



Atosiban vs. orciprenalina en la amenaza de parto pretérmino

Juan Jiménez-Huerta,* María Dolores Alarcón-Alcántara,**
Víctor Manuel Flores-Méndez,*** Antonio Gutiérrez-Ramírez***

RESUMEN

Introducción. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el parto pretérmino como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, la prematuridad representa 69% de la mortalidad perinatal y se considera la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida. **Objetivo.** Comparar orciprenalina y atosiban en el tratamiento de amenaza de parto pretérmino en el Hospital Juárez de México. **Material y métodos.** Estudio, prospectivo, clínico y comparativo que integró a 56 pacientes entre la semana 28 y 34 de gestación, con modificaciones cervicales y actividad uterina. **Resultados.** La útero-inhibición con atosiban se encontró en 92.9% de los pacientes, sólo hubo falla de dos pacientes. Caso contrario con la orciprenalina con un éxito de 66.7%, con diferencia de éxito global entre los grupos con valor de $p = 0.0325$. La respuesta tocolítica del atosiban es independiente de las variables demográficas de las pacientes y se observó mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el grupo de orciprenalina con $p \leq 0.0001$. **Conclusiones.** Las pacientes manejadas con atosiban presentaron respuesta inmediata, con buena tolerancia al fármaco y con efectos adversos mínimos.

Palabras clave: Eficacia del atosiban, amenaza de parto pretérmino.

ABSTRACT

Introduction. The World Health Organization (WHO) defines preterm birth as birth before 37 weeks of gestation prematurity being 69% of perinatal mortality and is considered the leading cause of infant death after the first month of life. **Objective.** To compare orciprenaline and atosiban in the treatment of preterm labor in Hospital Juárez de México. **Material and methods.** Prospective, comparative clinical, integrating 56 patients between 28 and 34 weeks of gestation, with cervical and uterine activity changes. **Results.** The utero-inhibition atosiban was found in 92.9 patients, only 2 patients finding fault. Otherwise, metaproterenol with a 66.7% success, with overall success difference between groups with p -value = 0.0325. The answer tocolytic atosiban is independent of demographic variables of the patients and a higher incidence of cardiovascular events in the metaproterenol group with $p \leq 0.0001$. **Conclusions.** Patients managed with atosiban immediate response to the drug was well tolerated, with minimal adverse effects.

Key words: Efficacy of atosiban, threatened preterm delivery.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al parto pretérmino como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación.¹ La prematuridad representa 69% de la mortalidad perinatal y se considera la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida, es una de las principales causas de gasto sanitario debido a que genera un consumo de recursos económicos en las instituciones de salud; asimismo, representa gastos familiares y sociales en la atención del neonato. A pesar de los avances tecnológi-

cos y del cuidado neonatal en las últimas décadas su prevalencia no ha variado; excluidas las malformaciones congénitas, 75% de las muertes perinatales y 50% de las anomalías neurológicas son atribuibles directamente a la prematuridad. En Estados Unidos la frecuencia de parto pretérmino es de 12 a 13% y de 5 a 9% en países desarrollados.² Las principales complicaciones neonatales son: depresión respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intracraneana, sepsis, trastornos metabólicos, enterocolitis necrozante, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar, etc., lo que representa un elevado riesgo de minusvalía en el neonato sobreviviente.³ Los nacimientos pretérmino son divididos de acuerdo con la edad gestacional, alrededor de 5% ocurre antes de la semana 28 y son considerados de prematuridad extrema, 15% se presenta entre la semana 28 a 31 y son considerados de prematuridad

* Jefe del Servicio de Ginecología y Laparoscopia. Profesor titular del posgrado de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México

** Médico residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México.

*** Médico adscrito de Ginecología y Obstetricia. Profesor adjunto del posgrado de Ginecología y Obstetricia, Hospital Juárez de México

severa, 20% entre la semana 32 a 33 correspondientes a prematurow moderada y de 60 a 70% de la semana 34 a la 36 corresponden a la prematurow leve.² En la actualidad existe una diversidad de tocolíticos; sin embargo, ninguno resulta completamente eficaz y por ende no impactan en la mejora del resultado perinatal. El objetivo primario del tratamiento farmacológico es retrasar el nacimiento, lo cual permite administrar el esquema de maduración pulmonar* para disminuir la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria. En el recién nacido se recomienda que las dosis repetidas o de rescate de corticoesteroides antenatales sean reservadas para mujeres que formen parte de ensayos clínicos y aún no existe evidencia para favorecer o rechazar el uso de tratamientos repetidos o de rescate en mujeres en riesgo de parto pretérmino.⁴ El objetivo secundario es disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal asociada con la prematurow.² Es conocido que los corticoesteroides aceleran la maduración pulmonar y de las proteínas que regulan el desarrollo, y además estimulan la citodiferenciación en numerosas células, incluyendo los neumocitos tipo 2, responsable de la síntesis de surfactante.⁵ El útero tiene una extraordinaria capacidad de adaptación, ya que tras la implantación del embrión, el órgano crece de forma progresiva durante muchas semanas para acomodar a la placenta, el feto y el líquido amniótico.¹ En relación con la fisiopatología, los factores que desencadenan el trabajo de parto pretérmino están las infecciones ascendentes del conducto genital, los mediadores del estrés, la hemorragia e isquemia útero-placentaria, los cuales inducen la activación coriodecidual. Esta activación coriodecidual y de células cervicales promueve la liberación de otros mediadores terminales, incluidas las proteasas degradadoras de la matriz extracelular como la collagenasa. La activación de la unión coriodecidual y la aparición de prostanoides promueve la liberación de mediadores, los principales son el factor liberador de corticotropina y la interleu- cina 6 que por retroalimentación positiva perpetúan esta activación hasta que el proceso se vuelve irreversible y produce contracciones uterinas y modificaciones cervicales.⁹

Se comparó la efectividad de dos medicamentos que tienen el mismo fin, pero diferentes mecanismos de acción. Por un lado el atosiban, tocolítico autorizado en Europa, validado por la European Drug Agency⁶ para el tratamiento del parto prematuro espontáneo, es en España el tocolítico de primera elección en más de 70% de hospitales.⁷ Es un nanopéptido sintético antagonista que bloquea los receptores de oxitocina del miometrio y decidua, impidiendo la señal de la oxitocina a mensajeros intracelulares

y la actividad de las prostaglandinas E y F, disminuyendo la liberación de calcio libre intracelular, con la consecuente disminución de la contractilidad miometrial.⁸ Por otra parte, la orciprenalina produce relajación de la musculatura uterina debido a que contiene receptores B2. Dentro de la etiología, el parto pretérmino no obedece a una causa única, se asocian factores como edad materna menor de 18 años y mayor de 40 años, estrés, abuso doméstico, violencia familiar, alcoholismo, embarazos múltiples, infecciones vaginales como vaginosis bacteriana, pielonefritis, enfermedades de transmisión sexual,⁹ etc. Las infecciones están dadas por la gran actividad de la fosfolipasa A2 presente en los gérmenes, la cual induce la producción de prostaglandinas responsables de la contractilidad uterina y de las modificaciones cervicales, por lo que se requiere investigar el tipo de agente para dar un tratamiento adecuado.¹⁰

El diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino se establece considerando los siguientes criterios: dinámica uterina rítmica con una frecuencia de una cada 10 min, de 30 seg de duración palpatoria que se mantiene durante un lapso de 60 min, acompañada de borramiento de 50% y/o dilatación cervical ≤ 3 cm, y que curse entre las 22 y 36 semanas de gestación,⁹ se refuerza el diagnóstico con cervicométria mediante ecografía vaginal y el test de fibronectina fetal, ya que durante la implantación del saco la fibronectina aparece en las secreciones cervicovaginales, su presencia es frecuente hasta la semana 20, y en 10% hasta la semana 24; posterior a ello, su presencia puede indicar despegamiento de las membranas fetales desde la decidua, por lo que se sugiere en diferentes estudios como marcador bioquímico predictor del parto pretérmino. Cuando la fibronectina fetal es negativa y la longitud cervical > 30 mm¹¹ la paciente puede ser manejada en forma extra-hospitalaria y continuar el embarazo más allá de las 34 semanas en 83%,¹² caso contrario, la prueba positiva predice la posibilidad de nacimientos pretérmino con una sensibilidad de 61%. Se consideran los niveles de fibronectina > 50 ng/mL como los más adecuados en la predicción del parto pretérmino.¹³ Se establece una calificación con base en el índice tocolítico de Gruber Baumgarten, la cual permite fijar un pronóstico en la paciente, con una probabilidad de útero-inhibición a los siete días con terapia (Cuadro 1).

Hipótesis

El atosiban es eficaz en relación con la orciprenalina, inhibiendo la actividad uterina en las pacientes embarazadas

* Betametasona: 12 mg vía intramuscular cada 24 h hasta completar dos dosis o dexametasona 6 mg vía intramuscular cada 12 h hasta completar cuatro dosis.

**Cuadro 1.** Índice tocolítico de Gruber-Baumgarten.

Factor	0	1	2	3	4
Actividad uterina		Irregular		Regular	
Ruptura de membranas		Escasa o moderada		Alta o sospecha	
Hemorragia		1		Severa	
Dilatación cervical			2	3	4 o más
Puntaje	1	2	3	4	7
Probabilidad	100%	90%	84%	38%	11%
				7%	Ninguna

entre las 28 y 34 semanas de gestación en fase de latencia del trabajo de parto, con menos efectos colaterales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, clínico y comparativo. Para la realización del estudio se tomaron en cuenta los siguientes criterios (tanto para la realización del estudio como para descartarlo):

- **Criterios de inclusión.** Pacientes embarazadas de 28 a 34 semanas de gestación que refirieron actividad uterina, con modificaciones cervicales < 3 cm, con longitud cervical < 25 mm, membranas íntegras, fecha de última menstruación conocida y edad gestacional por ultrasonido acorde con la amenorrea.
- **Criterios de exclusión.** Pacientes con ruptura prematura de membranas, pacientes que no aceptaran el manejo médico, alérgicas al medicamento, con malformaciones del producto, oligohidramnios severo, óbito fetal, dilatación cervical > 3 cm, embarazos múltiples, pacientes con sangrado vaginal mayor, con antecedentes de cerclaje antes de la semana 20, enfermedad cardiaca materna, preeclampsia o eclampsia, diabetes descompensada y pacientes con placenta previa.

Se incluyeron a pacientes de Urgencias y de Consulta Externa que ingresaron a la Unidad Toco-quirúrgica del Hospital Juárez de México, entre febrero a julio 2010, con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino y con indicación de útero-inhibición. Se asignaron dos grupos: el grupo A se manejó con un inhibidor de los receptores de oxitocina, el atosigan; el grupo B se manejó con un beta agonista, la orciprenalina.

La dosis del atosiban fue de 6.75 mg en bolo, intravenosa en 1 min, seguido de 18 mg/h (300 µg/min) en infusión intravenosa por 3 h y, finalmente, 6 mg/h (100 µg/min) hasta por 45 h.¹⁴ La dosis total no debe exceder 330 mg y se debe continuar la infusión por lo menos 6 h después del cese de las contracciones uterinas hasta un máximo de 12 h. Se encontró

una incidencia alta de muertes fetales en pacientes que utilizaron atosiban en menos de 24 semanas de gestación, por lo que su uso en esta etapa queda restringido.¹⁵

En orciprenalina el esquema es el siguiente: dosis terapéutica inicial de 5 µg/min con incrementos cada 30 min de 5 µg/min hasta un máximo de 25 µg.¹⁶ Si se inhibe el trabajo de parto se debe mantener la misma dosis por 60 min, posteriormente, disminuir 2.5 µg/min cada 30 min hasta llegar a la mínima dosis efectiva. Se debe mantener esta dosis hasta por 12 h. Se debe suspender en caso de una frecuencia cardíaca materna mayor de 120 por minuto o una tensión arterial sistólica < 80-90 mmHg. Antes de administrar orciprenalina se debe colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo para prevenir hipotensión supina, control de líquidos no excediendo 1,500 a 2,000 mL en 24 h y monitoreo de constantes vitales cada 15 min.

Posterior a completar el esquema se evaluó el tiempo de acción para la inhibición de las contracciones uterinas, la capacidad para prolongar el embarazo y, por último, sus efectos adversos sobre la madre y feto o recién nacido.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 203 pacientes con diagnóstico de parto pretérmino, se incluyeron sólo 56 casos que cumplían con las características de inclusión, los 147 casos restantes fueron desechados por presentar uno o más de los criterios que demarcaban su exclusión del estudio. Se aleatorizaron al azar en dos grupos, correspondientes a 56 casos; el grupo A con 28 pacientes (tratadas con atosigan) y el grupo B con 28 pacientes (tratadas con orciprenalina). Prevalencia de edad: seis pacientes entre 15 a 20 años; 13 pacientes de 21 a 25 años; 24 pacientes de 26 y 30 años; diez pacientes de 31 a 35 años y tres pacientes con más de 36 años de edad (Figura 1). El promedio de edad del grupo A fue de 27.3 y en el grupo B fue de 26.4, sin presentar diferencias estadísticas ($p = 0.5537$).

El grupo de estudio correspondió a pacientes entre las 28 y 34 semanas de gestación (Figura 2). La mayor incidencia en edad gestacional fue de entre 29 y 30 SDG con

24 pacientes (41.37), seguidos del grupo de 28 y 29 SDG con dos pacientes (39.65%).

En el grupo A se encontraron dos pacientes con fibronectina positiva y tres pacientes para el grupo B, el resto dio valor negativo. Las variables como edad, número de gestas, edad gestacional, dilatación y longitud cervical no presentaron diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

En el estudio se midió el tiempo de respuesta de la útero-inhibición en ambos grupos, en los cuales, el grupo A (atosigan) se presentó en 26 pacientes (92.9%) en un periodo de cero a 30 min (Figura 3, Cuadro 2). Mientras

que en el grupo B, tratado con orciprenalina durante el mismo periodo (cero a 30 min) únicamente cinco pacientes (20%) presentaron una respuesta satisfactoria; no obstante, en el periodo de 30 min-3 h la respuesta útero-inhibitoria sumó a 15 pacientes más, alcanzando 66.7% de resultados favorables.

El riesgo de parto pretérmino entre los dos grupos es menor en el grupo de atosiban, debido a que presenta mejor respuesta útero-inhibitoria y con una mayor tasa de éxito ($p < 0.0001$).

En el análisis de regresión multivariado (Cuadros 3 y 4) las variables de fibronectina positiva o negativa, edad gestacional y número de gestas no representaron valor estadístico significativo en cuanto a los grupos de útero-inhibición, por lo que la efectividad del atosiban es independiente de las variables antes expuestas.

Dentro de los efectos adversos (Figura 4), en general, se encontró taquicardia, hipotensión, ansiedad, entre otros; sólo se encontró un valor estadístico significativo para efectos adversos como la taquicardia materna y palpitaciones ($p < 0.0001$).

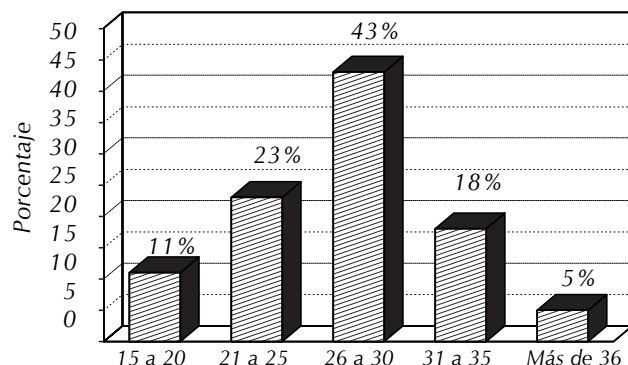


Figura 1. Grupo etario.

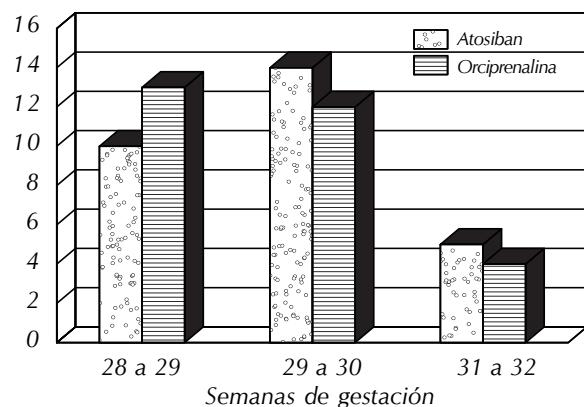


Figura 2. Incidencia en edad gestacional.

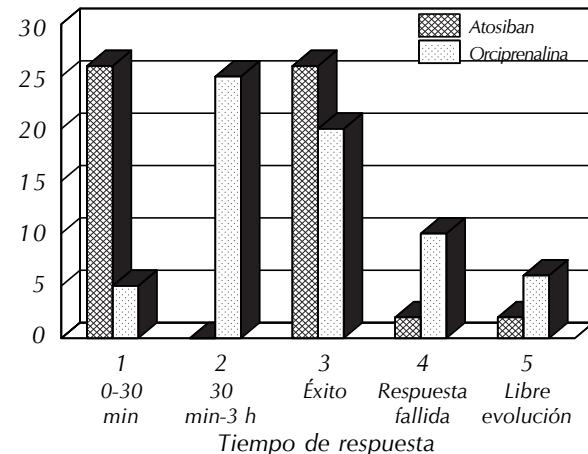


Figura 3. Tiempo de respuesta.

Cuadro 2.

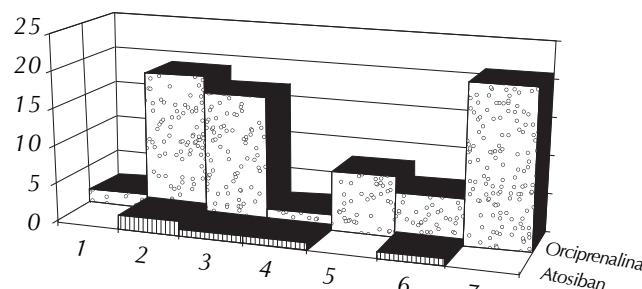
Respuesta (tiempo)	Atosiban	Orciprenalina	p
Cero a 30 min	26 (92.9%)	5 (20%)	< 0.0001
30 min hasta 3 h	0 (0%)	25 (63.30%)	< 0.0001
Éxito	26 (92.9%)	20 (66.70%)	0.0325
Respuesta fallida	2 (7.1%)	10 (33.30%)	0.0325
Libre evolución	2 (7.1%)	6 (30.30%)	0.0325

Cuadro 3. Análisis multivariado de efectividad por grupos.

Efectividad	Útero-inhibición de 0-30 min (n = 31)			Útero-inhibición de 30 min a 3 h (n = 15)		
	Atosiban (n = 26)	Orciprenalina (n = 5)	p	Atosiban (n = 0)	Orciprenalina (n = 15)	p
Prueba de fibronectina						
Positiva (+)	1 (3.8%)	0 (0%)	0.3436	0 (0%)	3 (20%)	-
Negativa (-)	25 (96.2%)	5 (100%)		0 (0%)	12 (80%)	-
Edad gestacional						
28-29 semanas	10 (38.5%)	3 (60%)	0.6911	0 (0%)	9 (60%)	-
29-30 semanas	13 (50%)	2 (40%)	0.9372	0 (0%)	4 (26.6%)	-
31-32 semanas	3 (11.5%)	0 (0%)	0.9766	0 (0%)	2 (13.4%)	-
Gestas (n)						
Primigesta	13 (50%)	3 (60%)	0.9372	0 (0%)	6 (40%)	-
Una o más gestas	13 (50%)	2 (40%)		0 (0%)	9 (60%)	-

Cuadro 4. Análisis multivariado de efectividad global.

Efectividad	Útero-inhibición éxito (n = 46)		p
	Atosiban (n = 26)	Orciprenalina (n = 20)	
Prueba de fibronectina			
Positiva (+)	1 (3.8%)	3 (15%)	0.4181
Negativa (-)	25 (96.2%)	17 (85%)	
Edad gestacional			
28-29 semanas	10 (38.5%)	12 (60%)	0.2504
29-30 semanas	13 (50%)	6 (30%)	0.2875
31-32 semanas	3 (11.5%)	2 (10%)	0.752
Gestas (n)			
Primigesta	13 (50%)	9 (45%)	0.9690
Una o más gestas	13 (50%)	11 (55%)	



- | | |
|---|---|
| 1. Hipotensión | 4. Disnea |
| 2. Taquicardia materna
> 100 latidos/min | 5. Náuseas y vómito |
| 3. Palpitaciones | 6. Ansiedad |
| | 7. Taquicardia fetal
> 160 latidos/min |

Figura 4. Efectos adversos.

CONCLUSIONES

El análisis de la eficacia indica que el atosiban es superior a la orciprenalina en la útero-inhibición de las pacientes con parto pretérmino, respuesta observada en los primeros minutos de iniciar el tratamiento. El máximo efecto de las pacientes se presentó dentro de los primeros 30 min de la infusión y posterior a este lapso no se observó mayor eficacia. La orciprenalina, al contrario, presenta mayor efectividad a mayor tiempo sin llegar a la eficacia observada en el grupo de atosiban.

El atosiban, como lo demostró el estudio y como lo reporta la literatura, representa una menor incidencia de complicaciones cardiovasculares en comparación con la orciprenalina, dado que esta última produce

un mayor índice de efectos adversos que conllevan a la falla del tratamiento y a su rechazo por parte de las pacientes; sin embargo, para el caso del atosiban, aún no hay estudios que demuestren su utilidad en el tratamiento por más de 48 h, y su beneficio cuando se administra por más de tres a cuatro ciclos.¹⁷ El médico debe establecer su juicio clínico basado en riesgo/beneficio, costos, disponibilidad, entre otros factores, que le permitan determinar el útero-inhibidor más adecuado para cada paciente. Sin embargo, se propone realizar seguimiento a la paciente para conocer a detalle la prolongación de la gestación en relación con las semanas de gestación e incrementar el número de pacientes en la muestra para que el resultado tenga una significancia estadística en la toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. Cabero Roura L. Parto prematuro. 1a. Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2004, p. 145-79.
2. Goldenberg RL, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
3. Husslein P, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinatal Med* 2007; 35: 305-13.
4. Nin: Consensus Development conference statement. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. August 2000.
5. Ballard PL. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 254-64.
6. Torsten M, et al. Barusiban, A new high potent and long-acting oxytocin antagonist: pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison with atosiban in a cynomolgus monkey model of preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4): 2275-91.
7. De la Fuente P, De la Fuente L. Encuestas SEGO. Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en los hospitales españoles. *Prog Obstets Ginecol* 2008; 51: 28-37.
8. Ortiz RME, et al. Uteroinhibidores actuales para el manejo de parto pretérmino. *An Med (Mex)* 2010; 55(2): 85-91.
9. Laterra, et al. Guía de Prácticas Clínicas. Amenaza de Parto Prematuro. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sarda* 2003; 22 (1).
10. Sanchez, et al. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 484-90.
11. Schmitt T. Selective use of fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 138-43.
12. Paeceman AM. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 13-8.
13. Masatoshi Sakai. The preterm labor index and fetal fibronectin for prediction of preterm delivery with intact membranes. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2003; 101: 123-8.
14. Swart, et al. Visual Compatibility of atosiban acetate with four drugs. *Am J Health-syst Phar* 2005; 62: 2459-63.
15. Romero, Roberto, Sibai, et al. An oxytocin receptor antagonist atosiban in the treatment of preterm labor: a randomized double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1173-83.
16. Moutquin JM, et al. Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and beta-adrenergic agonist in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 182: 1191-9.
17. Magdaleno F, Sancha M, López S, González A. Tratamiento tocolítico mas allá de las 48 horas en la amenaza de parto pretérmino. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2011; 1: 3-24.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Jiménez-Huerta
Servicio de Ginecología y Laparoscopia
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, México D.F.
Tel.: 5752-3016
Correo electrónico: jujihu@hotmail.com