fundamentalmente betamiméticos), el etanol se asoció con una diferencia poco clara en las tasas de parto pretérmino en las primeras 48 horas, en tasas similares de mortalidad perinatal, mayores tasas de mortalidad neonatal, de síndrome de distress respiratorio y de bajo peso para la edad gestacional, que los autores relacionaron con la baja incidencia de parto pretérmino vista con otros tocolíticos. Por todo ello, los autores concluyen que no existe evidencia que sugiera que el etanol sea un tocolítico efectivo comparado con el placebo, siendo inferior a los betamiméticos en la prevención del parto pretérmino. Esto, unido a los problemas de seguridad que plantea tanto para la mujer como para el bebé hacen que en la actualidad no sea tenido en cuenta como tocolítico.

Inhibidores de la Ciclooxigenasa (COX)

Según el protocolo de fármacos uteroinhibidores de la SEGO⁽¹¹⁾ estos fármacos inhiben las ciclooxigenasas I y II, enzimas que resultan ser indispensables para la síntesis de todas las prostaglandinas. De todos los tipos de fármacos de este grupo que existen, el más empleado es la indometacina. Este fármaco resulta ser eficaz como tocolítico. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que tiene importantes efectos secundarios para el feto, ya que, si estos se suministran en el último trimestre de gestación, esto se asocia a cierre precoz del ductus y a oligoamnios.

Para este tipo de fármacos se ha encontrado 1 revisión bibliográfica, 1 revisión sistemática y meta-análisis y 1 estudio descriptivo.

La revisión bibliográfica fue realizada por Reinebrant y colaboradores en el año 2015⁽³²⁾ y tuvo por objetivo valorar la eficacia en los resultados maternos y neonatales en las mujeres que recibieron tratamiento tocolítico con fármacos inhibidores de la COX en comparación con aquellas que no recibieron fármaco alguno, las que recibieron placebo y las que fueron tratadas con otros tocolíticos. Como objetivo secundario propusieron comparar los efectos de inhibidores de la COX con inhibidores selectivos de la COX-2. Para ello se planteó una revisión de 20 artículos que supusieron una población de 684 mujeres. En este trabajo se observó que, comparados con el placebo, los resultados son contradictorios. Algunos estudios señalan que estos fármacos no fueron capaces de reducir la incidencia de partos prematuros en las primeras 48 horas, mientras que otros señalan que son capaces de reducir la incidencia de partos pretérmino, de incrementar la edad gestacional al nacimiento y el peso al nacimiento. Cuando son comparados con los betamiméticos, estos fármacos resultaron en una reducción de las

tasas de parto en las primeras 48 horas y en las tasas de parto pretérmino por debajo de las 37 semanas, aunque no hubo diferencias en términos de morbi-mortalidad neonatal. Además, los inhibidores de la COX se asociaron a menos efectos adversos que estos fármacos. Cuando los inhibidores de la COX fármacos fueron comparados con el sulfato de magnesio o con bloqueantes de los canales de calcio, no se observaron diferencias, aunque sí se observaron menos efectos adversos maternos. En cuanto a los inhibidores de la COX y los inhibidores específicos de la COX-2 no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Sin embargo, estos autores concluyen que, aunque parece que estos fármacos pueden presentar beneficios sobre otros tocolíticos, debido a la escasa calidad de los estudios, al pequeño tamaño muestral de estos y a la falta de información sobre su seguridad, no existe suficiente evidencia acerca del papel de estos fármacos como tratamiento tocolítico.

Por otro lado, la revisión sistemática y meta-análisis realizada por Hammers y colaboradores en el año 2014⁽³³⁾ tuvo por objetivo presentar los efectos que la tocólisis con indometacina tenía sobre los resultados neonatales. Para ello se planteó una revisión sistemática y meta-análisis en la que se incluyeron 27 estudios observacionales, que supusieron un total de 8454 niños, de los que 1731 estuvieron expuestos a indometacina. Como resultados encontraron que el uso de la indometacina como tocolítico se asoció de manera significativa con mayor riesgo de hemorragia intraventricular severa, de enterocolitis necrotizante y de leucomalacia periventricular.

Por último, el estudio descriptivo realizado por Dutta y colaboradores en 2016⁽³⁴⁾, tuvo por objetivo comparar los resultados perinatales asociados al tratamiento tocolítico con indometacina en aquellas mujeres que recibieron tratamiento durante menos de 48 horas con respecto a aquellas que recibieron tratamiento durante más de 48 horas. Para ello se planteó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 73 mujeres, de las que 32 recibieron indometacina durante más de 48 horas, mientras que las 41 mujeres restantes lo recibieron durante menos de 48 horas. Se observó que aquellas que lo recibieron durante más de 48 horas presentaron una latencia mayor hasta la admisión en el paritorio, aunque estos neonatos presentaron mayor riesgo de enterocolitis necrotizante.

Según el protocolo de fármacos uteroinhibidores de la SEGO⁽¹¹⁾ no está aprobado su uso como tocolítico, por lo que, en caso de emplearse, se deben cumplir los requisitos exigidos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Respecto a la forma de administración, la dosis inicial con la indometacina es de 100 mg por vía rectal, pudiendo repetirse la misma dosificación en caso de que no cedan las contracciones entre 1 y 2 horas después de la primera. Como dosis de mantenimiento se administran 25 mg/4-6 horas en un periodo máximo de 24 horas.

Respecto a los efectos secundarios, los maternos son poco frecuentes y se refieren a problemas gastrointestinales (dolor epigástrico, hemorragia digestiva...). Puede inducir problemas de tensión arterial por alterar la respuesta presora de la angiotensina, lo que obliga a una moni-

zación estrecha de la tensión arterial. En algunos casos también puede producir elevación de la GOT y GPT y también de la bilirrubina por su acción a nivel hepático. Respecto al feto, este fármaco puede producir efectos secundarios importantes como hipertensión pulmonar, cierre precoz del ductus arterioso, oligoamnios, insuficiencia renal... En el neonato hay mayor riesgo de trastorno hemorrágico (fundamentalmente hemorragia intraventricular), enterocolitis necrotizante, persistencia de la circulación pulmonar y displasia broncopulmonar. Todos estos efectos dependen de la edad de gestación en la que se empleen y de la duración del tratamiento.

Respecto a las contraindicaciones, la *SEGO*⁽¹¹⁾ señala una edad gestacional superior a 32 semanas, pacientes con sospecha de corioamnionitis, gestantes con problemas de hipertensión o enfermedad renal y en pacientes con antecedentes de úlcera, dispepsia gástrica, hepatopatías crónicas o tendencia hemorrágica.

Nitratos

Según el protocolo de la *SEGO*⁽¹¹⁾, actúan inhibiendo la guanilato ciclasa.

Para este tipo de fármacos se han encontrado 1 revisión bibliográfica y 1 revisión sistemática y meta-análisis.

La revisión sistemática fue realizada por Duckit y colaboradores en el año 2014⁽³⁵⁾ tuvo por objetivo determinar si la administración de nitratos en la *APP* se asocia al retraso del parto, a efectos adversos o a la mejora de los resultados neonatales. Para ello se hizo una revisión de 12 estudios que supusieron un total de 1227 mujeres. Este trabajo encontró que, comparados con el placebo, los nitratos no presentaban ningún beneficio a la hora de prolongar el embarazo 48 horas más y, en cuanto a los riesgos, las mujeres experimentaron con más frecuencia cefalea. En cuanto a los riesgos para el recién nacido, se observó una tendencia a la reducción del riesgo de muerte neonatal y morbilidad importante, aunque no fue significativa en la mayor parte de los estudios (aunque en uno de ellos sí encontró diferencias significativas). Por otra parte, cuando estos fármacos fueron comparados con otros tocolíticos, no se observó que estos fueran superiores para alargar la gestación, aunque sí se asociaron con una reducción de los efectos adversos (salvo la cefalea). Tampoco se observaron variaciones entre los grupos en cuanto a la morbi-mortalidad neonatal.

Por otra parte, la revisión sistemática y meta-análisis realizados por Conde-Agudelo y colaboradores en 2013⁽³⁶⁾ tenía por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un parche transdérmico de nitroglicerina como fármaco para la tocolisis en gestantes con diagnóstico de *APP*. Para ello se realizó una revisión sistemática y meta-análisis de 13 estudios, lo que supuso un total de 1302 mujeres. En este trabajo se encontró que, comparado con el placebo, el parche transdérmico no presentó diferencias en la incidencia de partos dentro de las primeras 48 horas tras el comienzo de la administración y tampoco se observaron diferencias en el desarrollo neurológico de los niños a los 24 meses. Sin embargo, uno de los estudios encontró una reducción pequeña pero significativa de la morbi-mortalidad perinatal. Cuando este

fármaco fue comparado con los betamiméticos, se observó que los nitratos se asociaban a una reducción significativa del riesgo de parto pretérmino, las tasas de admisión en la *UCIN*, el uso de ventilación mecánica y los efectos secundarios maternos. Sin embargo, en comparación con el nifedipino y el sulfato de magnesio no se encontraron diferencias en cuanto a su capacidad para incrementar la edad gestacional al nacimiento, aunque sí se observó una mayor tasa de cefaleas. Por todo esto, los autores concluyen que, aunque los parches de nitratos parecen más efectivos que los betamiméticos, la evidencia no respalda su uso rutinario como agente tocolítico en la *APP*.

Según el protocolo de la *SEGO*⁽¹¹⁾, no existen evidencias que justifiquen su uso clínico, aunque se ha empleado para la relajación del útero en las extracciones manuales, en las versiones del segundo gemelo y en la corrección de la inversión uterina.

Relaxina

El único trabajo hallado acerca de este fármaco corresponde a una revisión bibliográfica realizada por Bain y colaboradores en 2013⁽³⁷⁾. El objetivo de esta revisión fue valorar el efecto que la administración de este fármaco tiene en el parto pretérmino y los efectos que tiene sobre la salud materna, neonatal e infantil. Para ello se realizó una revisión que incluyó 3 estudios y un total de 149 mujeres, encontrándose que, en solo uno de los estudios, aquellas que recibieron tratamiento con relaxina presentaban una reducción significativa en la incidencia de partos prematuros en los primeros 7 días tras el tratamiento, aunque no se observaron diferencias en la mortalidad perinatal. Los otros dos estudios no informaron acerca de estos resultados. Ninguno de los tres estudios encontró diferencias significativas en las tasas de mortalidad fetal, neonatal, en el peso al nacimiento o en los efectos neonatales a largo plazo. Por todo ello, los autores concluyen que existe evidencia limitada acerca de los efectos que la relaxina tiene como tocolítico.

Sulfato de magnesio

Para este fármaco, la búsqueda bibliográfica dio como resultado 4 revisiones bibliográficas, 1 estudio observacional y 1 opinión de expertos.

La primera de las revisiones bibliográficas fue realizada por Han y colaboradores en 2013⁽³⁸⁾ y tuvo por objetivo valorar si mantener el tratamiento de la *APP* con sulfato de magnesio era efectivo en la prevención del parto prematuro tras el tratamiento efectivo de la *APP* inicial. Para ello se revisaron 4 estudios que supusieron un total de 422 mujeres. En este trabajo no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la incidencia de parto pretérmino ni en la mortalidad perinatal cuando se comparó el tratamiento con sulfato de magnesio con el placebo o con ningún tratamiento.

La segunda revisión bibliográfica, realizada por Crowther y colaboradores en el año 2014⁽³⁹⁾ tuvo por objetivo valorar los efectos que el tratamiento con sulfato de magnesio tuvo para tratar la *APP* y sus secuelas. Para ello se llevó a

cabo una revisión de 37 estudios, que supuso la inclusión de 3571 mujeres y 3600 bebés, y en la que no se apreciaron diferencias significativas entre el uso de estos fármacos con respecto a las que no recibieron tratamiento alguno o las que recibieron tratamiento con otros fármacos tocolíticos. En cuanto a las tasas de mortalidad en la descendencia, aquellos recién nacidos cuyas madres habían recibido tratamiento tocolítico con sulfato de magnesio en comparación con las que no habían recibido tratamiento alguno presentaban un mayor riesgo de mortalidad global (fetal, neonatal e infantil). Sin embargo, estos efectos no se vieron en comparación con otros fármacos. En cuanto a los días de estancia de los recién nacidos en la UCIN, los que recibieron tratamiento con sulfato de magnesio presentaron una estancia mayor en comparación con aquellos cuyas madres recibieron tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio. Este efecto no se vio en aquellos cuyas madres fueron tratadas con inhibidores de la COX o con inhibidores de las prostaglandinas. Por todo ello, los firmantes del trabajo concluyen que administrar como tocolítico el sulfato de magnesio es inefectivo para retrasar o prevenir el parto pretérmino, no presentando ninguna ventaja aparente sobre otros tocolíticos en los resultados maternos y suponiendo incluso un aumento en las tasas de mortalidad fetal, neonatal o infantil.

La última de las revisiones bibliográficas acerca de uso del magnesio como tocolítico fue la realizada por McNamara y colaboradores en el año 2015⁽⁴⁰⁾. El objetivo de esta revisión fue determinar la capacidad y seguridad de diferentes regímenes de sulfato de magnesio como terapia tocolítica. Para ello se incluyeron tres estudios que supusieron un total de 360 mujeres y sus hijos. En este trabajo se encontró que no existían diferencias en cuanto a la capacidad tocolítica y tampoco en los resultados fetales, neonatales y las muertes infantiles a la hora de emplear un régimen de bajas dosis o uno de altas dosis. Tampoco se observaron claras diferencias entre ambos regímenes en las tasas de mortalidad fetal, neonatal, tasas de hipocalcemia, osteopenia, fracturas, síndrome de distrés respiratorio, tasas de cesáreas, edemas pulmonares, efectos adversos notificados por la gestante. Por todo ello, los autores concluyen que la evidencia es limitada a la hora de comparar los diferentes regímenes de sulfato de magnesio como tocolítico y tampoco existe evidencia acerca de los efectos que una u otra tiene en los resultados fetales, neonatales e infantiles.

En cuanto al estudio observacional, realizado por Wilson y colaboradores en el año 2014⁽⁴¹⁾, el objetivo fue determinar la tolerancia y seguridad del uso de un régimen de altas dosis de sulfato de magnesio como tratamiento tocolítico. Para ello plantearon un estudio de cohortes retrospectivas en el que se incluyó un total de 456 mujeres. Este estudio encontró que el 91,4% de las mujeres presentaron efectos secundarios, aunque solo fueron severos en el 5,3% de los casos. Estos casos severos se asociaron a gestaciones múltiples que recibieron más dosis de magnesio y que recibieron con mayor frecuencia tratamiento tocolítico recurrente.

Por último, el artículo referente a la opinión de expertos, realizado por Seehusen y Grogan⁽⁴²⁾ ofrece una respuesta basada en la evidencia sobre si el tratamiento con sulfato de magnesio es seguro y efectivo para el tratamiento de

la APP. Tras revisar la bibliografía, estos autores señalan que el sulfato de magnesio no debería emplearse como agente tocolítico puesto que no consigue retrasar el parto pretérmino y puede que se asocie a un incremento en las tasas de mortalidad fetal, neonatal en infantil.

Progestágenos

Respecto a este tipo de fármacos se han encontrado 5 revisiones sistemáticas y meta-análisis, 2 revisiones bibliográficas y 4 estudios analíticos.

La primera de las revisiones bibliográficas y meta-análisis fue la realizada por Saccone y colaboradores en el año 2015⁽⁴³⁾. El objetivo de este trabajo fue evaluar la capacidad de la tocólisis de mantenimiento con caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona en comparación con placebo o con no recibir tratamiento en gestaciones únicas tras un episodio de APP. Este trabajo, que incluyó 5 estudios y 426 gestantes, encontró que no había diferencias en la tasa de partos pretérmino, aunque sí encontró diferencias significativas al comparar la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacimiento y el periodo de latencia hasta el parto, que resultó ser superior en el grupo que recibió tratamiento con el caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona. Sin embargo, estos autores concluyen que el tratamiento de mantenimiento con progesterona tras una amenaza de parto pretérmino no se asocia a la prevención del parto pretérmino, pero sí que se asocia con la prolongación de la gestación y con un mayor peso al nacimiento, por lo que recomiendan más estudios al respecto.

El segundo de los estudios de este tipo fue el realizado por Eke y colaboradores también en el año 2015⁽⁴⁴⁾. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de los progestágenos como tratamiento tocolítico de mantenimiento, para lo que se revisaron 4 estudios que supusieron un total de 362 mujeres. Los resultados de este trabajo encontraron que no había diferencias significativas entre el grupo tratado con progestágenos y los que no recibieron tratamiento o las que recibieron placebo con respecto a la tasa de nacimientos por debajo de las 34 y de las 37 semanas, así como tampoco las hubo para el síndrome de distrés respiratorio. Sin embargo, si se encontró asociación con un incremento del peso al nacimiento. Por ello, estos autores concluyen que no debería emplearse la progesterona como agente tocolítico de mantenimiento con progesterona.

La tercera revisión sistemática y meta-análisis fue la realizada por Suhag y colaboradores también en el año 2015⁽⁴⁵⁾. El objetivo de este estudio también consistió en valorar la eficacia de un tratamiento tocolítico de mantenimiento con progestágenos en comparación con no recibir tratamiento o recibir placebo en gestaciones únicas que previamente sufrieron una amenaza de parto pretérmino. Para ello se revisaron 5 estudios que supusieron la inclusión de un total de 441 embarazos, y se encontró que existían diferencias significativas en las mujeres tratadas tanto en las tasas de parto pretérmino por debajo de las 37 semanas, como en el periodo de latencia hasta el parto, la edad gestacional al parto, las recurrencias de la APP y las tasas de sepsis neonatal. Por todo ello, los autores

concluyen que son necesarios estudios bien diseñados para confirmar los resultados de este meta-análisis.

Otro de los estudios de este tipo fue el realizado por Palacio y colaboradores en el año 2016⁽⁴⁶⁾. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia de un tratamiento tocolítico de mantenimiento con progesterona en comparación con el placebo o el no recibir tratamiento en embarazos únicos que habían presentado una amenaza de parto pretérmino. Para ello se revisaron 16 estudios, que supusieron la inclusión de 1917 pacientes, y se encontró que el grupo de tratamiento presentaba menores tasas de parto pretérmino por debajo de las 37 semanas, así como una prolongación de la gestación. No se observaron diferencias en las tasas de parto pretérmino en edades gestacionales inferiores a las 34 semanas. Cuando este estudio realizó el análisis con los 5 trabajos de mayor calidad se encontró que no existían diferencias significativas para ninguno de los resultados anteriores entre los grupos. Por ello, los autores concluyen que no existe bibliografía suficiente para recomendar el uso de la progesterona como tocolítico de mantenimiento tras una amenaza de parto pretérmino.

El último meta-análisis encontrado fue el realizado por Wood y colaboradores en el año 2017⁽⁴⁷⁾. El objetivo de este estudio fue determinar si la progesterona es efectiva como tratamiento progesterona es efectivo para prevenir el parto pretérmino en poblaciones de alto riesgo. Para ello se incluyó un estudio de 41 mujeres, en el que se encontró que la administración de progesterona no cambió la edad gestacional media al parto, tampoco aumentó la tasa de latencia hasta el parto. Sin embargo, en el meta-análisis se encontró que la progesterona redujo las tasas de parto pretérmino por debajo de las 37 semanas, incrementando la latencia hasta el parto.

En cuanto a las revisiones bibliográficas, la primera de ellas fue la realizada por Su y colaboradores en el año 2014⁽⁴⁸⁾. El objetivo de este trabajo consistió en determinar si el uso de progestágenos era efectivo como tratamiento o tratamiento adicional en mujeres con diagnóstico de APP o en situación de parto pretérmino con bolsa íntegra. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica, de la que se seleccionaron 7 estudios que supusieron un total de 538 mujeres. Como resultados encontraron que parecía que existían datos que señalaban que los progestágenos reducían la tasa de partos pretérmino cuando la edad gestacional fue inferior a las 37 semanas y que incrementaban el peso al nacimiento. También encontraron que parecían reducir la frecuencia de presentación de contracciones uterinas, prolongaban la gestación y atenuaban el acortamiento de la longitud cervical. Sin embargo, estos autores concluyen que la evidencia es insuficiente para aconsejar el uso de agentes progestágenos como tratamiento tocolítico en mujeres con bolsa íntegra.

La última de las revisiones bibliográficas fue la realizada por Azria en 2016⁽⁴⁹⁾. El objetivo de este trabajo fue identificar aquellas situaciones clínicas en las que los progestágenos se utilizaron para reducir la probabilidad de que se produjera el parto pretérmino y/o para reducir los efectos neonatales adversos asociados. Otro de los objetivos fue identificar aquellas situaciones en las que la administración de estos agentes podría estar recomendada. Para ello se revisaron en este trabajo un total de 89 artículos, encontrándose que

los progestágenos no deben ser utilizados por debajo de las 16 semanas de gestación y que la única indicación para la que se recomiendan es en aquellas gestantes que se encuentran entre las semanas 16 y 24 de gestación siempre que se realice un diagnóstico de cérvix corto (por debajo de 20 mm).

En cuanto a los estudios analíticos, el primero de ellos fue el realizado por Palacio y colaboradores en el año 2016⁽⁵⁰⁾. Este estudio se planteó para determinar, fundamentalmente, si la administración de progesterona de mantenimiento tras una APP reducía la incidencia de parto prematuro. Para ello se planteó un estudio randomizado, doble ciego y multicéntrico, en el que se incluyó un total de 258 mujeres. Como resultados obtuvieron que no había diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo control en cuanto a las tasas de parto pretérmino por debajo de las 34 semanas o por debajo de las 37 semanas. Por ello, estos autores concluyen que el tratamiento de mantenimiento con progesterona por vía vaginal tras una amenaza de parto pretérmino no reduce significativamente las tasas de parto pretérmino.

El segundo de los estudios analíticos fue el realizado por Camacho y colaboradores en 2017⁽⁵¹⁾. El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto del tratamiento combinado de progesterona vaginal junto con nifedipino como en comparación con el nifedipino solo. Para ello se planteó un estudio en el que se incluyó a un total de 231 pacientes, encontrándose que el uso conjunto de progesterona vaginal y nifedipino mejora el pronóstico prenatal sobre el uso aislado del nifedipino.

Otro de los estudios analíticos acerca del uso de la progesterona fue el realizado por Facchinetti y colaboradores también en el año 2017⁽⁵²⁾. El objetivo de este trabajo consistió en evaluar la eficacia de la progesterona como tratamiento tocolítico de mantenimiento en amenazas de parto pretérmino que no llegaron a dar a luz. Para ello se incluyó un total de 254 mujeres, encontrándose que las mujeres que recibieron tratamiento con progesterona vaginal presentaron una tasa de partos pretérmino similar al grupo control. Por ello, estos autores concluyen que la administración de progesterona como fármaco tocolítico de mantenimiento en mujeres con una longitud cervical disminuida no redujo las tasas de parto pretérmino.

El último de los estudios analíticos de este tipo de fármaco fue el realizado por Ashoush y colaboradores también en el año 2017⁽⁵³⁾. El objetivo de este estudio fue determinar si el uso de progesterona oral micronizada es efectiva para la prevención de la recurrencia de amenaza de parto pretérmino. Para ello se planteó un trabajo en el que se procedió a incluir a un total de 212 gestantes con historia de APP, encontrándose que este grupo dio a luz a una edad gestacional más tardía, presentando intervalos más largos para recibir un nuevo tratamiento tocolítico hasta el parto. Además, la progesterona se asoció a menor mortalidad neonatal y a menores estancias en la UCIN. Por ello, estos autores concluyen que la progesterona por vía oral es efectiva para prevenir el parto pretérmino, aunque indican que son necesarios más estudios para determinar las ventajas adicionales de esta forma de administración, sobre su perfil de seguridad y asequibilidad.

Prostaglandinas anti-inflamatorias

Para este tipo de fármacos únicamente se ha encontrado una revisión bibliográfica del año 2014 realizada por Sykes y colaboradores⁽⁵⁴⁾. El objetivo de esta revisión fue describir las bases moleculares clave en el desarrollo del parto pretérmino, realizando un énfasis particular en el papel que juega la inflamación y proporcionar evidencia acerca del potencial uso en el futuro de las prostaglandinas anti-inflamatorias en el tratamiento de la APP. Con respecto al uso de estas moléculas como tratamiento tocolítico, estos autores señalan que la más investigada es la prostaglandina 15d.PFJ2, aunque no se disponen de estudios acerca de su uso en humanos. En un estudio incluido en esta revisión bibliográfica se encontró que el uso de esta molécula como tratamiento de la APP en ratones se tradujo en la demora del momento del parto, evidenciándose una reducción de la inflamación en el tejido uterino a las 6 horas de su administración. Además, la inflamación también tiene importantes consecuencias a nivel del cerebro fetal, incrementando el riesgo de daños neurológicos, por lo que estos fármacos, además de inhibir la APP también podrían suponer un efecto neuroprotector, aunque no existen estudios clínicos en humanos para comprobar su eficacia.

Combinación de agentes tocolíticos

En cuanto a los estudios relativos a la combinación de agentes tocolíticos para la mejora de los resultados materno-fetales, se han encontrado 1 revisión bibliográfica y un 1 estudio clínico.

La revisión bibliográfica fue realizada por Vogel y colaboradores en el año 2014⁽⁵⁵⁾. El objetivo de esta revisión consistió en valorar los efectos que la combinación de diferentes agentes tocolíticos tenía sobre los resultados en la mujer y el bebé en comparación con cualquier otro tratamiento, el no tratamiento o el placebo. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica, en la que finalmente se seleccionaron 9 estudios. En este trabajo se encontró que cuando se combinó tratamiento intravenoso con ritodrina junto con tratamiento con magnesio (bien oral o intravenoso), en comparación con la ritodrina sola se encontró mayor tasa de reacciones adversas en el grupo de mujeres que habían sido tratadas con la terapia combinada, que en algunos estudios supuso la suspensión del tratamiento, aunque estos hallazgos resultaron contradictorios con otros. En cuanto a la combinación de ritodrina en indometacina en comparación con la ritodrina, no se pudieron establecer diferencias estadísticamente significativas para las tasas de mortalidad perinatal o morbilidad neonatal, no habiéndose descrito ningún otro resultado. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos que fueron tratados con ritodrina combinada con progesterona vaginal en comparación con las que recibieron tratamiento intravenoso con ritodrina sola, aunque si se observó una prolongación no significativa del periodo de latencia en el grupo de la terapia combinada. Para el resto de combinaciones los resultados o bien no demostraron diferencias entre los grupos. Por ello, los autores concluyen que, no está claro que la combinación de tocolíticos en la APP sea ventajosa para la mujer o para el recién nacido. Además, dado que, según señalan, no existe ningún estudio acerca de la combinación de bloqueantes de cana-

les de calcio y antagonistas de los receptores de oxitocina, se necesitan más estudios para realizar conclusiones específicas acerca de la combinación de tocolíticos.

El estudio clínico fue realizado por Arrowsmith y colaboradores en el año 2016⁽⁵⁶⁾. El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto relajante del sulfato de magnesio solo en comparación con un tratamiento combinado de sulfato de magnesio y un antagonista de los receptores de oxitocina, teniendo en cuenta el efecto de estos sobre el miometrio de gestaciones únicas y gemelares. Para ello se incluyó un total de 35 mujeres que fueron sometidas a cesárea entre las 36 y 40 semanas de gestación, de las que se obtuvieron biopsias de endometrio durante la intervención quirúrgica. Se obtuvo como resultado que la dosis de sulfato de magnesio necesaria para ejercer efecto tocolítico es la misma en gestaciones gemelares y gestaciones únicas, aunque su efecto tocolítico disminuye a medida que aumentan las concentraciones de oxitocina. Sin embargo, cuando se administra el tratamiento combinado de sulfato de magnesio junto con el antagonista de los receptores de oxitocina, la amplitud de la contracción y su actividad se redujo significativamente en las gestaciones únicas, mientras que en las gestaciones gemelares solo fue capaz de reducir la actividad de manera significativa. Por todo ello, los autores concluyen que la combinación de agentes tocolíticos en los que uno de ellos sea un antagonista de los receptores de oxitocina requiere mayor investigación.

Comparación de tocolíticos

Con respecto a los estudios en los que se realizó la comparación entre diferentes agentes tocolíticos, la búsqueda arrojó 1 revisión bibliográfica y meta-análisis y 5 estudios clínicos

La revisión sistemática y meta-análisis, realizada por Ding y colaboradores en el año 2016⁽⁵⁷⁾, tuvo por objetivo evaluar el efecto que la progesterona y el nifedipino tienen como tratamientos tocolíticos de mantenimiento tras un episodio de parto pretérmino. Para ello se realizó una revisión de la bibliografía que supuso la inclusión de 9 trabajos. En él se encontró que, en comparación con no recibir tratamiento o haber sido tratada con un placebo, la progesterona puede prolongar de forma significativa la edad gestacional al nacimiento, reducir la proporción de pacientes que dan a luz de forma prematura antes de las 37 semanas y en incrementar el peso al nacimiento. Sin embargo, estos efectos no se observaron en las mujeres que recibieron tratamiento de mantenimiento con nifedipino. Por todo ello, los autores concluyen que el tratamiento tocolítico de mantenimiento con progesterona podría ser útil tras un episodio de amenaza de parto pretérmino.

En cuanto a los estudios clínicos, el primero de ellos fue realizado por Kashanian y colaboradores en el año 2014⁽⁵⁸⁾ y tuvo por objetivo comparar el efecto que el nifedipino o un parche de nitroglicerina tienen a la hora de controlar la APP. Para ello se realizó un ensayo clínico randomizado, en el que se encontró que las mujeres tratadas con el parche de nitroglicerina un mayor número de mujeres consiguió retrasar el parto, siendo mayor la edad gestacional al na-

cimiento en este grupo, aunque este retraso no se mostró significativo. Además, el grupo tratado con el parche de nitroglicerina presentó también mejores puntuaciones en el Apgar a los 5 minutos, mejores pesos al nacimiento, menor tasa de cesáreas, admisiones a la UCIN y duración de la estancia en este servicio. Por ello, estos autores concluyen que el parche de nitroglicerina es un método más efectivo para tratar la APP que el nifedipino, dados sus escasos efectos secundarios.

También del año 2014 es el estudio realizado por Padovani y colaboradores⁽⁵⁹⁾. El objetivo de este trabajo fue comparar el impacto de la terbutalina con el nifedipino en la capacidad para inhibir la dinámica uterina, el parto pretérmino, la sepsis neonatal, la hemorragia intracraneal, la enterocolitis necrotizante, la mortalidad, los ingresos en la UCIN y los efectos adversos maternos. Para ello se realizó un estudio piloto, aleatorizado y controlado en el que se incluyó un total de 66 mujeres, 32 recibieron nifedipino y 34 terbutalina. En él se encontró que no existían diferencias significativas entre ambos fármacos por su capacidad tocolítica, y tampoco las hubo para los efectos secundarios graves maternos o fetales. Sin embargo, si se observó que las mujeres tratadas con terbutalina presentaron mayor tasa de efectos secundarios. Por ello, estos autores concluyen que dada la fácil administración del nifedipino (por vía oral en comparación con la intravenosa requerida por la terbutalina), y su bajo coste, hacen que sea el agente recomendado de los dos comparados.

El tercero de los estudios clínicos fue el realizado por Saadati y colaboradores también en el año 2014⁽⁶⁰⁾. Este trabajo tuvo por objetivo comparar la capacidad tocolítica del celecoxib con la del sulfato de magnesio. Para ello se planteó un estudio clínico randomizado, en el que se incluyó a un total de 600 mujeres, y en el que se encontró que no existían diferencias significativas entre ambos fármacos como tratamiento tocolítico.

Otro estudio clínico realizado por Rezk y colaboradores en 2015⁽⁶¹⁾ tuvo por objetivo comparar la eficacia de un activador de los canales de potasio (nicorandil) con un bloqueante de los canales de calcio (nifedipino) como tratamiento tocolítico. Para ello se planteó un estudio clínico aleatorizado donde se incluyó a un total de 200 mujeres, de las que 100 recibieron tratamiento con nicorandil y 100 con nifedipino. Se encontró que el nicorandil es comparable al nifedipino en cuanto a sus efectos tocolíticos, presentando más efectos secundarios para la madre (náuseas, vómitos y taquicardia) y para el feto (taquicardia fetal), aunque no hubo diferencias significativas en los resultados neonatales. Por ello estos autores concluyen que el nicorandil es tan efectivo como el nifedipino para su uso tocolítico, aunque produce más taquicardia materna y fetal. Por ello recomiendan la realización de más estudios para valorar la seguridad del nicorandil como nuevo fármaco tocolítico.

El más reciente de los estudios comparativos fue el realizado por van Vliet y colaboradores en el año 2016⁽⁶²⁾. Este trabajo tuvo por objetivo comparar la efectividad y seguridad de un bloqueante de los canales de calcio (nifedipino) con un antagonista de los receptores de oxitocina (atosiban) en mujeres con APP. Para ello se planteó un estudio multicéntrico, randomizado y controlado en el que se incluyó a un

total de 510 mujeres, de las que 254 recibieron nifedipino y 256 atosiban. En él no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos en su capacidad tocolítica ni en los efectos adversos maternos o neonatales. Sin embargo, se observó que aquellos fetos que habían sido tratados con nifedipino presentaron una mayor tasa de mortalidad perinatal y una menor tasa de admisión en la UCIN en comparación con el atosiban. Dados estos resultados, los autores concluyen que la tocólisis con nifedipino o atosiban conducen a resultados perinatales similares, siendo precisos más estudios clínicos centrados en los resultados perinatales.

Otros fármacos que mejoran el resultado neonatal

Según el documento *“Intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro”* elaborado por la OMS en 2015⁽⁶⁵⁾, se pueden reducir tanto la mortalidad como la morbilidad de los lactantes nacidos prematuramente mediante un conjunto de intervenciones que se pueden orientar a la mujer embarazada antes de la gestación o durante la misma. Señalan que las intervenciones que se pueden realizar a las madres y que aportan más beneficios son aquellas que logran mejorar los resultados y la supervivencia de los lactantes prematuros cuando no se puede evitar que el parto se produzca antes del término de la gestación (37 semanas completas). Estos cuidados se dirigen, fundamentalmente a abordar problemas como la falta de madurez a nivel pulmonar, las complicaciones neurológicas y también los problemas infecciosos.

Administración prenatal de corticoides

El síndrome de distrés respiratorio es una complicación importante y causa principal de discapacidad y muerte en este grupo de recién nacidos⁽⁶⁶⁾. Se produce como consecuencia del déficit de surfactante debido al escaso desarrollo pulmonar propio de estas edades gestacionales y, también, a la inmadurez de otros órganos. Afecta a la mitad de los recién nacidos con una edad gestacional inferior a 28 semanas y a un tercio de los nacidos por debajo de las 32 semanas⁽⁶⁴⁾.

Una revisión bibliográfica y metanálisis de 2017⁽⁶⁶⁾ señala que la administración prenatal de corticoides reduce el riesgo de muerte perinatal y neonatal, el riesgo de síndrome de distrés respiratorio, de hemorragia intraventricular, de enterocolitis necrotizante, de infecciones en las primeras 48 horas de vida, de la necesidad de soporte respiratorio y también de los ingresos en la (UCIN). Por otro lado, señalan que su uso no se asocia a modificaciones en las tasas de muerte materna, endometritis o corioamnionitis, muerte intraútero, enfermedad pulmonar neonatal crónica o al peso al nacimiento.

En este sentido, el documento de la OMS *“Intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro”*⁽⁶⁵⁾, establece las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones firmes

- Administración de corticoides prenatales entre las 24 y 34 semanas de gestación siempre que:

- Se pueda establecer con claridad la edad gestacional.
- Se considere que el parto pretérmino se producirá de forma inminente.
- No exista evidencia de la existencia de infección materna.
- Exista un equipo especializado durante la asistencia al parto.
- Exista un equipo e instalaciones especializadas en caso de que el bebé finalmente nazca de forma prematura (reanimación, intervenciones para prevenir la hipotermia, fórmulas de alimentación asistida, posibilidad de tratar infecciones y posibilidad de usar oxígeno en condiciones de seguridad).
- Si la madre cumple los requisitos, se administrarán los corticoides cuando se considere que el parto podría producirse inminentemente. Esto quiere decir que se administrará siempre que se prevea que el parto podría producirse dentro de las 24 horas siguientes desde el inicio del tratamiento y hasta los 7 días posteriores.
- Si se trata de una gestación gemelar o con un número de fetos superior, la administración de corticoterapia se recomienda igualmente.
- También se recomienda su administración en mujeres con bolsa rota de forma prematura siempre que no presenten ningún signo de infección.
- Así mismo, se recomienda la administración de los corticoides en aquellas mujeres que tengan problemas de hipertensión y en las que se prevea que el parto pudiera ser inminente.
- Si se trata de una gestación en la que el feto presenta un crecimiento limitado, también se recomienda la administración de corticoides.
- Si la mujer sufre diabetes pregestacional o gestacional y se encuentran diagnosticadas de APP, se deberían administrar los corticoides, acompañados de un adecuado control de la glucemia materna.
- Respecto al tipo de fármaco a emplear, en caso de que el parto prematuro sea inminente, se administrará bien dexametasona o bien betametasona. En ambos casos se administrará por vía intramuscular, dándose un total de 24 mg fraccionados.

El protocolo "Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal"⁽⁶⁷⁾ de la SEGO, recomienda con un nivel de evidencia "A" la administración de corticoides durante la gestación a todas las mujeres con riesgo de parto prematuro entre las 24 y las 34+6 semanas de gestación. Señalan, además, que si el parto es inminente (tiempo esperado para el parto <1 hora), se recomienda la administración de corticoides, ya que los resultados perinatales adversos, fundamentalmente el riesgo de hemorragia intraventricular, la probabilidad de que se desarrolle síndrome de distrés respiratorio y de que se produzca la muerte del feto/neonato empiezan a disminuir antes de transcurridas 24 horas. Tras un ciclo inicial, se recomienda repetir dosis adicionales

mientras persista o reaparezca el diagnóstico clínico de APP. Recomiendan dos tipos de corticoides: La betametasona (administrándose 12 mg por vía intramuscular cada 24 horas) y la dexametasona (administrándose 6 mg por vía intramuscular cada 12 horas, lo que supone administrar un total de 4 dosis). Si fuese preciso administrar dosis de repetición de corticoides tras un primer ciclo, se recomienda administrar una única dosis a la semana de 12 mg. Estas se administrarán siempre y cuando persista el riesgo de que pueda producirse el parto de forma prematura y con un tope máximo de 6 dosis.

Recomendaciones condicionales de la OMS

- No se recomienda suministrar corticoides a mujeres con probabilidad de dar a luz prematuramente si lo hacen por un diagnóstico de corioamnionitis.
- No recomiendan la administración de corticoterapia cuando el nacimiento sea prematuro tardío (es decir, entre las 34 y 36+6 semanas de gestación) y tenga lugar por cesárea programada.
- Solamente recomiendan administrar un ciclo completo de corticoterapia de repetición siempre y cuando el nuevo episodio de APP tenga lugar con posterioridad a la primera semana desde el primer episodio y siempre que exista una evaluación clínica que señale que existe un riesgo importante de parto pretérmino en este periodo de tiempo.

Administración de sulfato de magnesio

El documento "Intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro" elaborado por la OMS en 2015⁽⁶⁵⁾ señala que está recomendada la administración del sulfato de magnesio siempre que la APP se produzca antes de las 32 semanas de gestación. Señalan que el objetivo de este fármaco es prevenir la parálisis cerebral de lactantes y niños. Según una revisión bibliográfica y metanálisis realizada por la Cochrane en 2009⁽⁶⁴⁾, la administración de sulfato de magnesio como fármaco neuroprotector es eficaz. Señalan que el número necesario a tratar para evitar una parálisis cerebral es de 63 mujeres. Señalan que tiene un importante efecto beneficioso en la función motora gruesa en la infancia precoz. Sin embargo, indican que a largo plazo debe evaluarse el efecto de este fármaco. En este sentido, una revisión bibliográfica y metanálisis del año 2019⁽⁶⁷⁾, en la que se incluyó un total de 197 estudios, no encontró diferencias en las tasas de mortalidad perinatal entre las mujeres tratadas con sulfato de magnesio en comparación con aquellas que no recibieron tratamiento o recibieron placebo. Tampoco se observaron efectos adversos claros en los bebés. Por tanto, concluyen que la administración no se asocia en un incremento del riesgo de mortalidad perinatal o de otros efectos secundarios en los bebés, aunque se requiere más investigación respecto a efectos adversos específicos (sobre todo morbilidad intestinal en recién nacidos muy prematuros, la persistencia del ductus arterioso en recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso).

En cuanto a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica, una revisión crítica de 7 Guías señala que todas re-

comendaban emplear como agente neuroprotector el uso del sulfato de magnesio (con un elevado nivel de evidencia en general), aunque las recomendaciones de estas respecto al tiempo de gestación en la que se debe administrar, el tiempo de duración del tratamiento, la periodicidad con la que se repite la administración y el uso junto con otros tocolíticos varían de unas a otras. La mayoría de las guías recomiendan la administración hasta las 32 semanas de gestación, suministrando una dosis inicialmente de 4 gramos y, a continuación, una dosis de mantenimiento de 1g/h, de forma parecida a como se viene realizando en la prevención de las convulsiones en la pre-eclampsia severa.

En el caso concreto de las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el protocolo "Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal" del año 2011⁽⁷⁰⁾, último disponible hasta el momento, señala con un nivel de evidencia A que debe emplearse para disminuir la probabilidad de parálisis cerebral, debiendo suministrarse a la gestante hasta el parto o durante las 12 a 24 horas tras el diagnóstico (lo que primero suceda). Señalan, además, con un nivel de evidencia B, que debe administrarse independientemente del número de fetos, la causa de la prematuridad, la paridad y de si se han suministrado o no corticoides. Además, establecen las siguientes consideraciones y recomendaciones:

- Si el parto pretérmino es inminente, se debe valorar el tratamiento con sulfato de magnesio para intentar la neuroprotección (grado de recomendación A).
- Se debe administrar desde la viabilidad fetal hasta la semana 31+6 (grado de recomendación B).
- No existe acuerdo sobre si se deben suspender los tocolíticos cuando comience la administración de sulfato de magnesio (grado de recomendación C).
- Si se prevé que el parto pretérmino se producirá de forma inminente, entonces se comenzará a administrar la dosis de carga de 4 gr. de sulfato de magnesio IV en 30 minutos. A continuación, se administrará una dosis de mantenimiento hasta que se produzca el nacimiento de 1 g/h (grado de recomendación B). También es válida una dosis de carga de 6 gr IV a pasar en 30 minutos, seguida de la correspondiente dosis de mantenimiento hasta que se produzca el nacimiento (grado de recomendación B).
- Si el parto pretérmino se va a producir de forma programada por causa de la mujer o del bebé, se debe iniciar la dosis de sulfato de magnesio 4 horas antes del parto, aunque puede ser razonable considerar un tiempo previo de una hora. Se administra la dosis de carga en 30 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento hasta el parto (grado de recomendación B).
- Si existe compromiso materno o fetal, no se deberá retrasar el nacimiento si el único objetivo que se persigue con ello es administrar el sulfato de magnesio (grado de recomendación C).
- Cuando se administre, los protocolos que se deben poner en marcha deben ser los mismos que cuando se usa en caso de preeclampsia/eclampsia (grado de recomendación C).

- Durante la administración debe evaluarse el estado de bienestar fetal (grado de recomendación C).
- El sulfato de magnesio puede alterar la exploración neurológica del neonato (por producir hipotonía y/o apnea), por lo que los profesionales deberán tenerlo en consideración durante la reanimación (grado de recomendación C).
- Cuando el sulfato de magnesio se administra para neuroprotección fetal no es preciso monitorizar los niveles de magnesemia (grado de recomendación C).
- En caso de que el parto no tuviese lugar una vez administrado el sulfato de magnesio y, con el transcurso del tiempo, se volviese a dar de nuevo la situación de parto pretérmino de forma inminente, entonces se podría repetir la pauta de sulfato de magnesio siempre y cuando el equipo obstétrico lo considere oportuno (grado de recomendación C).
- No existe suficiente evidencia sobre las dosis repetidas de sulfato de magnesio (grado de recomendación C).

Respecto a los controles a realizar durante la administración de sulfato de magnesio, durante la dosis de carga se medirán la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y el reflejo patelar antes de la dosis inicial, a los 10 minutos y tras finalizar la infusión. En caso de que se produzca un descenso de la frecuencia respiratoria superior a 4 respiraciones por minuto respecto a la frecuencia respiratoria de base, si es menor de 12 respiraciones por minuto o si la tensión diastólica baja > 15 mmHg por debajo de la basal entonces habrá de suspenderse la infusión. Durante la dosis de mantenimiento se vigilará el pulso, la tensión arterial, la frecuencia respiratoria, el reflejo patelar y la diuresis cada 4 horas. Se suspenderá la infusión si la frecuencia respiratoria es menor de 12 respiraciones por minuto, no hay reflejo patelar, si hay hipotensión o si la diuresis es inferior a 100 ml/4 horas. Si se presentan efectos adversos maternos, estos son dosis dependientes y, los problemas respiratorios y cardíacos aparecen con niveles de magnesio > 5 mmol/l. En caso de depresión respiratoria o signos de toxicidad se deberá administrar gluconato cálcico (1 gr en infusión lenta a pasar en 2 minutos).

En caso de que sea necesario reiniciar el tratamiento para la neuroprotección, si el tiempo que ha transcurrido desde la suspensión del tratamiento al nuevo episodio es inferior a 6 horas no será necesario administrar una nueva dosis inicial, reiniciándose la perfusión de mantenimiento. Si han transcurrido más de 6 horas desde que se interrumpió el sulfato de magnesio hasta que se produce el nuevo episodio, entonces se procederá a administrar de nuevo la dosis de carga (de 4 o 6 gramos) y, a continuación, la dosis de mantenimiento.

Administración de antibióticos

El documento "Intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro" elaborado por la OMS en 2015⁽⁶⁵⁾ establece las siguientes recomendaciones (todas de carácter firme y basadas en datos):

- No está recomendada la administración de antibioterapia de forma sistemática en aquellos casos de APP, siempre y cuando la bolsa se encuentre íntegra y no presente signos de infección.
- Se recomienda la administración de antibioterapia en aquellos casos que cursen con rotura pretérmino de la bolsa. Respecto a los regímenes antibióticos:
 - El antibiótico profiláctico de elección para mujeres con rotura pretérmino de la bolsa será la eritromicina.
 - No se recomienda el uso de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico.

En este sentido, el protocolo de la *SEGO* “parto prematuro”⁽⁷¹⁾, no se recomienda administrar tratamiento antibiótico en gestantes con APP. Señalan que únicamente se recomienda el tratamiento antibiótico en la APP si el objetivo consiste en tratar una infección intraamniótica subclínica o una corioamnionitis clínica.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

10 han sido los agentes farmacológicos que se han encontrado y que han sido utilizados para el tratamiento de la APP: Los antagonistas de los receptores de la oxitocina, los beta-miméticos, los bloqueantes de los canales de calcio, el etanol, los inhibidores de la ciclo-oxigenasa, los nitratos, la relaxina, el sulfato de magnesio, los progestágenos y las prostaglandinas antiinflamatorias.

En cuanto a los antagonistas de los receptores de oxitocina, dos han sido las modalidades de uso que se han encontrado: Como tratamiento tocolítico de mantenimiento o como tratamiento tocolítico en la APP. En base a la bibliografía encontrada, su uso como tratamiento tocolítico de mantenimiento no se recomienda ya que no consiguen prolongar la gestación. En cuanto a su uso como tratamiento tocolítico en situaciones de APP aguda son fármacos efectivos. Presentan como ventaja que producen menos efectos adversos que otros fármacos tocolíticos en la gestante, aunque no consigue mejorar los resultados neonatales frente a otros tratamientos. Dentro de este grupo farmacológico se están desarrollando nuevos fármacos prometedores, aunque la evidencia disponible procede de en un estudio de laboratorio y un estudio pequeño. Este fármaco es el nolasiban, fármaco que, además de inhibir la dinámica uterina como el atosiban, también inhibiría la respuesta inflamatoria mediada por la oxitocina. Según estos trabajos, el retosiban sería igual de seguro tanto para la mujer como para el bebé, aunque conseguiría una mayor tasa de quiescencia uterina que el atosiban.

En lo que se refiere al uso tocolítico de los betamiméticos cabe señalar, que tal como refleja la evidencia encontrada en esta revisión, aunque son fármacos eficaces para retrasar el parto en la APP, este grupo farmacológico produce importantes efectos adversos. También se han realizado estudios acerca de su uso como tratamiento tocolítico de mantenimiento tras la amenaza de parto pretérmino aguda, no resultando eficaces ni por vía subcutánea ni por vía oral. Dados sus efectos secundarios, en general no se recomienda su uso. Sin embargo, el desarrollo de fármacos

de este grupo dirigidos específicamente a los receptores adrenérgicos beta 3 puede ser una nueva opción al ser más potentes a nivel uterino y con poco o ningún efecto a nivel cardiovascular.

En cuanto a los bloqueantes de los canales de calcio, el principal fármaco de este grupo usado con fines tocolíticos es el nifedipino. Como tratamiento profiláctico tras una APP o como tratamiento en la RPM sin dinámica, no resulta efectivo, presentando efectos secundarios tanto para la madre como el neonato. Como tratamiento tocolítico en la APP aguda los resultados señalan que este grupo farmacológico es efectivo, siendo más seguros que los betamiméticos y que el sulfato de magnesio tanto para la madre como para el feto. Entre sus principales efectos secundarios se encuentran la hipotensión leve y la taquicardia materna, aunque estos cambios hemodinámicos parecen no afectar de manera significativa a la circulación feto-placentaria, por lo que es considerado un fármaco tocolítico seguro. Otro fármaco de este grupo que se empleó con fines tocolíticos fue el nicardipino, aunque la Agencia Europea del Medicamento ha dejado de recomendarlo debido a su asociación con el edema agudo de pulmón. Sin embargo, dado que la única indicación farmacológica hecha para el nifedipino es el tratamiento de la hipertensión, hay autores que no recomiendan su uso como tocolítico de primera línea, relegando su uso a aquellos casos en los que el tocolítico de elección fracasa o cuando no existe otro tocolítico disponible.

En cuanto al etanol, debido su escaso efecto tocolítico y al bajo perfil seguridad que presenta tanto para la mujer como para el bebé, es un fármaco que no se debe de seguir teniendo en cuenta como tocolítico.

En cuanto a los inhibidores de la ciclo-oxigenasa, en general los estudios son de baja calidad y los resultados contradictorios. Parece que estos fármacos son eficaces para prolongar la gestación 48 horas, sin embargo, uno de los fármacos más estudiados, la indometacina, se asoció de manera significativa a morbilidad severa para el neonato, siendo concordante en dos estudios el mayor riesgo de enterocolitis necrotizante. Es por ello que, a pesar de que parece que son efectivos para retrasar el parto, dada la baja calidad de los estudios y los riesgos que su administración parece tener para el neonato hace que no sean fármacos tocolíticos recomendables.

En cuanto al uso de los nitratos, la evidencia revisada es contradictoria y no parece que tengan un efecto tocolítico significativo. A diferencia de otros fármacos tocolíticos, este grupo farmacológico se asocia a menores complicaciones en el neonato. El efecto secundario materno más frecuente fue la cefalea.

Otro fármaco que ha resultado novedoso como tratamiento tocolítico es la relaxina. Esta hormona parece ser efectiva para retrasar el parto, aunque dada la escasez de estudios, la evidencia es limitada. Además, no mejora los resultados neonatales.

En lo que se refiere al sulfato de magnesio, su uso como tocolítico de mantenimiento no es eficaz. Como tratamiento tocolítico en una amenaza de parto prematuro agudo su efecto es limitado, no existiendo diferencias en

cuanto a la capacidad tocolítica en función de la dosis administrada. Además, este fármaco presenta riesgo de resultados adversos para el neonato, incrementando las tasas de mortalidad fetal, neonatal e infantil. Por tanto, dada su capacidad tocolítica limitada y el incremento que supone su uso en las tasas de mortalidad no parece recomendable el uso de este fármaco como tocolítico en la APP. Sin embargo, tal y como hemos visto a lo largo de la revisión, su uso como agente neuroprotector sí está recomendado en la APP hasta la semana 32 de gestación.

En cuanto a los progestágenos, estos fármacos han sido ampliamente estudiados como tratamiento preventivo de la recurrencia de la APP. Aunque los resultados son contradictorios, parece que el tratamiento por vía vaginal con caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona no previene el parto pretérmino, pero se asocia a un mayor peso al nacimiento, encontrando algunos trabajos además asociación con una mayor edad gestacional al parto. En cuanto al tratamiento con progesterona micronizada por vía oral, el único estudio incluido encontró menor mortalidad neonatal, menores tasas de ingreso en la UCIN y un incremento de la edad gestacional al parto. A pesar de estos resultados, no parece recomendable el uso de los progestágenos como tratamiento tocolítico de mantenimiento.

En cuanto a las prostaglandinas anti-inflamatorias el único estudio incluido parece indicar que podrían resultar un tratamiento prometedor de la APP, logrando no solo detener la dinámica uterina, sino pudiendo ser capaces además de reducir la inflamación asociada a este proceso y reducir la morbilidad neurológica del neonato.

En cuanto a la combinación de diferentes tocolíticos, la evidencia encontrada en esta revisión parece no recomendar su uso. Sin embargo, ninguno de los trabajos aquí listados incluyó estudio alguno en el que se combinaran dos de los tocolíticos más eficaces: Los bloqueantes de los canales de calcio y los antagonistas de los receptores de oxitocina. Es por ello que son necesarios estudios en los que se investigue esta asociación.

Por todo lo visto anteriormente, podemos concluir que, de los 10 grupos farmacológicos con capacidad tocolítica, son 3 los que se perfilan con una mayor eficacia como tratamiento tocolítico en la amenaza de parto pretérmino aguda: Los antagonistas de los receptores de oxitocina, los bloqueantes de los canales de calcio y los betamiméticos. De todos ellos, el que mejor perfil de seguridad presenta tanto para la madre como para el feto es el grupo de los antagonistas de los receptores de oxitocina, lo que los convertiría en el grupo tocolítico de elección. En cuanto a los bloqueantes de los canales de calcio, el nifedipino es el más seguro y eficaz de este grupo para el tratamiento de la APP aguda, aunque dado que su uso como tocolítico no está entre sus indicaciones y no está autorizado con tal fin, parece que debería ser usado como agente de segunda línea. Dados los efectos adversos que presentan los betamiméticos utilizados en la actualidad, estos no deberían ser usados como agentes tocolíticos. Estas conclusiones son compartidas por Jogersen y colaboradores⁽⁷⁾ y por el Colegio Francés de Ginecólogos y Obstetras⁽⁶²⁾. Sin embargo no son compartidas ni por la American College of Obstetricians and Gynecologists⁽⁶⁾ ni por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

⁽⁹⁾. La primera considera como tocolíticos de primera línea los betamiméticos, los bloqueantes de los canales de calcio y los antiinflamatorios no esteroideos, aunque debe considerarse que en Estados Unidos el uso del grupo de los antagonistas de los receptores de oxitocina no se encuentra autorizado por la FDA. La OMS considera como tocolítico de primera línea el nifedipino, desaconseja el uso de los betamiméticos y no se pronuncia con respecto a los antagonistas de los receptores de oxitocina.

Con respecto a la tocólisis de mantenimiento, tras la revisión puede concluirse que no existe ningún fármaco efectivo para la prevención de la APP. Estas conclusiones son compartidas por la American College of Obstetricians and Gynecologists⁽⁶⁾, por Jogersen y colaboradores⁽⁷⁾, por la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁹⁾ y por el Colegio Francés de Ginecólogos y Obstetras⁽⁶²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Valdés E. Serie guías clínicas: parto prematuro. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2016;27:109-22.
2. Hösli I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O, et al. Tocolysis for preterm labor: expert opinion. Arch Gynecol Obstet. 2014;289(4):903-9.
3. Markham KB, Klebanoff M. Prevention of preterm birth in modern obstetrics. Clin Perinatol. 2014;41(4):773-85.
4. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. [Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): Guidelines for clinical practice - Text of the Guidelines (short text)]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2016;45(10):1446-56.
5. Petousis S, Margioulas-Siarkou C, Kalogiannidis I. Effectiveness of Tocolytic Agents on Prevention of Preterm Delivery, Neonatal Morbidity, and Mortality: Is There a Consensus? A Review of the Literature. Obstet Gynecol Surv. 2016;71(4):243-52.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. Obstet Gynecol. 2016;128(4):e155-164.
7. Jørgensen JS, Weile LKK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. Expert Opin Pharmacother. 2014;15(5):585-8.
8. Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, Mori R, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. Lancet Lond Engl. 2014;384(9957):1869-77.
9. World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. WHO; 2015.

10. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? *Am J Perinatol.* 2016;33(3):229-35.
11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Fármacos uteroinhibidores (tocolíticos). 2012.
12. Papatsonis DNM, Flenady V, Liley HG. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 de octubre de 2013;(10):CD005938.
13. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de junio de 2014;(6):CD004452.
14. Hadar E, Melamed N, Aviram A, Raban O, Saltzer L, Hirsch L, et al. Effect of an oxytocin receptor antagonist (atosiban) on uterine electrical activity. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):384.e1-7.
15. Kim SH, Pohl O, Chollet A, Gotteland J-P, Fairhurst ADJ, Bennett PR, et al. Differential Effects of Oxytocin Receptor Antagonists, Atosiban and Nolasiban, on Oxytocin Receptor-Mediated Signaling in Human Amnion and Myometrium. *Mol Pharmacol.* 2017;91(4):403-15.
16. Thornton S, Valenzuela G, Baidoo C, Fossler MJ, Montague TH, Clayton L, et al. Treatment of spontaneous preterm labour with atosiban: a phase II pilot dose-ranging study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(10):2283-91.
17. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de febrero de 2014;(2):CD004352.
18. Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarnhang US, Dowswell T. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 de marzo de 2014;(3):CD010800.
19. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 de diciembre de 2015;(12):CD004733.
20. Modzelewska B. Beta-adrenoceptors in obstetrics and gynecology. *Dev Period Med.* 2016;20(2):93-8.
21. Danti L, Zonca M, Barbetti L, Lojacono A, Marini S, Cappello N, et al. Prophylactic oral nifedipine to reduce preterm delivery: a randomized controlled trial in women at high risk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(8):802-8.
22. Nijman TAJ, van Vliet EOG, Naaktgeboren CA, Oude Rengerink K, de Lange TS, Bax CJ, et al. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial: Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor-APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;205:79-84.
23. Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de octubre de 2013;(10):CD004071.
24. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de junio de 2014;(6):CD002255.
25. Maisonneuve E, Carbonne B. [Maintenance tocolysis with calcium channel blockers]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(4):357-62.
26. Puigventós Latorre F, Carrillo Guivernau L, Ramis Barceló M, Galán Ramos N, González González L, Usandizaga Calparsoro M. Estudio observacional de la efectividad y seguridad de nifedipino en la amenaza de parto prematuro. *Prog Obstet Ginecol.* :451-7.
27. Yamasato K, Burlingame J, Kaneshiro B. Hemodynamic effects of nifedipine tocolysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(1):17-22.
28. Ulubaşoğlu H, Özmen Bayar Ü, Kaya C, Urgan B. The effect of nifedipine tocolysis on Doppler indices of the uterine and umbilical arteries. *J Clin Ultrasound JCU.* 2015;43(5):322-6.
29. Melis M, Cupelli A, Sottosanti L, Buccellato E, Biagi C, Vaccheri A, et al. Off-label use of nifedipine as tocolytic and acute pulmonary oedema: a post-marketing analysis of adverse drug reaction reports in EudraVigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(11):1220-4.
30. Simon EG, Perrotin F. [Off-label use of calcium channel blockers for tocolysis - Methods and organization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(4):297-304.
31. Haas DM, Morgan AM, Deans SJ, Schubert FP. Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de noviembre de 2015;(11):CD011445.
32. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT, Dos Santos RAN, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de junio de 2015;(6):CD001992.
33. 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.

34. Dutta EH, Behnia F, Harirah H, Costantine M, Saade G. Perinatal Outcomes after Short versus Prolonged Indomethacin for Tocolysis in Women with Preterm Labor. *Am J Perinatol*. 2016;33(9):844-8.
35. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowsweil T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 de mayo de 2014;(5):CD002860.
36. Conde-Agudelo A, Romero R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):551.e1-551.e18.
37. Bain E, Heatley E, Hsu K, Crowther CA. Relaxin for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 de agosto de 2013;(8):CD010073.
38. Han S, Crowther CA, Moore V. Giving magnesium maintenance therapy to women to prevent preterm birth after stopping threatened preterm labour | *Cochrane*. 2013.
39. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 de agosto de 2014;(8):CD001060.
40. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 de diciembre de 2015;(12):CD011200.
41. Wilson MS, Ingersoll M, Meschter E, Bodea-Braescu AV, Edwards RK. Evaluating the side effects of treatment for preterm labor in a center that uses «high-dose» magnesium sulfate. *Am J Perinatol*. 2014;31(8):711-6.
42. Seehusen DA, Grogan SP. Magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am Fam Physician*. 1 de abril de 2015;91(7):444-5.
43. Saccone G, Suhag A, Berghella V. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):16-22.
44. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. enero de 2016;132(1):11-6.
45. Suhag A, Saccone G, Berghella V. Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(4):479-87.
46. Palacio M, Ronzoni S, Sánchez-Ramos L, Murphy KE. Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):989-1000.
47. Wood S, Rabi Y, Tang S, Brant R, Ross S. Progesterone in women with arrested premature labor, a report of a randomised clinical trial and updated meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):258.
48. Su L-L, Samuel M, Chong Y-S. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 31 de enero de 2014;(1):CD006770.
49. Azria E. [The use of progestatives for the prevention of spontaneous preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2016;45(10):1280-98.
50. Palacio M, Cobo T, Antolín E, Ramirez M, Cabrera F, Mozo de Rosales F, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labour (PROMISE) study: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):1990-9.
51. Camacho Cruz M, García Sáinz M, Moreira G, Beatriz G, Camacho Cruz L. Progesterona vaginal combinada con nifedipino en la prevención de parto pretermino con cervix corto. *Gac Médica Boliv*. 2017;40(2):08-11.
52. Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M, Marozio L, Acaia B, Vicini R, et al. Progestogens for Maintenance Tocolysis in Women With a Short Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2017;130(1):64-70.
53. Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(12):1460-6.
54. Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. *Reprod Camb Engl*. 2014;148(2):29-40.
55. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 11 de julio de 2014;(7):CD006169.
56. Arrowsmith S, Neilson J, Wray S. The combination tocolytic effect of magnesium sulfate and an oxytocin receptor antagonist in myometrium from singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):789.e1-789.e9.
57. Ding M-X, Luo X, Zhang X-M, Bai B, Sun J-X, Qi H-B. Progesterone and nifedipine for maintenance tocolysis after arrested preterm labor: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(3):399-404.
58. Kashanian M, Zamen Z, Sheikhsari N. Comparison between nitroglycerin dermal patch and nifedipine for treatment of preterm labor: a randomized clinical trial. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. septiembre de 2014;34(9):683-7.
59. Padovani TR, Guyatt G, Lopes LC. Nifedipine versus terbutaline, tocolytic effectiveness and ma-

- ternal and neonatal adverse effects: a randomized, controlled pilot trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(3):244-50.
60. Saadati N, Moramezi F, Cheraghi M, Sokhray L. Using celecoxib for the suppression of preterm labor instead of magnesium sulfate. *J Pregnancy.* 2014;2014:869698.
 61. Rezk M, Sayyed T, Masood A, Dawood R. Nicorandil vs nifedipine for the treatment of preterm labour: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:27-30.
 62. 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 Lond Engl.* 2016;387(10033):2117-24.
 63. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-24.
 64. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2009 [citado 19 de julio de 2021];(1). Disponible en: <https://www.cochrane-library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004661.pub3/information>
 65. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre las intervenciones para mejorar los resultados del parto prematuro: resumen de orientación. 2015 [citado 24 de julio de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204623>
 66. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth - PubMed [Internet]. [citado 24 de julio de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321847/>
 67. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Corticoides antenatales para acelerar la maduración fetal. 2012.
 68. Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* diciembre de 2019;16(12):e1002988.
 69. Jayaram PM, Mohan MK, Farid I, Lindow S. Antenatal magnesium sulfate for fetal neuroprotection: a critical appraisal and systematic review of clinical practice guidelines. *J Perinat Med.* 24 de abril de 2019;47(3):262-9.
 70. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sulfato de magnesio para la neuroprotección fetal. 2011.
 71. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica: Parto Pretérmino. 2020.

+ Publicación Tesina
(Incluido en el precio)



Novedades en diabetes: Atención integral y tratamiento

