



# Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino

María Eréndira Ortiz Ruiz,\*  
Ángel Matute Labrador,\* Rodrigo Ayala Yáñez\*

## RESUMEN

Los uteroinhibidores son sustancias dirigidas a inhibir las contracciones del miometrio. Este artículo describe los uteroinhibidores de uso actual para el manejo de parto pretérmino y la evidencia que existe de su papel actual en la práctica clínica. Estos agentes incluyen beta-adrenérgicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de los receptores de oxitocina, donadores de óxido nítrico y sulfato de magnesio. Todos los uteroinhibidores tienen efectos adversos, por lo que es difícil decidir cuándo y cuál uteroinhibidor debe utilizarse. Por lo tanto, el conocimiento de estos agentes ayuda a tomar esta decisión y la manera correcta de aplicarlos.

**Palabras clave:** Parto pretérmino, uteroinhibición, agonistas beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de receptores de oxitocina, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, sulfato de magnesio, donadores de óxido nítrico, inhibidores de la COX-2.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud define el parto pretérmino (PP) como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación.<sup>1</sup> Esta condición complica de 10 a 12% de los embarazos y es causa del 80% de la morbilidad y mortalidad fetal.<sup>2</sup> A pesar de que una gran proporción de los partos pretérmino son debido a una indicación materno-fetal, el 45% se desarrollan espontáneamente.<sup>3</sup>

## ABSTRACT

*Tocolytic agents are drugs directed to inhibit contractions of myometrial smooth muscle cells. This review provides the tocolytic agents currently used to treat preterm labor and the evidence of their role in clinical practice. These include are betamimetics, prostaglandin synthetase inhibitors, calcium channel blockers, oxytocin receptor antagonists and magnesium sulphate, all of them with certain side-effects, decisions regarding whether the use and choice of a tocolytic agent remains unclear and therefore, knowledge of these agents will help us make the proper decision.*

**Key words:** Preterm labor, tocolysis, beta-adrenergic agonists, calcium channel blockers, oxytocin receptor antagonist, prostaglandin synthetase inhibitors, magnesium sulphate, Cox-2 inhibitors.

Los agentes uteroinhibidores son la piedra angular para el manejo del parto pretérmino. El objetivo principal de los uteroinhibidores es retrasar el nacimiento de dos a siete días, lo cual permite administrar un esquema completo de maduración pulmonar,<sup>4</sup> con la finalidad de disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido, así como la oportunidad para trasladar a la paciente a un centro que cuente con Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. El objetivo secundario de estos agentes es disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal asociada con la prematuridad.

Se recomienda no dar terapia con uteroinhibidores entre la semana 34 y 36 de gestación, ya que se ha demostrado que el beneficio del efecto de los esteroides es mínimo y, por lo general, el pronóstico neonatal es bueno.<sup>5</sup>

\* División de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 18/12/09. Aceptado: 24/03/10.

Correspondencia: Dra. María Eréndira Ortiz Ruiz

Centro Médico ABC Campus Santa Fe. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Av. Carlos Graef Fernández 154. Col. Tlaxala Santa Fe, 05300 México, D.F. Tel: 55150376 o 52715572. E-mail: dktrmeor@hotmail.com

Existe una gran variedad de agentes uteroinhibidores, dentro de los de uso actual se incluyen, los beta-adrenérgicos, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, donadores de óxido nítrico, antagonistas de receptores de oxitocina y sulfato de magnesio.

El tratamiento con uteroinhibidores a corto plazo se utiliza para inhibir o retrasar el parto prematuro. No deben usarse por un periodo prolongado debido a que aumenta el riesgo materno-fetal sin ofrecer un beneficio claro.<sup>6</sup>

Se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento, utilizado para prevenir la recurrencia del trabajo de parto prematuro después de un ciclo inicial de tratamiento exitoso, no mejora los resultados perinatales ni prolonga de forma efectiva el embarazo.<sup>7</sup> Los uteroinhibidores utilizados con mayor frecuencia para este tipo de tratamiento son algunos betaadrenérgicos y el nifedipino.

No se recomienda combinar más de dos uteroinhibidores, ya que no ha sido demostrada su eficacia y seguridad; contrario a esto, existen estudios donde se ha visto que incrementan la morbilidad materna.<sup>8</sup>

En un metaanálisis, Guyetvai y colaboradores demostraron que los uteroinhibidores disminuyen el riesgo de parto dentro de las primeras 24 horas (OR = 0.47), 48 horas (OR = 0.57) y siete días (OR = 0.6), en los tres casos con un intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>).<sup>9</sup> Antes de describir cada uno de estos agentes, es necesario saber cuáles son las indicaciones y contraindicaciones para la inhibición de trabajo de parto pretérmino (*Cuadro I*).

## ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE OXITOCINA

A diferencia de otros agentes uteroinhibidores, estos son los únicos diseñados para este propósito. El único antagonista de la oxitocina comercialmente disponible es el atosibán; un nonapéptido que bloquea los receptores de oxitocina del miometrio y decidua, impide la señal de la oxitocina a mensajeros intracelulares y la actividad de las prostaglandinas E y F,<sup>10</sup> disminuyendo la liberación de calcio libre intracelular, con la consecuente disminución de la contractilidad miometrial. Los receptores de oxitocina aumentan en el miometrio con la edad gestacional y son relativamente muy pocos a una edad gestacional menor de 28 semanas. El uso de atosibán está aprobado por las agencias de la Unión Europa, pero no por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) de los Estados Unidos de América. Este agente está disponible en México y Europa.

**Dosis y administración:** El esquema que se ha utilizado para la administración de atosibán,<sup>11</sup> se lleva a cabo en tres etapas sucesivas: Se administra en forma de bolo intravenoso de 6.75 mg en un minuto, seguido inmediatamente de 18 mg/h (300 µg/min) en infusión intravenosa por tres horas y, finalmente, 6 mg/h (100 µg/min) hasta por 45 horas. La dosis total no debe exceder 330 mg.

La infusión se continuará por lo menos seis horas después del cese de las contracciones uterinas hasta un máximo de 12 horas. La vida media plasmática en la mujer embarazada es de 18 minutos.

**Cuadro I.** Indicaciones y contraindicaciones para inhibir un trabajo de parto pretérmino.<sup>16</sup>

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Diagnóstico de parto pretérmino</li> <li>— Edad gestacional &gt; 15 semanas y &lt; 34 semanas.</li> <li>— Ausencia de contraindicación médica u obstétrica para inhibición de parto pretérmino.</li> <li>— Ausencia de contraindicación específica de agentes uteroinhibidores.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Muerte fetal intrauterina</li> <li>— Anomalía fetal incompatible con la vida</li> <li>— Evidencia de compromiso fetal</li> <li>— Restricción severa del crecimiento intrauterino</li> <li>— Corioamnionitis</li> <li>— Preeclampsia severa o eclampsia</li> <li>— Hemorragia severa materna</li> <li>— Insuficiencia placentaria</li> </ul>

Se ha demostrado que este agente se transfiere en mínimas cantidades a través de la placenta.<sup>12</sup>

**Contraindicaciones:** No existen contraindicaciones absolutas maternas.

**Efectos adversos fetales y/o neontales:** A pesar de los pocos estudios que se tienen del atosibán, no se ha observado efecto que altere los gases en cordón umbilical ni efectos antidiuréticos en el recién nacido.<sup>13</sup> Por lo que su uso en una edad gestacional temprana puede prolongarse por días sin tener efectos fetales colaterales importantes.<sup>11</sup>

**Efectos maternos:** Se han descrito reacciones en el sitio de la inyección, cefalea, náusea, dolor torácico e hipotensión. Varios estudios aleatorizados han mostrado que el atosibán es tan efectivo como los agonistas betaadrenérgicos, pero con menos efectos colaterales maternos.<sup>14</sup>

#### AGONISTAS DE LOS RECEPTORES BETAADRENÉRGICOS

Los agonistas betaadrenérgicos usados como uteroinhibidores incluyen: isoxuprina, hexoprenalina, fenoterol, orciprenalina, ritodrina, salbutamol y terbutalina. La ritodrina es el único uteroinhibidor aprobado por la FDA para el manejo de pacientes con diagnóstico de parto pretérmino. Su acción es mediada por el incremento inducido de la adenilato ciclase en el ciclo de la adenosin monofosfato, la cual inhibe a la cadena ligera de miosina-cinasa, disminuyendo así la contractilidad uterina. Existen tres tipos de receptores betaadrenérgicos. Los receptores  $\beta_1$  (corazón, intestino delgado y tejido adiposo) y  $\beta_2$  (útero, vasos sanguíneos y bronquiolos) son los responsables de su actividad y efectos adversos. Además de tener efectos metabólicos como lipólisis ( $\beta_1$ ) y glucogenólisis ( $\beta_2$ ). Los receptores  $\beta_3$  se han asociado con la relajación del músculo liso gástrico-intestinal, tracto urinario y tracto respiratorio. La tachicardia es una de las características del manejo con estos uteroinhibidores, ya que las pacientes pueden desarrollar tolerancia a estos medicamentos. Se ha demostrado en experimentación animal, que una infusión continua con estos medicamentos se asocia con regulación supresora de los receptores betaadrenérgicos y con disminución

de la actividad del adenilato ciclase, lo cual reduce la actividad del uteroinhibidor.<sup>15</sup>

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

La terbutalina se administra a una dosis terapéutica de 250  $\mu\text{g}$  (0.25 mg) de forma subcutánea cada una a seis horas; si se administra por vía intravenosa, se debe empezar con 2.5 a 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  e incrementarse cada 20 minutos. Si la administración es vía oral (VO), debe administrarse 5 mg cada cuatro horas. Estos medicamentos tienen una vida media de dos horas.<sup>16</sup>

La ritodrina y la terbutalina no están disponibles en nuestro país. En México se utiliza la orciprenalina, la cual se aplica a una dosis terapéutica inicial de 5  $\mu\text{g}/\text{min}$ , con incrementos cada 30 minutos de 5  $\mu\text{g}/\text{min}$  hasta un máximo de 25  $\mu\text{g}$ . Una vez que se inhibe el trabajo de parto, se debe mantener la misma dosis por 60 minutos, posteriormente ir disminuyendo 2.5  $\mu\text{g}/\text{min}$  cada 30 minutos, hasta llegar a la mínima dosis efectiva. Se debe mantener esta dosis por 12 horas.

No debe incrementarse la dosis cuando la frecuencia cardíaca materna sea mayor a 120 latidos por minuto,<sup>12</sup> o si la presión sistólica está por debajo de 80-90 mm Hg. Antes de administrar el tratamiento endovenoso, la paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo para prevenir la hipotensión supina. Se debe llevar un control de líquidos, se recomienda un ingreso no mayor a 1,500 y 2,000 mL, se debe auscultar campos pulmonares cada cuatro a ocho horas, monitorizar el pulso y presión arterial materna cada 15 minutos.<sup>17</sup>

**Contraindicaciones:** No debe utilizarse en mujeres con enfermedad cardiaca y con extrema precaución en embarazadas con diabetes mellitus o patología tiroidea mal controladas. En las mujeres con diabetes controlada, se requieren

evaluaciones seriadas de glucosa, potasio y cetonas urinarias.<sup>16</sup>

**Efectos adversos fetales y/o neonatales:** Este grupo de medicamentos atraviesan inmediatamente la placenta, por lo que podemos encontrar cualquiera de los siguientes efectos: Taquicardia fetal, hiperinsulinemia, hiperglucemia fetal, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, hemorragia intraventricular, hipotensión, hipertrofia septal y miocárdica, isquemia miocárdica e íleo.<sup>6,17</sup>

**Efectos maternos:** Destacan: Arritmias cardíacas, insuficiencia pulmonar, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipotensión, taquicardia, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hipocalcemia, tremor, nerviosismo, náusea, vómito, alteración de la función tiroidea. Las pacientes expuestas a estos medicamentos presentan taquicardia y aumento del gasto cardiaco, con lo que se incrementa la demanda de oxígeno, produciendo isquemia miocárdica. Se ha reportado angina de pecho relacionada con la dosis del betaadrenérgico.<sup>6,17</sup>

### BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO

Estos agentes bloquean el flujo transmembrana de los iones de calcio a través de los canales de calcio tipo L. Este tipo de canales se encuentran en el músculo liso vascular (arteriolar y venoso), músculo liso no vascular (bronquios, tracto gastrointestinal, útero y tracto urinario) y otros tejidos como páncreas, hipófisis, glándulas adrenales, glándulas salivales, mucosa gástrica, células blancas, plaquetas y tejido lagrimal.<sup>12</sup>

El nifedipino y la nicardipina son los antagonistas de calcio más comúnmente utilizados y aún no están aprobados por la FDA ni por la Agencia de Drogas de la Unión Europea. El nifedipino es un antagonista de los canales de calcio tipo 2 y pertenece a la familia de las hidropiridinas.<sup>18</sup>

Una revisión de Cochrane concluyó que los bloqueadores de los canales de calcio comparados con cualquier otro agente uteroinhibidor (principalmente los betamiméticos), disminuyeron el número de mujeres con parto pretérmino, dentro de los siete días después de iniciar el tratamiento

(riesgo relativo [RR] 0.76; intervalo de confianza IC<sub>95%</sub>: 0.60 a 0.97) y antes de las 34 semanas de gestación (RR 0.83; IC<sub>95%</sub>: 0.69 a 0.99).<sup>19</sup>

**Dosis y administración:** Existen tres esquemas: Iniciar con 10 mg por vía sublingual (SL) cada 20 minutos no más de cuatro dosis, seguido de 20 mg por vía oral (VO) cada cuatro a ocho horas,<sup>16</sup> o bien una dosis inicial de 30 mg VO y continuar con 10 a 20 mg cada cuatro a seis horas.<sup>6,17</sup> También se puede administrar 10 mg por vía sublingual con 20 mg por vía oral.<sup>13</sup> Se debe utilizar máximo 120 mg/día. Actúa en 20 minutos, su pico máximo se alcanza en 30 a 60 min y su vida media es de dos a tres horas. Debe administrarse una carga de 500 mL previa a su administración con la finalidad de evitar hipotensión.<sup>20</sup> El 70% se elimina por riñón y el 30% por heces.

**Contraindicaciones:** Está contraindicado en pacientes con defectos de la conducción cardíaca, con enfermedad hepática e hipotensión (< 90/50 mm Hg). No debe usarse en combinación con sulfato de magnesio, ya que se han reportado casos en los que produce hipocalcemia, bloqueo neuromuscular y toxicidad cardíaca, incluyendo muerte materna.<sup>11</sup>

**Efectos adversos fetales y/o neonatales:** Los bloqueadores de calcio pueden cruzar la placenta, aun así no existe evidencia de que el uso de nifedipino afecte al feto y no se ha demostrado que tenga efectos teratogénicos.<sup>12</sup>

**Efectos maternos:** Una de las ventajas de la nifedipina es que es bien tolerada por la paciente; los efectos colaterales que provoca son leves y transitorios, siendo los más comunes rubor, cefalea, náusea y mareo.<sup>17</sup> Las pacientes presentan hipotensión leve transitoria 10 minutos después de la administración sublingual de nifedipino y luego de 20 minutos si se administra por vía oral. Se han reportado algunos casos serios de pacientes que presentaron isquemia miocárdica y hepatitis.<sup>5</sup>

### DONANTES DE ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (ON) activa la guanilatociclasa, aumenta el GMP cíclico, activa la proteincinasa e inhibe el flujo de calcio desde el espacio extrace-

lular. Los donantes de óxido nítrico, como la nitroglicerina y nitropusíato sódico y la L-arginina causan una rápida y reversible supresión de la contracción uterina.<sup>21</sup>

El óxido nítrico se sintetiza en endotelio, hepatocitos, macrófagos, plaquetas, placenta y vasos umbilicales. Es un vasodilatador, neurotransmisor y agente citotóxico y citostático. Se utilizan con mayor frecuencia para relajación uterina en la presentación pélvica, inversión uterina, versión intra-parto y retención de placenta.<sup>16</sup>

En una revisión de Cochrane se concluyó que actualmente no existen evidencias suficientes para apoyar la administración regular de donantes de óxido nítrico en el tratamiento por amenaza de trabajo de parto prematuro.<sup>22</sup>

**Dosis y administración:** El manejo agudo con nitroglicerina se hace aplicando un parche transdérmico con 10 mg cada 12 horas y posteriormente cada seis horas hasta inhibir las contracciones uterinas. En el manejo conservador se utiliza un parche con 5 mg cada 12 horas.<sup>11</sup> Actualmente ya no se utiliza la nitroglicerina intravenosa debido a la alta frecuencia de fallas e hipotensión materna, que obligan la suspensión de este agente.<sup>13</sup>

**Contraindicaciones:** En pacientes con hipotensión, pacientes con insuficiencia miocárdica, presión intracranal aumentada e hipersensibilidad a estos agentes.

**Efectos adversos fetales y/o neonatales:** No existe evidencia clara que indique que los donadores de óxido nítrico afecten al infante. Sin embargo, puede producir hipotensión en el neonato, aunque no hay alteraciones significativas en el puntaje Apgar y gases del cordón umbilical.

**Efectos maternos:** El principal efecto materno es la hipotensión, también se pueden presentar cefalea, náuseas, mareo, erupción cutánea y vómito.

## INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

El antiinflamatorio no esteroideo más comúnmente utilizado es la indometacina; otros agentes de esta familia menos utilizados son ketorolaco, ibuprofeno, sulindaco y nimesulida. Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que al disminuir

la producción de prostaglandinas se bloquea el flujo de calcio dentro de las células miometriales, la interacción del complejo actina-miosina y el estímulo a la formación de uniones espaciadas (*gap junction*) que coordinan la actividad muscular uterina. Se ha visto disminución del parto pretérmino con el uso de la indometacina, aunque no ha mostrado que se reduzca la tasa de morbilidad neonatal.<sup>20</sup> En múltiples ensayos clínicos, la indometacina ha demostrado que tiene la misma eficacia que los betaadrenérgicos para retrasar el parto pretérmino.<sup>13</sup>

**Dosis y administración:** La indometacina se metaboliza en el hígado y el 10% se excreta sin cambios en la orina. Su vida media es de aproximadamente 4.5 horas en la madre; pero en el feto las concentraciones sanguíneas son la mitad de los valores en la sangre materna, además su vida media en el neonato es más lenta (14.7 horas).

El esquema se inicia con 50-100 mg por vía oral (VO) o 100 a 200 mg por vía rectal, y se continúa con 25 a 50 mg cada cuatro a seis horas por 48 horas.<sup>12</sup> En el esquema vía vaginal se administra un supositorio de 100 mg en fondo de saco posterior cada 12 horas (dos dosis).

El ketorolaco se administra por vía intramuscular con una dosis inicial de 60 mg, seguido de 30 mg cada seis horas hasta la inhibición de la actividad uterina hasta 48 horas.<sup>13</sup>

El sulindac se administra por vía oral 200 mg cada 12 horas por 48 horas. La terapia con estos agentes se limita a un máximo de 48 horas y/o embarazos menores a 32 semanas de gestación.

**Contraindicaciones:** Las contraindicaciones maternas incluyen hipersensibilidad a agentes no esteroideos, alteraciones de la coagulación, función hepática, función renal, enfermedad ulcerativa gastrointestinal y asma en las pacientes sensibles a la aspirina.<sup>16</sup>

**Efectos adversos fetales y/o neonatales:** Incluyen cierre prematuro del conducto arterioso, oligohidramnios, hipertensión pulmonar, hiperbilirrubinemia,<sup>6</sup> enterocolitis necrotizante, síndrome de dificultad respiratoria, leucomalacia periventricular y displasia broncopulmonar.<sup>17</sup>

**Efectos maternos:** Náusea, epigastralgia, proctitis, compromiso de la función renal, efecto an-

tiagregante plaquetario, alteraciones inmunológicas y reacciones alérgicas.

### SULFATO DE MAGNESIO

Este agente inhibe la actividad miometrial, compitiendo con el calcio para entrar a través de los canales de calcio al miocito, lo que reduce la frecuencia de la despolarización del músculo liso a través de la modulación de la captación, fijación y distribución del calcio en las células del músculo liso. No hay evidencia en la literatura de que el sulfato de magnesio inhiba el trabajo de parto pretérmino o disminuya la morbilidad fetal; de hecho en una revisión de Cochrane se concluyó que el sulfato de magnesio no es efectivo para retardar o prevenir el nacimiento prematuro y que su uso se asocia con un aumento de la mortalidad neonatal.<sup>23</sup>

**Dosis y administración:** Se administra un bolo de 4-6 g en 20 minutos, seguido de 2-3 g/h.<sup>6</sup> Su concentración terapéutica es de 5-8 mg/dL, y su toxicidad es dosis dependiente.

Se debe monitorizar continuamente el gasto urinario, los reflejos osteotendinosos, el pulso, la frecuencia respiratoria y auscultar campos pulmonares. Existe disminución del reflejo patelar con niveles séricos de 8 a 12 mg/dL, y dificultad respiratoria con niveles séricos mayores de 15 mg/dL. Cambio en la densidad ósea con el uso prolongado. En caso de toxicidad por sulfato de magnesio, se debe administrar 1 g de gluconato de calcio en bolo intravenoso.

**Contraindicaciones:** Pacientes con miastenia gravis, con alteraciones renales o compromiso miocárdico.

**Efectos adversos fetales y/o neonatales:** Sólo 18% de los fetos presentan movimientos respiratorios en el perfil biofísico y 50% de las pruebas sin estrés se reportan como no reactivas. Los neonatos pueden presentar letargia e hipotonía. Se ha reportado que 50% de los neonatos que estuvieron expuestos por más de siete días al sulfato de magnesio presentan desmineralización.<sup>13</sup>

**Efectos maternos:** Diaforesis, bochornos, náusea, vómito, cefalea, letargia, nistagmus, visión borrosa, diplopía, palpitaciones y edema pulmonar.<sup>6,13</sup>

### INHIBIDORES DE LA CICLOOXYGENASA-2

La inhibición selectiva de la ciclooxygenasa-2 (COX2) es más efectiva que la inhibición no selectiva de la indometacina, además de reducir los efectos colaterales maternos y fetales. Algunos de los agentes que se han descrito son el celecoxib y rofecoxib.<sup>20</sup> Aún no hay información suficiente sobre la que se puedan basar las decisiones con respecto al papel de la inhibición de la COX-2 en mujeres en trabajo de parto prematuro.<sup>24</sup>

### CONCLUSIÓN

Los uteroinhibidores son efectivos para prolongar el embarazo, pero no deben utilizarse cuando el estado materno y/o fetal indiquen la finalización del embarazo, o bien cuando el pronóstico neonatal no va a mejorar ni con la prolongación del embarazo. La ritodrina es el único agente aprobado por la FDA como uteroinhibidor. Los antagonistas de los receptores de oxitocina son agentes que se han desarrollado específicamente como tocolíticos. Los agentes betaadrenérgicos, el sulfato de magnesio y los bloqueadores de canales de calcio se asocian con aumento en el riesgo de desarrollar edema pulmonar. Los agonistas betaadrenérgicos son estimuladores cardiovasculares y pueden causar complicaciones tan serias como isquemia subendocárdica, alteraciones metabólicas y efectos cardíacos fetales. El sulfato de magnesio, que no es considerado un uteroinhibidor, puede causar letargia, alteraciones visuales, náusea y vómito. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas tienen menores efectos maternos, pero los efectos fetales incluyen oligohidramnios y cierre prematuro del conducto arterioso. Los antagonistas de receptores de oxitocina y bloqueadores de canales de calcio parecen tener un perfil materno y fetal seguro que otros uteroinhibidores. Los donantes de óxido nítrico tienen menos efectos secundarios, pero carecen de efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad perinatal, por lo que no es posible recomendar su administración en forma regular. Como se indicó en esta revisión, algunos de estos medicamentos tienen efectos adversos importantes, por lo que se debe monitorizar el estado materno y fetal.

Como no se ha identificado aún el uteroinhibidor ideal, el obstetra debe hacer un juicio clínico basándose en el riesgo/beneficio; debe ser experto en el mecanismo de acción, dosis, contraindicaciones, beneficios, costos, disponibilidad y efectos adversos específicos de cada uno de estos fármacos para determinar el uteroinhibidor más adecuado para cada paciente.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Recommended definition terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and rise of a new certification for cause of perinatal deaths: Modifications recommended by FIGO as amended. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247-253.
2. Robinson JN, Norwitz ER. Current concepts in the management of preterm labor: Part 1. *Semin Perinatol* 2001; 25: 215.
3. Ananth CV et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5, Pt 1): 1084-1091.
4. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. (2); *Cochrane Database Syst Rev* 2000.
5. Rodts-Palenik S, Morrison J. Tocolysis: An Update for the Practitioner. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57 (5): S9-S34.
6. Practice Bulletin No. 43, ACOG. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (5): 1039-1047.
7. Sanchez-Ramos L et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-490.
8. Hatjis CG et al. Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labor. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 317-322.
9. Guyettai K et al. Tocolytics for preterm labor: A systemic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (5, Pt 2): 869-877.
10. Bossmar T et al. Receptors for miometrial responses to oxytocin and vasopressin in preterm and term human pregnancy. Effects of oxytocin receptors antagonist atosiban. 1994; 171: 1634-1642.
11. Di Renzo GC. Safety and efficacy of new drugs in preterm labor. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2007; 2 (1): 19-24.
12. Tsatsaris V et al. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 833-844.
13. Hearne A, Nagey D. Therapeutic agents in preterm labor: Tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43 (4): 787-801.
14. The World wide Atosiban versus Beta-agonist Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 2001; 108: 133-142.
15. Caritis SN, Chiao JP, Kridgen P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration: Effects on uterine contractility and beta-adrenergic receptors cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 139 (4): 1005-1011.
16. Arun J, Steven NC. Pharmacologic inhibition of preterm labor. Pittsburgh, Pennsylvania. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45 (1): 99-113.
17. Di Renzo GC, Cabero L and The European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006; 34: 359-366.
18. Smith P, Anthony J, Johanson R. Nifedipine in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107 (3): 299-307.
19. King JF et al. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición de parto prematuro; (3). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009.
20. Blumenfeld Y, Lyell D. Prematurity prevention: The role of acute tocolysis. *Curr Op Obstet Gynecol* 2009; 21: 136-141.
21. O'Grady JP, Parker RK, Patel SS. Nitroglycerine for rapid tocolysis: Development of a protocol and a literature review. *J Perinatol* 2000; 1: 27-33.
22. Duckitt K, Thornton S. Donantes de óxido nítrico para el tratamiento del trabajo de parto prematuro ; (4). En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008.
23. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Sulfato de magnesio para prevenir el nacimiento prematuro en la amenaza de trabajo de parto prematuro; (4) En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2008.
24. Hawkey CJ. Cox-2 Inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.