



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

**CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE
PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN) PARA EL USO
DE ATOSIBAN EN PARTO PRETÉRMINO. BOGOTÁ- 2019**

**CONSENSUS OF THE COLOMBIAN FEDERATION OF ASSOCIATIONS OF
PERINATOLOGY AND MATERNAL FETAL MEDICINE (FECOPEN) FOR THE
USE OF ATOSIBAN IN PRETERM DELIVERY. BOGOTÁ- 2019**

Saulo Molina Giraldo, M.D., MSc., PhD(e)¹, Jesús Andrés Benavides Serralde, M.D., PhD (c)², Arturo Cardona Ospina, M.D.³, Dahiana Gallo, M.D., PhD⁴, Darío Santacruz M.D.⁵, Jorge Enrique Orjuela, M.D.⁶, Miguel Parra Saavedra, M.D. PhD.⁷, Carlos Riaño, M.D.⁸, Cristian Hincapié Porras, M.D.⁹, Juan Pablo Benavides, M.D.¹⁰, Carlos Echeverry M.D., MSC, FACOG¹¹, Marcela Buitrago Leal, M.D.¹²

**Integrantes del Consenso Nacional de la Federación Colombiana de Asociaciones
de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN**

¹ Past Presidente Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN; Vicepresidente Asociación Bogotá de Perinatología y Asociación Bogotá de Obstetricia y Ginecología, Comité Materno Perinatal Federación Latinoamericana de Obstetricia y ginecología, Vocal Sociedad Iberoamericana de Diagnóstico y terapia prenatal – SIDTP, Investigador Senior de Colciencias, Director programa de especialización Medicina Materno fetal hospital de San José- FUCS Jefe Unidad Materno Fetal de la clínica de la mujer y de la Unidad Materno Fetal de la clínica Materno Infantil Colsubsido, Bogotá, Colombia.

² Especialista en Medicina Materno Fetal Instituto Nacional de Perinatología – INPER, Doctorado en Ginecología y Obstetricia en la Universidad de Barcelona – Hospital Clínic, en el Departamento de Medicina Materno Fetal. Past -Presidente de la Asociación de Medicina Perinatal de Risaralda (AMPER; Director comité de Morbilidad Perinatal de la Federación Colombiana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG). Pereira, Risaralda.

³ Médico y Cirujano Universidad Libre de Cali. Ginecobstetra Universidad de Antioquia. Fetólogo FETUS Brasil. Consultor en medicina materno fetal y morbimortalidad materna y perinatal de FECOLSOG-FECOPEN - OPS-FIGO-FLASOG. Coordinador de la Unidad Materno Fetal de la Clínica del Prado, Presidente Asociación Antioqueña de Medicina Materno Fetal. Medellín Colombia

⁴ Ginecólogo y Obstetra Universidad Libre de Cali, Diploma Medicina fetal Fetal Medicine Foundation Londres, Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública de la Universidad de Granada España. Diplomado en Docencia Universitaria de la Universidad de Caldas. Especialista en Medicina Materno-Fetal en la Unidad de Diagnóstico prenatal y Unidad de Alto Riesgo Obstétrico en el Centro Médico Imbanaco de Cali, Docente del post-grado de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Libre y Universidad del Valle de Cali. Secretaria de FECOPEN, Investigador Junior y revisor académico de Colciencias.

⁵ Ginecólogo y Obstetra Universidad Libre Seccional Cali, Medicina Materno Fetal Toledo Hospital, Universidad de Toledo Ohio USA, Docente programa de Postgrado en GO, Universidad Libre de Cali, Docente pregrado Universidad Javeriana Cali, Presidente FECOPEN

⁶ Ginecólogo y Obstetra Universidad del Rosario, Especialista en Medicina Materno Fetal Universidad de Heidelberg. Director especialización Ginecobstetrica Fundación Universitaria Sanitas, Comité Materno Perinatal ASBOG.

⁷ Ginecólogo y Obstetra universidad industrial de Santander UIS. Becario de reproducción asistida y laparoscopia instituto de reproducción humana PROCREAR. Especialista en docencia universitaria Universidad Industrial de Santander. Medicina materno fetal Hospital Clínic Barcelona. Diplomatura en metodología y estadística en ciencias de la salud universidad autónoma de Barcelona. Doctorado en medicina por la universidad de Barcelona. Jefe unidad de medicina y cirugía fetal CEDIFETAL, Representante ANMFA.

⁸ Médico Cirujano, U. del Rosario. Homologación al Título Español de Licenciado en Medicina y Cirugía, Ministerio de Educación y Ciencia, Madrid, España, Especialista en Ginecología, Hospital Infantil Lorencita Villegas de santos, U. del Rosario, Instructor Asistente Ad Honorem en la Cátedra de Ginecología y Obstetricia, Hospital Infantil Lorencita Villegas, U. del Rosario, Diplomado en Ecografía Obstétrica y Ginecológica, U. de Rosario, Especialista en Medicina Materno Fetal, U. del Rosario, Jefe Unidad de Medicina Materno Fetal, Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV), Bucaramanga, Jefe Unidad de Medicina Materno Fetal, Hospital Internacional de Colombia (HIC), Bucaramanga, Instructor cursos nacionales de nivelación en Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología, FECOPEN, Asociación Santandereana de Medicina Materno Fetal (ASMMAF), vocal, Grupo de investigación Colciencias: Diagnóstico prenatal y terapia Fetal (2004-2006), Grupo de investigación Biomedica traslacional, Fundación Cardiovascular de Colombia, Fundación Universitaria FCV, Fundación Cardiovascular de Colombia Zona Franca SAS.

⁹ Ginecólogo y Obstetra Universidad del Cauca, Fellow Medicina Materno Fetal Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS –Hospital de San José

¹⁰ Ginecología y Obstetricia. Universidad Del Valle, Medicina Materno Fetal. Hospital de Vall d'hebron. Barcelona España, Unidad de Medicina Materno Fetal y Alta complejidad Obstetrica. Fundación Valle del Lili. PERIVAL Sociedad de Medicina perinatal Del Valle del Cauca

¹¹ Ginecólogo y obstetra, Universidad de Caldas, Especialista en Medicina Materno Fetal Medical Collegue OHIO, Epidemiólogo Clínico Universidad CES, Miembro Asociación de Medicina Perinatal del Risaralda

¹² Especialista en Medicina Materno Fetal, Epidemiología Clínica con el convenio CES – Universidad del Rosario. Unidad Materno fetal Clínica de la Mujer y la Clínica de Country en Bogotá, Presidente de la Asociación Bogotá de Perinatología, Comité Materno Perinatal ASBOG, Comité académico FECOPEN. Bogotá, Colombia.



Resumen

Introducción

El parto pretérmino definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es un importante problema de salud pública. La incidencia mundial oscila entre un 5 y un 18%. En Colombia, se reporta una tasa del 11.4%. Es responsable de la tercera parte de las muertes neonatales en el mundo, de la mitad de las lesiones neurológicas a largo plazo de la infancia, y de numerosas morbilidades cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional de nacimiento. El objetivo de este consenso es revisar la literatura más reciente, los estudios más impactantes y metaanálisis en términos de eficacia y seguridad del Atosiban el tratamiento del parto pretérmino, de acuerdo con sus indicaciones, teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos, así como la dosis óptima, los efectos secundarios y contraindicaciones.

Materiales y métodos

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar un consenso no formal de expertos basados en una revisión de la literatura y la elaboración de un cuestionario para identificar la información más relevante con respecto al uso de Atosiban y el parto pretérmino.

Resultados

Se elaboró un cuestionario de 27 preguntas. Se logró consenso en el 100% de las mismas. Se presenta la discusión respectiva.

Conclusión

Los antagonistas selectivos del receptor de oxitocina-vasopresina (Atosiban) son herramientas farmacológicas que deben formar parte del arsenal terapéutico en las condiciones descritas con el fin de lograr los beneficios de la maduración pulmonar.

Palabras Clave: Atosiban, prevención y/o tratamiento, parto pretérmino



Abstract

Introduction

Preterm delivery defined as birth before week 37 of pregnancy is a major public health problem. The world incidence ranges between 5 and 18%. In Colombia, a rate of 11.4% is reported. It is responsible for a third of the neonatal deaths in the world, half of the long-term neurological injuries of childhood, and of the numerous morbidities of which is inversely proportional to the gestational age of birth. The aim of the present is the most recent literature, the most striking studies and the meta-analysis in terms of the efficacy and safety of Atosiban the treatment of preterm delivery, according to its indications, taking into account the different clinical cases, as well as Optima dose, side effects and contraindications.

Materials and methods

FECOPEN convened a meeting of national experts, with the purpose of making a non-formal consensus of experts based on a review of the literature and the preparation of a questionnaire to identify the most relevant information regarding the use of the Atosiban and the preterm delivery.

Results

A questionnaire of 27 questions was elaborated. Consensus was reached in all of them. The respective discussion is presented.

Conclusion

Selective oxytocin-vasopressin receptor antagonists (Atosiban) are pharmacological tools that should be part of the therapeutic armamentarium in the conditions described in order to achieve the benefits of lung maturation.

Key words: Atosiban, prevention and / or treatment, preterm delivery



Introducción

El parto pretérmino definido como el nacimiento antes de la semana 37 de gestación, es un importante problema de salud pública que comúnmente afecta al embarazo(1,2); tiene una incidencia mundial que oscila entre un 5 y un 18%. (3) En Colombia, se reporta una tasa del 11.4%, lo que representa un poco más de 100.000 recién nacidos prematuros cada año en nuestro país. Es responsable de la tercera parte de las muertes neonatales en el mundo(2), de la mitad de las lesiones neurológicas a largo plazo de la infancia, y de numerosas morbilidades cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional de nacimiento, tales como el Síndrome de Dificultad Respiratoria del neonato (SDR), la Displasia Broncopulmonar (DBP), la sepsis neonatal, la Hemorragia Intraventricular, la Enterocolitis Necrotizante (ECN), la pérdida de la audición y la retinopatía.(2) Adicionalmente, el parto pretérmino puede generar secuelas a largo plazo las cuales incluyen asma, parálisis cerebral y discapacidad del desarrollo psicomotor entre otras, lo cual genera nuevos problemas sociales y económicos.

El objetivo de este consenso, desarrollado por la FECOPEN, es revisar la literatura más reciente, los estudios más impactantes y metaanálisis en términos de eficacia y seguridad del Atosiban el tratamiento del parto pretérmino, de acuerdo con sus indicaciones, teniendo en cuenta los diferentes escenarios clínicos, así como la dosis óptima, los efectos secundarios y contraindicaciones.

Materiales y Métodos

FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales con el propósito de realizar un consenso para identificar la información más relevante con respecto al uso del Atosiban en el parto pre-término. Se realizó una reunión de expertos nacionales afiliados a la Federación Colombiana de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN. Todos los participantes son especialistas en Medicina Materno Fetal, 3 son epidemiólogos, 1 tiene maestría en Investigación, 2 tienen doctorado en Gineco-obstetricia, 1 Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública y 1 en Medicina Materno Fetal, 1 candidato a Doctorado en Ciencias de la Salud, 1 Diplomado en Docencia.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Para la revisión de la literatura se incluyeron las siguientes bases de datos:

- a) bases de datos bibliográficas computarizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library)
- b) artículos de revisión y meta-análisis
- c) artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias;
- d) publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas como originales (Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, etc.)
- e) resúmenes de congresos
- f) tesis doctorales (registro de publicaciones de facultades)
- g) libros de texto sobre el tema
- h) contactos personales con expertos, sociedades científicas, grupos de trabajo, etc.
- i) agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc.)
- j) registros de ensayos clínicos (Ministerio de Salud, Colaboración Cochrane, registros monográficos, entre otros)
- k) Búsquedas manuales a partir de las citas bibliográficas de los artículos originales para lo que se elaboró un cuestionario compuesto por 27 preguntas (ver anexo), las cuales fueron diseñadas teniendo en cuenta los temas más relevantes que incluyeran el uso de Atosiban. Se realizó una primera reunión en la que se incluyeron 12 expertos de los cuales tres actuaron en calidad de facilitadores y moderadores del debate. Se diseñaron 27 preguntas que fueron enviadas a 9 especialistas los cuales respondieron el mismo teniendo la evidencia científica más adecuada y disponible en el momento de la respuesta y la experiencia propia de cada uno. Se realizó una tabulación de las respuestas. De acuerdo con lo universalmente aceptado, se definió consenso cuando hubo acuerdo en el 80% o



más de los participantes, esto es 7 de 9. En caso de no haber sido logrado en primera instancia, se realizó una discusión argumentada justificando las respuestas hasta lograr consenso. Los resultados del consenso no formal y las conclusiones de los artículos seleccionados se discutieron en una sesión del consenso no formal de expertos realizado en Bogotá, Julio de 2017. Se incluyeron referencias bibliográficas correspondientes a los últimos 10 años de publicación. La elaboración del manuscrito fue hecha por los tres relatores del consenso.

RESULTADOS

1. ¿Cómo se define el parto pretérmino? (Incluir definición conceptual y operativa)

Definición conceptual: De acuerdo a la OMS en 1972 es el parto que ocurre desde las 20 semanas hasta las 36 6/7 semanas, o antes de 259 días de gestación.(3,4)

Definición operativa: El parto prematuro se refiere a un nacimiento que se produce antes de las 37 semanas de gestación. Puede o no estar precedido por un trabajo de parto. El límite inferior de edad gestacional del nacimiento prematuro es de 20 + 0 semanas de gestación.(5) Cabe anotar que con el advenimiento de los cálculos automatizados mediante calculadoras destinadas para tal fin, basados en parámetros ultrasonográficos, esta fecha debe ser corregida por ecografía del primer trimestre ,siempre que sea posible para obtener una mejor estimación de la edad gestacional.(6,7)

2. ¿Cómo se clasifica el parto pretérmino? (hacer referencia a la variabilidad en el límite de viabilidad que hay en nuestro país de acuerdo al sitio donde se ejerce la profesión)

El parto prematuro se clasifica de acuerdo con su forma de presentación en:

Espontáneo: El trabajo de parto prematuro (40-45%)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

El que sucede después de una ruptura de membranas antes del término (25-30%)
partos prematuros indicados medicamente (30-35%) principalmente por pre-
eclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

De acuerdo con la edad gestacional en:

Prematuridad extrema: menor de 28 semanas (5%)

Severa: entre las 28 -31 semanas (15%)

Moderada: entre 32-33 semanas (20%) y

Cercana al término: entre 34 -36 semanas (60-70%).(8)

Para la OMS y de acuerdo a las semanas de gestación en las cuales ocurre el
nacimiento tendríamos:

Extremadamente pretérmino (<28 semanas)

Muy pretérmino (28-<32 semanas)

Pretérmino moderado o pretérmino tardío (32-<37.0 semanas). En este grupo se
ha sugerido un subgrupo denominado pretérminos tardíos que comprendería los
nacimientos entre las 34 semanas y < 37.0 semanas.(9)

Según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se divide en:

Pretérmino si es < 37 semanas

Pretérmino tardío entre 34 a 36 semanas

Pretérmino temprano si es < 34 semanas. (9)

Extremadamente pretérmino (<28 semanas)

Muy pretérmino (28-<32 semanas). (10,11)

3. ¿Cuál es el impacto en la salud pública mundial, nacional e individual del parto
pretérmino? (excluir impacto económico)

La prematurez es la causa principal de morbilidad y mortalidad perinatal en recién
nacidos sin malformaciones congénitas. La sobrevida neonatal y los resultados



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

perinatales adversos se relacionan directamente con la madurez del neonato y aumenta progresivamente con la edad gestacional. Cada día impacta críticamente sobre la madurez, aún en semanas de gestación en donde la sobrevivida podría estar asegurada. Además se ha demostrado que tiene una asociación significativa con resultados pobres en salud pública y consecuencias directas maternas a largo plazo. Se estima que en el mundo nacen anualmente 13 millones de bebés pretérmino.(11–13)

Se considera que para el año 2015 ocurrieron alrededor de 15 millones de nacimientos prematuros en el mundo y para ese año la prematurez y sus complicaciones ocuparon la primera causa de muerte en niños menores de 5 años siendo responsable de alrededor de un millón de muertes/año.

Tres cuartas partes de estas muertes se consideraron prevenibles con medidas de salud pública fácilmente implementables. Las tasas de prematurez a nivel mundial oscilan entre un 5 a un 18% con una tendencia sostenida hacia el aumento en todos los países. Las tasas más altas se encuentran en países de África y Asia meridional mientras las bajas se encuentran en países europeos.

Uno de cada 10 nacimientos en el mundo ocurre en forma prematura causando una alta mortalidad y en los sobrevivientes altas tasas de discapacidad auditiva, visual y en términos de aprendizaje

En el año 2005 ocurrieron 900.000 nacimientos prematuros en América Latina y el Caribe la cual presenta tasas intermedias de prematurez (8-12%). Colombia presenta para ese año una tasa de prematurez del 8.8% 1 la cual es coincidente con la de la mayoría de países de ingreso medio.

Hay variaciones regionales significativas, y se considera que los países en desarrollo contribuyen al 90% de todos estos nacimientos.(14)

Múltiples artículos reportan impactos diversos sobre la salud pública. (15,16) La tasa de parto pretérmino (PP) se estima se encuentra entre un 10 -12% y para nuestra región (América Latina) el rango va desde un 5.8 % hasta 18%. (9) Para Colombia la tasa parto pre término de acuerdo al Departamento Administrativo Nacional de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Estadísticas (DANE) es de alrededor del 9%. El impacto del PP es que se considera como un predictor potente de mortalidad infantil y de morbilidad para el infante y para el adulto. Además se ha demostrado que tiene una asociación significativa con resultados pobres en salud pública. Entre estos resultados se puede incluir parálisis cerebral, alteraciones visuales y auditivas, desarrollo neuro-cognitivo pobre, patologías metabólicas, patologías respiratorias, y dificultades para el aprendizaje.(16–18)

Se considera que los resultados adversos tienen una asociación o correlación inversamente proporcional a la edad gestacional, considerando por ende que a una menor edad gestacional al momento del nacimiento, se tendrá un mayor riesgo para problemas o discapacidades a largo plazo. Adicionalmente la tasa de sobrevida de los pretérminos de menos de 28 semanas ha aumentado a través del tiempo conforme se han dado nuevos avances tecnológicos para el diagnóstico prenatal y la atención posnatal. Desafortunadamente, aproximadamente el 25% de los sobrevivientes de < 28 semanas presentan discapacidades, incluyendo tasas mayores de problemas del comportamiento, y continuas readmisiones a centros hospitalarios. (19,20). A pesar de que las tasas de sobrevida han mejorado significativamente en años recientes, el riesgo de desarrollar un amplio rango de complicaciones en la etapa neonatal y en los años subsecuentes es muy alto, incluso para los pretérminos tardíos. Cuando se comparan las tasas de complicaciones entre los pretérminos tardíos con respecto a los bebés a término, se observa un incremento en la morbilidad incluyendo tasas más altas de distres respiratorio, ictericia, convulsiones, apnea, problemas en la alimentación, y leucomalacia periventricular.

Estadísticamente estudios a largo plazo muestran que la prematuridad podría disminuir las posibilidades de alcanzar una educación universitaria con un empleo bien remunerado y por otro lado aumenta las probabilidades de tener una enfermedad crónica o limitación que lleve a necesitar una asistencia económica del estado o una pensión por enfermedad.(21,22)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Como dijimos previamente, existen consecuencias maternas a largo plazo del nacimiento pretérmino, las mujeres que dan a luz prematuros tienen un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y mortalidad años después del parto. En una revisión sistemática de 2015 y un metanálisis de 10 estudios de cohortes, (22) las mujeres que tuvieron un parto prematuro espontáneo tuvieron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con las mujeres que dieron a luz a término y fueron seguidas durante 12 a 35 años después del parto encontrando:

Cardiopatía isquémica fatal y no fatal (HR 1.38, IC 95% 1.22-1.57)

Accidente cerebrovascular fatal y no fatal (HR 1.71, IC 95% 1.53-1.91)

Enfermedad cardiovascular global fatal y no fatal (HR 2.01, IC 95%: 1.52-2.65)

La prematurez, entonces, contribuye significativamente a la incidencia de mortalidad perinatal y discapacidad a largo plazo. (23)

4. ¿Cuál es el impacto económico del parto pretérmino en el gasto en salud a nivel mundial y nacional?

En Estados Unidos el cuidado intensivo neonatal totaliza más de 5 billones de dólares cada año, estimándose en 10.000 dólares los costos semanales por cada bebé. A largo plazo, el costo del tratamiento de un bebé gravemente discapacitado puede exceder de 100.000 dólares y debe sumarse a los costos de la atención residencial de por vida, los cuales alcanzan 450.000 dólares.(24)

La estimación económica de las implicaciones del PP se han determinado en países como estados Unidos, donde para el año 2005 los costos secundarios a gastos médicos, hospitalarios, educativos y por pérdida de la productividad asociada al parto prematuro, fueron superiores a 26 mil millones de dólares (march of dimes). Para este mismo año, los promedios de los costos médicos del primer año de atención hospitalaria y ambulatoria, eran cerca de 10 veces mayor para prematuros (US\$32.325) que para neonato a término (US\$ 3.325). La estancia media fue 9 veces más larga para un neonato prematuro (13 días), que uno a término (1,5 días).(2)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

De acuerdo con Phibbs CS y colaboradores en un estudio publicado en 2006 una
aumento de una semana de gestación por debajo de las 33 semanas disminuye los
costos de atención entre \$15,972 a \$31,959 dólares por paciente.(25,26)

El aspecto económico en estas circunstancias es tan importante que las tasas de
supervivencia de los prematuros extremos (menos de 28 semanas de EG) varían
dependiendo de la clasificación económica del país a evaluar y dentro de estos
también varía según el estrato socioeconómico en el cual ocurra (A menor ingreso
peor desenlace)

País de bajo Ingreso:	50% de Sobrevida
País de Ingreso Alto:	90-100% de sobrevida
País de Ingreso Medio:	Mayor tasa de discapacidad (uso inadecuado de tecnología)

Los costos asociados a la prematuridad en el año 2007 en USA ascendieron a U\$
26.2 Billones/año discriminados así:

U\$ 16,9 Billones:	Cuidado médico del bebe
U\$ 1,9 Billones:	Costo del trabajo de parto y parto
U\$ 6,1 Billones:	Intervención temprana
U\$ 1,1 Billones:	Servicios de educación especial
U\$ 5,7 Billones:	Perdida de capacidad laboral

Un tercio de todos los recién nacidos prematuros requerirá algún tipo de educación
especial hasta los 18 años a un costo de USD\$ 2.200/año.(10,13)

La carga económica del nacimiento pretérmino generalmente comprende el costo
del cuidado intensivo neonatal inmediato seguido por los costos a largo plazo
durante el desarrollo posterior del niño.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

En Colombia no hay suficiente información del impacto económico del parto pretérmino.

5. ¿Cuáles son los criterios que definen un trabajo de parto pretérmino?

Los criterios para el diagnóstico de parto prematuro carecen de precisión porque al tratarse de una entidad sindrómica, la etiología subyacente es muy amplia, y la secuencia de eventos que preceden al PP no se conocen por completo. Síntomas como contracciones uterinas dolorosas, sensación de presión pélvica, aumento del flujo vaginal y dolor lumbar se han asociado con el parto prematuro. Sin embargo, estos síntomas también pueden ser comunes en mujeres con embarazos normales, lo que hace que el diagnóstico de TPP sea aún más desafiante. Estos desafíos a menudo resultan en sobre diagnóstico en hasta 40% de las mujeres que presentan síntomas de parto prematuro. En un estudio prospectivo y observacional llevado a cabo en Texas, USA, Chao y colaboradores (27) compararon los resultados perinatales en pacientes entre 24-37 semanas con síntomas atribuibles a TPP, considerándose como: a. falso TPP a aquellas pacientes que tuvieron una dilatación < 2 cm a quienes se dio de alta y se brindó seguimiento ambulatorio, y, b. como pacientes con TPP a aquellas con una dilatación ≥ 2 cm quienes fueron internadas para manejo intrahospitalario. Aquellas pacientes que fueron enviadas a casa con un diagnóstico de falso TPP, no tuvieron un riesgo mayor de PP temprano (< 34 semanas), o de mortalidad neonatal; sin embargo, se observó un mayor riesgo de nacimientos prematuros tardíos. Cuando se evaluó el intervalo de tiempo desde el momento del alta hasta el parto fue superior a 21 días en el 89% de los casos. Otro estudio conducido por Bouyer y colaboradores (28) concluyó que en aproximadamente el 25% de los casos de PP, las pacientes presentaron al menos 1 de los siguientes 3 hallazgos: contracciones uterinas dolorosas, longitud cervical < 1 cm, y dilatación del OCI de al menos 1 cm. En base a lo anterior, consideró que no existen un o unos parámetros que logren identificar a la población de pacientes con TPP. Sin embargo, la propuesta de Bouyer y colaboradores desde 1986 pareciera mantenerse vigente y por ende la sugeriría como los criterios a tener en cuenta para el diagnóstico de PP.(28)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Otros criterios planteados en la literatura consisten en: Actividad uterina regular (2 o más contracciones uterinas en 10 minutos) asociada al menos a uno de los siguientes elementos : Cambios cervicales progresivos, Dilatación cervical mayor de 2 cm, Acortamiento mayor al 80%, RPM. (26,29)

Hay Como en toda entidad obstétrica siempre debe valorarse con precisión la edad gestacional, presencia de contracciones uterinas, estado de las membranas y valoración del cuello del útero. (30)

6. ¿Cuáles métodos y herramientas son útiles en el diagnóstico del trabajo de parto pretérmino?

Como en cualquier entidad médica es necesario realizar una historia clínica completa enfatizando en antecedentes relevantes a la prematuridad. El examen físico en busca de características de la gestación, altura uterina y demás componentes de la valoración integral. Posteriormente se procederá a definir los criterios diagnósticos y se establecerá la necesidad de estudios complementarios. Se debe realizar examen ginecológico con valoración cervical describiendo las características usuales.

La Evaluación clínica de la actividad uterina (palpación uterina por personal médico) es fundamental y no solo depender de la cardiotocografía para determinar la presencia de esta, además se debe llevar a cabo evaluación digital del cérvix, para definir el borramiento y la dilatación. Se debe realizar siempre cervicometría, como la herramienta más precisa para evaluar cambios cervicales en nuestro medio. Aunque los resultados de los estudios observacionales han sugerido que la fibronectina fetal o la longitud cervical pueden ayudar a los proveedores de atención médica a reducir el uso de recursos innecesarios(31) estos hallazgos no han sido confirmados por ensayos aleatorios. (32)

En resumen:

Historia Clínica

Cambios cervicales: evaluación del tacto vaginal



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

Evaluación ultrasonográfica del cuello uterino: cervicometría. (33)

Documentar presencia de contracciones uterinas: detectables con tocodinometría y al examen físico

Medición de Fibronectina fetal de estar disponible. (34)

Elastografía (35)

funneling, porcentaje de funneling, longitud funcional, Índice de consistencia cervical. (29,36)

7. ¿Cuál son los objetivos reales de la tocólisis?

Dada la limitada capacidad de la terapia tocolítica para retrasar el parto durante un período prolongado de tiempo, los objetivos principales del tratamiento del parto prematuro agudo son: (37)

- a. Retrasar el parto al menos 48 horas cuando sea seguro hacerlo para que los corticosteroides prenatales (primarios o de rescate) administrados a la madre tengan tiempo para alcanzar sus efectos fetales / neonatales máximos. La administración previa de betametasona reduce el riesgo de muerte neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros.(38)
- b. Neuroprotección con sulfato de magnesio en embarazos menores de 32 semanas.(39)
- c. Proporcionar tiempo para el transporte seguro de la madre, si está indicado, a un centro que tenga un nivel apropiado de atención al prematuro.(40)
- d. Prolongar el embarazo cuando sea seguro hacerlo y cuando existan afecciones autolimitadas subyacentes que pueden causar parto, como la pielonefritis o cirugía abdominal, y es poco probable que causen un parto prematuro recurrente.

En resumen: la meta no es prevenir el PP, sino retrasarlo. Por ende podríamos considerar son 3 los objetivos reales. (41)

- Reducir la morbi-mortalidad perinatal.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Brindar el tiempo necesario para la acción de los inductores de madurez pulmonar fetal.
- Conseguir el tiempo requerido para alcanzar el traslado hasta un centro con la capacidad para manejo y atención del trabajo de parto pretérmino y del neonato.

8 ¿Cuáles condiciones considera usted que debería tener un tocolítico ideal?

Efectividad seguridad y bajo costo.(42)

- a. Que el medicamento usado pueda conseguir un efecto tocolítico en más del 50% de los casos. Reducir o suprimir las contracciones uterinas de manera rápida y efectiva.
- b. Que pueda brindar tocólisis al menos por un mínimo de 72 horas.
- c. Tener el mínimo de efectos adversos sobre la madre y el feto. Causar menor cantidad de efectos secundarios. Tener menor interacción con otros medicamentos. Menos toxicidad y efectos fetales.
- d. No incrementar la morbi-mortalidad materna/perinatal. Mejorar los desenlaces perinatales. (8)
- e. Fácil acceso y colocación: alcance en todos los niveles de atención. Bajo costo.

9 ¿Cuál es la efectividad de los tocolíticos más comúnmente utilizados en la práctica clínica?

AINES y Bloqueadores de los canales de calcio (nifedipina).(42)

De una revisión 3263 títulos inicialmente identificados, 95 ensayos controlados aleatorizados de terapia tocolítica fueron revisados. Comparado con placebo, la probabilidad de que se retrasara el parto en 48 horas fue máxima con inhibidores de la prostaglandina (odds ratio: 5,39; intervalo de confianza del 95%: 2,14 a 12.34), seguido de sulfato de magnesio (OR: 2.76 IC 95%: 1.58 a 4.94), bloqueadores de los canales de calcio (OR: 2.71, IC 95%: 1.17 a 5.91), beta miméticos (OR: 2.41, IC



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

95%: 1.27 a 4.55) y el bloqueador del receptor de oxitocina Atosiban (OR: 2.02, IC 95% 1.10 a 3.80). Ningún tocolítico fué significativamente superior al placebo en la reducción neonatal síndrome de dificultad respiratoria. En comparación con el placebo, los efectos secundarios que requirieron un cambio de medicamento fue significativamente mayor para beta miméticos (22.68, 7.51 a 73.67), sulfato de magnesio (8.15, 2.47 a 27.70), y bloqueadores de los canales de calcio (3.80, 1.02 a 16.92). Los Inhibidores de la prostaglandina y los bloqueadores de los canales de calcio fueron los tocolíticos con las mejores probabilidad de retrasar el parto 48 horas, disminuir el síndrome de dificultad respiratoria, la mortalidad neonatal y efectos secundarios maternos.(42)

La administración de fármacos tocolíticos puede reducir la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas. En mujeres con trabajo de parto prematuro agudo, un metanálisis de 2009 de ensayos aleatorios encontró que estos fármacos fueron más efectivos que el placebo / control para retrasar el parto durante 48 horas (75 a 93 % vs 53 % para placebo / control) y durante siete días (61 a 78 % versus 39 % para placebo / control), pero no para retrasar el parto a 37 semanas.(43)

La **indometacina**, un inhibidor no específico de la COX, es el tocolítico más utilizado de esta clase. En una revisión sistemática de 2015 de dos ensayos aleatorios que compararon indometacina con placebo para el tratamiento del parto prematuro, el uso de indometacina redujo el riesgo de parto dentro de las 48 horas del inicio del tratamiento en ambos ensayos, pero el intervalo de confianza fue amplio (RR 0,20; IC del 95%: 0,03 a 1,28; dos ensayos, n = 70). (44)

No hubo un aumento claro en ningún resultado neonatal adverso. En los ensayos comparativos, la indometacina redujo el riesgo de nacimiento dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento en comparación con cualquier agonista beta (RR 0,27; IC del 95%: 0,08 a 0,96; dos ensayos, n = 100) y pareció ser tan eficaz como la nifedipina (RR 1,08; IC del 95%: 0,58-2,01; dos ensayos, n = 230).

La mayoría de los ensayos de **bloqueadores de los canales de calcio** para la inhibición del trabajo de parto prematuro agudo han usado **nifedipina**. En una revisión sistemática de 2014 y un metaanálisis de ensayos aleatorios de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

bloqueadores de los canales de calcio en comparación con placebo/ningún tratamiento para el parto prematuro, el uso de un bloqueador de los canales de calcio redujo el riesgo de parto dentro de las siguientes 48 horas (RR 0,30; IC del 95%: 0,21 a 0,43), pero no hubo una reducción estadística en este resultado en comparación con otras clases de tocolíticos (p. ej., en comparación con los agonistas beta: RR 0,86; IC del 95%: 0,67 a 1,10).(45) Múltiples estudios avalan el uso de la nifedipina como tocolítico.

La eficacia de la terapia con **agonistas beta** para la tocolisis se ha evaluado en varios ensayos. En una revisión sistemática en 2014, de ensayos aleatorizados controlados, el uso de beta-agonistas disminuyó el número de mujeres que dieron a luz en las siguientes 48 horas (RR 0,68; IC del 95%: 0,53 a 0,88) y en siete días (RR 0,80; IC del 95%: 0,65 a 0,98) pero no antes de las 37 semanas de gestación (RR 0,95; IC del 95%: 0,88 a 1,03).(46) Con respecto al grupo de Beta miméticos, el efecto es de protección para parto antes de 48 horas con RR de 0.63 (IC 95%: 0.53 - 0.75). Sin embargo, se deben considerar múltiples efectos adversos con este grupo de medicamentos. (47)

En 2014, una revisión sistemática de ensayos aleatorios que compararon **sulfato de magnesio** con ningún tratamiento / control con placebo, la administración de sulfato de magnesio no produjo una reducción estadística en el parto <48 horas después del ingreso al ensayo (RR 0,56; IC del 95%: 0,27-1,14) o mejoría en los resultados neonatales y maternos.(48) El sulfato de magnesio parece ser ineficaz para retrasar el parto pretérmino, pues no presenta ventajas aparentes respecto a resultados neonatales y maternos como agente tocolítico y su uso para esta indicación puede asociarse con un mayor riesgo de mortalidad fetal, neonatal o infantil (en contraste con su uso en grupos apropiados de mujeres para la neuroprotección materna, fetal, neonatal e infantil donde se han demostrado efectos benéficos). El RR para parto antes de 48 hrs es de 0.85 (IC 95%: 0.58-1.25).

En el ensayo APOSTEL III, van Vliet y colaboradores (2016) tuvieron como objetivo comparar la efectividad y la seguridad del bloqueador de los canales de calcio



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

nifedipina y el inhibidor de la oxitocina atosiban en mujeres con amenaza de parto prematuro. Los autores concluyeron que en mujeres con amenaza de parto prematuro, 48 horas de tocólisis con nifedipina o atosiban dan como resultado resultados perinatales similares.(49)

La efectividad en términos de tocólisis es buena para todos los tocolíticos con respecto al riesgo de parto pretérmino. Se considera que en general el grupo compuesto por Beta agonistas, calcio antagonistas, inhibidores de la ciclooxigenasa, e inhibidores de los receptores de oxitocina, ayudan a retrasar el parto hasta conseguir la referencia a una unidad de atención hospitalaria pertinente, o a completar un ciclo de corticosteroides prenatales.(47)

10. ¿Considera usted la tocólisis de mantenimiento es una herramienta útil en la disminución de la tasa del parto pretérmino?

La terapia de mantenimiento con tocolíticos es ineficaz para prevenir el parto prematuro y mejorar los resultados neonatales y no se recomienda para este propósito. (50)

En general se debe discontinuar la tocólisis a las 48 horas después de la aplicación de la primera dosis esteroides antenatales. No hay evidencia convincente para apoyar el uso de la terapia de mantenimiento con tocolíticos después de un episodio agudo de Falso Trabajo de parto Pretérmino. El mantenimiento de la tocólisis no prolonga el embarazo ni previene el parto prematuro, pero puede tener un papel en el alivio sintomático con respecto a la intensidad y la frecuencia de las contracciones.

La revisión sistemática publicada por Sánchez-Ramos y colaboradores en el 2003 buscó analizar los estudios controlados y aleatorizados publicados sobre la evaluación de la eficacia del tratamiento tocolítico de mantenimiento tras un tratamiento agudo satisfactorio de las contracciones prematuras. Los autores encontraron 18 estudios aleatorizados, en los que la eficacia de la tocólisis de mantenimiento se valoró en alrededor de 1981 pacientes. Las proporciones de partos pretérmino y de recidivas de las contracciones prematuras fueron similares



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

en las mujeres tratadas con tocólisis de mantenimiento y en las que no la recibieron. Los resultados finales perinatales no fueron peores en las que recibieron placebo. Los resultados de esta revisión no respaldan el uso sistemático de la tocólisis de mantenimiento. (49,51,52)

11. ¿Es recomendado el uso concomitante de tocolíticos?

La mayoría de los estudios en los cuales se han utilizado combinaciones revelan un aumento de los efectos secundarios (53,54), por lo tanto no es lo indicado. Siempre que se incrementa el número de medicamentos tocolíticos en el manejo de una paciente, se puede igualmente incrementar o potenciar los efectos adversos de estos. No hay evidencia clínica fuerte que demuestre beneficios del uso de más de un tocolítico a la vez.

No obstante, los modelos animales han confirmado la alta eficacia del tratamiento tocolítico combinado en el trabajo de parto prematuro específicamente en la combinación de Atosiban / Nifedipina en donde se ha demostrado un efecto tocolítico aditivo en la contractilidad miométrial. Las combinaciones: Atosiban / Celecoxib y Nifedipina / Celecoxib presentaron solo efectos antagonistas en ambos grupos estudiados. El efecto de la terapia combinada sobre la contractilidad del miometrio humano presentada en el estudio podría ser una base para ensayos clínicos in vivo adicionales.(55)

Ahora bien, en ocasiones el uso de un primer tocolítico puede fallar, por lo cual podría instaurarse el uso de un segundo tocolítico con efecto aditivo, pero como se mencionó existe el riesgo de presentar efectos secundarios o toxicidad materna y/o fetal. (56) En casos seleccionados se podría indicar dicha terapia evaluando los posibles beneficios de retrasar el nacimiento. En general no se recomienda.

Un ítem aparte es el sulfato de magnesio que se suele administrar concomitantemente a los tocolíticos para neuroprotección fetal, pero que no se considera hoy en día como un efecto tocolítico primario.

12. ¿Cuáles son los riesgos maternos, fetales y neonatales del uso de los tocolíticos más frecuentemente utilizados?



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Los siguientes agentes se han evaluado como tocolítics: β 2-miméticos (agonistas del receptor β 2-adrenérgico), sulfato de magnesio, bloqueadores del canal de calcio, inhibidores de la prostaglandina sintetasa, antagonistas del receptor de la oxitocina. A excepción de los antagonistas del receptor de oxitocina que se han desarrollado específicamente para detener el trabajo de parto, todas las otras drogas se han utilizado de forma no específica con ese fin. Todos estos agentes han sido ampliamente estudiados, pero los datos contradictorios han llevado a resultados no concluyentes sobre su eficacia y seguridad generales. Dado que ningún fármaco tiene una clara ventaja terapéutica, son sus efectos secundarios los que a menudo determinarán cuál administrar en un caso particular.

Sulfato de magnesio suprime la transmisión de impulsos nerviosos al músculo liso uterino y disminuye los niveles de calcio intracelular impidiendo así la activación de la unidad contráctil de actina-miosina. Puede causar enrojecimiento / diaforesis, pérdida de reflejos tendinosos profundos, paro cardíaco en la madre e hipotonía, depresión respiratoria y letargo en el feto / recién nacido. Recientemente se ha cuestionado su efectividad como tocolítico. (57,58) Causa menos efectos secundarios maternos menores que los agonistas beta, pero el riesgo de eventos adversos mayores es comparable.(56) La diaforesis y el enrojecimiento son los efectos secundarios más comunes. La toxicidad del magnesio está relacionada con la concentración sérica de este.

Los estudios epidemiológicos retrospectivos han informado un aumento significativo de las anomalías radiográficas óseas en los recién nacidos con exposición intrauterina al sulfato de magnesio durante más de siete días, y una diferencia significativa en los valores séricos de magnesio, calcio, fósforo y osteocalcina (un marcador de formación ósea) al nacer, entre los neonatos no expuestos al sulfato de magnesio y los que estaban expuestos. (59) Hasta hace poco, ninguno de los tocolítics actualmente en uso, con licencia o sin licencia, se desarrolló específicamente para la inhibición del trabajo de parto prematuro y, en consecuencia, casi todos exhiben varios efectos secundarios potencialmente graves. Los agonistas β 2 son relativamente seguros para el feto pero tienen efectos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

adversos maternos raros y potencialmente graves. Por el contrario, los inhibidores de la prostaglandina sintetasa tienen efectos secundarios potencialmente graves para el feto y el neonato, pero tienen efectos secundarios gastrointestinales maternos. La elección de la terapia de primera línea usualmente recae sobre el atosiban o sobre la nifedipina. La base de pruebas para atosiban respecto a efectos adversos es mucho más sólida que para nifedipina.(60) Si bien su eficacia es similar, el atosiban tiene efectos secundarios a nivel de placebo y es más seguro que la nifedipina, aunque es más costoso.

Los β 2-miméticos reducen los niveles de calcio intracelular y disminuyen la sensibilidad de la unidad contráctil de actina-miosina al calcio. Pueden causar arritmias cardíacas, edema pulmonar, isquemia miocárdica, hipotensión, hiperglucemia, hipocalcemia, taquicardia en la madre, así como taquicardia fetal. Están contraindicados en casos con arritmias cardíacas y diabetes mal controlada. Muchos de los efectos secundarios maternos de los **beta-agonistas** están relacionados con la estimulación de los receptores beta-1 adrenérgicos, que aumentan la frecuencia cardíaca materna y el volumen sistólico, y la estimulación de los receptores beta-2 adrenérgicos, que causa vasodilatación periférica, hipotensión diastólica y relajación bronquial. La combinación de estos dos efectos cardiovasculares conduce a taquicardia, palpitaciones y disminución de la presión arterial. (61)

Los beta-agonistas cruzan la placenta. Los efectos fetales, como la taquicardia fetal, son análogos a los efectos maternos señalados anteriormente. La hipoglucemia neonatal puede deberse a hiperinsulinemia fetal en respuesta a una hiperglucemia materna prolongada. El estado de ácido básico fetal y el bienestar neonatal no están comprometidos por estos agentes.(62)

Los inhibidores de la prostaglandina sintetasa (NAIDS) bloquean el proceso inflamatorio que desencadena el parto. Causan reflujo esofágico, náuseas y gastritis y están contraindicados en casos con insuficiencia renal / hepática grave, disfunción plaquetaria / trastornos hemorrágicos y enfermedad gastrointestinal o ulcerativa de la madre. Los efectos secundarios fetales / neonatales incluyen disminución de la



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

función renal, oligohidramnios, Hemorragia intraventricular, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrotizante. El cierre prematuro del ductus arterioso fetal puede ocurrir si se administra NAIDS después de las 32 semanas. Los efectos secundarios maternos, que incluyen náuseas, reflujo esofágico, gastritis y emesis, se observan en aproximadamente el 4% de las mujeres tratadas con indometacina para el parto prematuro. Puede ocurrir disfunción plaquetaria, las alteraciones en la fisiología cardiovascular materna son mínimas. (63)

Las preocupaciones fetales primarias con el uso de indometacina y otros inhibidores de la COX (p. ej., sulindac, nimesulida) son constricción del ductus arterioso y oligohidramnios. (64)

Las complicaciones neonatales relacionadas con la exposición a la indometacina en el útero incluyen displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, conducto arterioso persistente, leucomalacia periventricular y hemorragia intraventricular. (65,66)

Los bloqueadores de los canales de calcio (Nifedipina) causan mareos, rubores e hipotensión en la madre. Deben evitarse en casos de hipotensión o enfermedad cardíaca dependiente de la precarga. El uso concomitante de sulfato de magnesio también debe evitarse (riesgo de edema pulmonar). No se han informado efectos secundarios fetales graves. Es un vasodilatador periférico; por lo tanto, puede causar síntomas como náuseas, sofocos, dolor de cabeza, mareos y palpitaciones. No hay datos con respecto a los efectos secundarios fetales con las dosis orales comúnmente utilizadas para la inhibición del parto. Los efectos adversos se encuentran en 2% a 6% de los pacientes después del uso de nifedipina, de los cuales 0.9% a 1.9% son severos. Estos son principalmente cefalea, sofocos e hipotensión arterial. (67,68) Los datos sobre otros calcio antagonistas (nicardipina) son más limitados, aunque por lo general los efectos adversos reportados son más severos con la nicardipina. Los efectos secundarios graves más raros se informan como casos clínicos, que consisten casi exclusivamente en complicaciones cardiovasculares (disnea, edema pulmonar, infarto de miocardio, hipotensión arterial), siendo más frecuentes en nicardipina que en nifedipina. Algunos



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

metaanálisis han demostrado una disminución en los efectos secundarios maternos cuando se usan bloqueadores de los canales de calcio en comparación con los β -agonistas. (69) Un reporte de muerte fetal asociado con nifedipina durante tocólisis, (70) dio pie a la búsqueda de casos de hipotensión materna lo suficientemente graves como para causar compromiso fetal, con reportes de estudios en los cuales se encontró una tasa mayor de lo que se hubiera esperado. (70) En pacientes gestantes, la nifedipina podría conducir a hipotensión severa y estado fetal no satisfactorio que requiere cesárea de emergencia sobre todo con el uso sublingual. (71)

El Atosiban es un antagonista competitivo del receptor de oxitocina. Inhibe la liberación mediada por oxitocina de trifosfato de inositol desde la membrana celular del miometrio, lo que reduce la liberación de calcio intracelular del retículo sarcoplásmico. También reduce la entrada de iones de calcio del espacio extracelular y suprime la liberación de PGE y PGF mediada por oxitocina de la decidua. No se han informado efectos secundarios maternos graves. (72) Con el desarrollo y la introducción del Atosiban (73) posteriormente se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el cual se asoció Atosiban (74) con una mayor incidencia de muerte perinatal en comparación con el placebo en un estudio, pero esto se relacionó a la desigualdad entre los grupos de tratamiento y placebo al inicio debido a una asignación al azar no balanceada de las pacientes con edades gestacionales tempranas (<26 semanas) y con un puntaje de Bishop mayor. En general se considera que el Atosiban tiene efectos adversos al mismo nivel que un placebo a nivel fetal o materno, y tan solo se ha documentado una mayor probabilidad de náuseas con su uso, pero principalmente con el bolo de carga. (60)

13. ¿Cuál es el mecanismo de acción del Atosiban?

Atosiban es un antagonista selectivo del receptor de oxitocina-vasopresina. Los antagonistas de los receptores de oxitocina compiten con la oxitocina para unirse a los receptores de esta en el miometrio y la decidua, previniendo así el aumento del calcio libre intracelular. Estos fármacos también inhiben la producción de prostaglandina f2 alpha inducida por oxitocina, pero no la prostaglandina e2. (75).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

En teoría, el Atosiban debería ser más efectivo en edades gestacionales tardías, ya que la concentración del receptor de oxitocina y la capacidad de respuesta uterina a la oxitocina aumentan con el avance de la gestación.(74)

Inhibe la liberación mediada por oxitocina de trifosfato de inositol desde la membrana celular del miometrio, lo que reduce la liberación de calcio intracelular del retículo sarcoplásmico. También reduce la entrada de iones de calcio del espacio extracelular y suprime la liberación de PGE y PGF mediada por oxitocina de la decidua.(72)

14. ¿Cuál es la Eficacia del Atosiban para la prevención del parto Pretérmino?

Múltiples estudios han reportado la eficacia del Atosiban para la prevención del parto pretérmino. Su eficacia clínica se ha demostrado en diversos ensayos clínicos comparados con placebo y en estudios controlados, donde el Atosiban ha demostrado una eficacia similar a los medicamentos tocolíticos usuales (49,76) con resultados comparables en términos de evitar el parto a las 48 horas y a los 7 días, con una menor incidencia de efectos adversos tanto maternos como fetales. (77)

Para evaluar su eficacia se debe mencionar la revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane.(77) Este análisis agrupado, fue el producto de una cooperación multicéntrica y multinacional en la que participaron Australia, Canadá, República Checa, Dinamarca, Francia, Israel, Suecia y el Reino Unido. Gracias a que los tres estudios desarrollaron el mismo protocolo, con criterios estrictos de inclusión y exclusión, fue posible evaluar la eficacia agrupando los datos obtenidos. El análisis incluyó 742 mujeres con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino entre las semanas 23 y 33 de gestación. El principal desenlace del estudio fue la estimación de la eficacia tocolítica del Atosiban, en términos del número total de mujeres que permanecieron sin dar a luz después de 48 horas y 7 días posterior al inicio del tratamiento, no se precisa tocólisis alterna tras 7 días de iniciada la terapia. (77) Las características demográficas de los grupos que recibieron Atosiban y beta-agonistas fueron comparables antes del inicio del tratamiento. La tasa de mujeres que permanecieron sin dar a luz al cabo de 48 horas utilizando Atosiban y beta-agonistas fue similar 88,1% y 88,9% respectivamente, $p= 0,99$). el Atosiban fue tan



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

eficaz como los agonistas beta para prevenir el parto prematuro dentro de las 48 horas posteriores al inicio del tratamiento RR 0,89; [IC del 95%: 0,66 a 1,22] (77) La proporción de mujeres que continuaron su embarazo después de 7 días también fue comparable entre los grupos 79,7% versus 77,6%, ($p= 0,28$). La proporción de aquellas que permanecieron sin dar a luz y que no requirieron tocólisis alterna luego de 7 días de tratamiento fue significativamente superior en el grupo tratado con Atosiban comparado con el grupo que recibió el beta-agonista (59,7% versus 47,4%; $p= 0,0003$); el grupo de Atosiban requirió significativamente menos tocólisis alterna en comparación con el grupo tratado con beta-agonistas (37,1% versus 46,5%; $p= 0,01$). En cuanto a los desenlaces secundarios, los dos grupos mostraron resultados comparables con respecto a sus efectos sobre la actividad uterina reduciendo el número de contracciones, proporción de pacientes que precisaron de un nuevo tratamiento, la edad gestacional al momento del parto y el peso promedio al nacer. El uso de Atosiban se asoció con un riesgo significativamente menor de efectos secundarios maternos que requirieron el cese del tratamiento comparado con los agonistas beta RR 0,05; [IC del 95%: 0,02 a 0,11], que es la principal ventaja del fármaco.(77) Un ensayo posterior (APOSTEL III) asignó de manera aleatoria a 510 mujeres con amenaza de parto pretérmino para recibir nifedipina oral o Atosiban por vía intravenosa durante 48 horas y encontró que los fármacos produjeron resultados perinatales compuestos similares y una proporción similar de embarazos que no dieron a luz en 48 horas. (49)

Podemos concluir, que el Atosiban puede ser tan efectivo como los otros útero-inhibidores, pero con un mayor perfil de seguridad que los demás, dado por la menor frecuencia de efectos secundarios. Además se incrementa su utilidad si se utiliza en embarazos mayores de 28 semanas.

15. Dosis y el esquema de administración del Atosiban

La Vía de administración es intravenosa, y de uso hospitalario.(60) El Atosiban está disponible en una concentración de 7,5 mg/mL en:

- Vial de 0,9 mL/6.75mg para inyección I.V. en bolo (“solución para inyección”).



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Viales de 5 mL/ 37.5 mg para infusión I.V. (“concentrado de solución para infusión”).(60)

En cuanto a la dosis y administración, convenimos referir que la duración del tratamiento no debe exceder las 48 horas y la dosis total, administrada preferiblemente no debería exceder los 330,75 mg de Atosiban durante la terapia. Siempre iniciado y continuado por un médico con experiencia en el manejo del trabajo de parto pretérmino. (42,60,78)

Se administra por vía intravenosa (I.V) en tres etapas o pasos sucesivos así:

Etapa 1: Inyección inicial I.V. en bolo directo

- Se recomienda administrar una inyección I.V. durante un minuto, de una dosis inicial en bolo de 6,75 mg (0.9 ml) correspondiente a 7,5 mg/ml, tan pronto como diagnostique el trabajo de parto pretérmino, cabe anotar que esta solución para inyección debe utilizarse inmediatamente después de abrirse.

Etapa 2: Infusión de carga

Después de la dosis inicial, inmediatamente seguir una infusión continua en dosis elevada de 18 mg/hora, para preparar la infusión se debe extraer 10 ml de una bolsa de solución de 100 ml y se reemplaza esta cantidad por 10 ml de Atosiban (dos viales de 5 ml), a una velocidad de infusión de 24 ml/hora equivalente a 300 µg/min durante 3 horas

Debe diluirse en una de las siguientes soluciones: Solución salina isotónica (0,9%), Lactato de Ringer o en Solución isotónica de glucosa al 5% en agua.

Las precauciones para tener en cuenta para la infusión son:

- La dilución debe efectuarse inmediatamente después de abrir los viales.
- El concentrado diluido de la solución para infusión de 7,5 mg/ml debe utilizarse en las 24 horas siguientes a su preparación.
- Cuando se utiliza una bolsa de infusión con un volumen diferente, debe efectuarse el cálculo proporcional para la preparación



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Utilizar un dispositivo de infusión controlada (bomba de infusión) para ajustar la velocidad de flujo en gotas/minuto cuando sea necesario. Una cámara de microgoteo I.V. puede ofrecer un rango conveniente de velocidades de infusión dentro de los niveles de dosificación recomendados

Etapa 3: Infusión en dosis más baja

Posterior a la infusión de carga, se administra una infusión a una dosis más baja de 6 mg/hora, para ello se debe preparar una nueva bolsa de infusión así: en una bolsa de 100 ml para infusión se extraen 10 ml de solución y se reemplaza esa cantidad por Atosiban (dos viales de 5 ml), reducir la velocidad de infusión a 8 ml/h equivalente a 100 µg/min hasta 45 horas.

La dosis máxima por ciclo es de 330 mg. Este ciclo puede repetirse otras 3 veces más, si fuese necesario. Las vidas medias iniciales y terminales son de 13 y 102 minutos, respectivamente. (76)

16. Indicaciones para el uso de Atosiban

Está indicado para retrasar o evitar el parto pretérmino inminente en mujeres con los siguientes parámetros:(49,77,79)

- Aunque el Atosiban es más eficaz cuando se administra después de la semana 28, no existe un consenso respecto a las semanas de gestación para determinar su uso, probablemente el rango más apropiado sea entre las 24 y 33 semanas completas de gestación, aunque podría extenderse hasta las 36 semanas si tomamos en cuenta que actualmente hay indicación de administración de inductores de madurez pulmonar fetal entre las 34 y 36 semanas para aquellas pacientes quienes nunca hubiesen recibido un esquema de madurez pulmonar fetal previo. (76,77)
- Contracciones uterinas regulares con duración mínima de 30 segundos y una frecuencia ≥ 4 en 30 minutos.
- Edad ≥ 18 años.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Dilatación cervical de 1 a 3 cm (0 a 3 cm en mujeres nulíparas) y borramiento $\geq 50\%$.
- Frecuencia cardíaca fetal normal.

El Atosiban teóricamente se puede utilizar en pacientes con patología subyacente que contraindique o en cuyo manejo sea muy complicado el uso de β -miméticos, como lo es la Diabetes mellitus pregestacional y gestacional y la patología cardíaca materna previa. (49)

17. Contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de Atosiban

En la tabla a continuación se describen las contraindicaciones absolutas para el uso de Atosiban, que terminan siendo similares a las relacionadas con las contraindicaciones de usar tocólisis.

Tabla 1. **Contraindicaciones Absolutas para el uso de Atosiban**

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 36 semanas completas- Hemorragia uterina preparto que exija el nacimiento inmediato- Preeclampsia severa y eclampsia que exijan el nacimiento- Muerte fetal intrauterina.- Sospecha de infección intrauterina- Placenta previa- Desprendimiento de placenta |
|---|

En cuanto a las contraindicaciones relativas tenemos cualquier otra condición materna o fetal para la cual la continuación del embarazo represente un riesgo para cualquiera de los dos padres o hijo y los antecedentes de hipersensibilidad a la sustancia activa o cualquiera de los excipientes. Ruptura prematura de membranas antes de las 30 semanas de gestación, restricción del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal.

18. Uso del Atosiban en pacientes menores de 18 años



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

A la fecha del consenso no se encontraron datos producto de estudios controlados y aleatorizados que hayan evaluado la seguridad y la eficacia del Atosiban en mujeres embarazadas menores de 18 años. Sin embargo, con el incremento en la tasa de embarazos en adolescentes y su mayor riesgo de parto pretérmino, se debería convalidar el uso del Atosiban en este grupo de pacientes, por lo cual se considera su uso en mujeres menores de 18 años solo para fines investigativos.

19. Precauciones a tener en cuenta al inicio, durante y posterior a la administración del Atosiban

Durante la administración de Atosiban es aconsejable supervisar con intervalos regulares las contracciones uterinas maternas y la frecuencia cardíaca fetal. Asimismo, en las pacientes con sospecha de ruptura prematura de membranas es necesario evaluar el beneficio de posponer el nacimiento respecto al riesgo potencial de corioamnionitis. En aquellas con restricción del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar el tratamiento con Atosiban dependerá de la valoración de la madurez y del estado hemodinámico fetal. No se dispone de experiencia con el tratamiento en mujeres con compromiso de la función renal o hepática.(77)

Como antagonista de la oxitocina, teóricamente el Atosiban facilita la relajación uterina y la hemorragia posparto. Por tanto, después del nacimiento debe supervisarse la pérdida sanguínea. Sin embargo, durante las pruebas clínicas fase III no se observaron contracciones inadecuadas después del parto.(77)

20. ¿Cuáles son las reacciones adversas maternas, fetales y neonatales del Atosiban?

Los efectos secundarios maternos principales asociados con el uso de Atosiban son la hipersensibilidad al medicamento y las reacciones locales en el sitio de la inyección. No se han notificado efectos cardiovasculares maternos adversos. (9-10) La frecuencia general de los efectos secundarios en mujeres que reciben Atosiban es significativamente menor que la informada para cualquier otro fármaco útero-inhibidor.(57)



Las reacciones adversas maternas indeseables informadas en los estudios clínicos generalmente fueron leves y se resumen en la tabla a continuación.(57,77)

Tabla 2. Reacciones Maternas Secundarias al uso de Atosiban

- Náuseas (14%) sobre todo después del bolo de impregnación.
- Cefalea
- Vómito
- Rubor
- vértigo
- Taquicardia
- Hipotensión
- Reacción en el sitio de la inyección
- Hiperglicemia (1% a 10%)

El Atosiban atraviesa la placenta, los niveles fetales son aproximadamente el 12% de los niveles maternos. No se ha demostrado que el fármaco cause alteraciones cardiovasculares o del estado ácido/básico neonatal.(74) Sin embargo, un ensayo clínico mostró una tendencia hacia una mayor tasa de muerte fetal e infantil en hijos de pacientes que recibieron Atosiban; estas muertes fetales e infantiles se asociaron con infección y prematuridad extrema. La asignación al azar en este ensayo no se estratificó por la edad gestacional y dio lugar a un desequilibrio tal que la mayoría de los recién nacidos prematuros extremos (menos de 26 semanas de gestación) se asignaron al grupo de Atosiban. Por lo tanto, la diferencia de mortalidad puede atribuirse a la menor edad gestacional al momento del parto en el grupo de Atosiban.
(80)

Respecto al neonato, las pruebas clínicas fase III no revelaron efectos indeseables específicos de Atosiban. Los desenlaces en los lactantes estuvieron dentro de las variaciones normales y fueron comparables a los observados con el placebo y los β -agonistas.(77)



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Se han descrito pocos casos de sobredosis con Atosiban, que no presentaron signos ni síntomas específicos.

21. ¿Cuál es el perfil de seguridad materna, fetal y neonatal del Atosiban?

Atosiban ha demostrado ser comparable o incluso superior a la terapia tocolítica estándar actual y bien tolerado por las pacientes con trabajo de parto pretérmino y los fetos. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares con Atosiban es similar a la observada con el placebo.(57,60,76) Los escasos eventos adversos informados fueron leves o moderados y tuvieron mayor probabilidad de obedecer a causas iatrogénicas como el proceso del parto y la prematuridad más que al fármaco mismo. El Atosiban es el único tocolítico con seguridad comprobada a corto y largo plazo para la madre y su hijo.(60)

22. ¿En qué escenarios clínicos se considera el uso de Atosiban como agente tocolítico de primera línea?

A menudo son mencionados la nifedipina y el Atosiban como medicamentos de primera línea cuando se desee útero-inhibir. Dados los beneficios en términos netamente económicos con el uso de la nifedipina, el Atosiban es referido como medicamento de primera línea para aquellos casos en los cuales exista la contraindicación para el uso de nifedipina, o en pacientes con riesgo cardiovascular o pulmonar, y en aquella paciente en quien se desee evitar alguno de los eventos adversos de la nifedipina y que no la toleren.

23. ¿Cómo se define el éxito terapéutico del Atosiban?

El éxito terapéutico se valora basados en el logro de la quiescencia uterina mayor a 48 horas, ausencia del parto después de 7 días del inicio del tratamiento y no requerimiento de un tratamiento tocolítico alterno.

La eficacia de Atosiban ha sido claramente demostrada en los estudios comparativos con los beta-agonistas. Como tocolíticos, actualmente este grupo de fármacos son los más populares en la práctica clínica, razón por la cual los



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

resultados de los estudios CAP-001 son muy alentadores para Atosiban.(77) Según se demostró en el análisis agrupado, el Atosiban fue significativamente superior al tratamiento con β -agonistas en cuanto a eficacia y tolerabilidad. Una mayor proporción de mujeres permanecieron sin dar a luz y no precisaron tratamiento tocolítico alternativo antes de 7 días en el grupo que recibió Atosiban en comparación con el tratado con β -agonistas. Además, el Atosiban demostró superioridad estadística en términos de un mayor retraso del nacimiento desde el inicio de la terapia o la necesidad de tratamiento tocolítico alternativo. Con respecto a la eficacia tocolítica, definida como la proporción de mujeres que permanecieron sin dar a luz al cabo de 7 días, Atosiban fue comparable a los β -agonistas. Tampoco hubo diferencia entre los dos tratamientos respecto a los desenlaces secundarios como edad gestacional promedio al nacer y peso promedio al nacer.(77)

24. ¿Se Justifica el uso prolongado del Atosiban por más de 48 horas?

Los objetivos principales de la tocolisis son: retrasar el parto pretérmino hasta conseguir un tiempo de acción óptimo de los inductores de madurez pulmonar fetal, o conseguir el traslado hasta un sitio de referencia donde pudiese ser tratada la paciente y manejado el neonato prematuro; así que, tras alcanzar la quiescencia uterina después al tratamiento por etapas, si recurriera el trabajo de parto pretérmino sin lograr los objetivos principales de la tocolisis, podría repetirse el tratamiento de 3 etapas hasta un uso máximo de tres tratamientos.(81)

25. Escenarios clínicos donde se debería suspender el tratamiento con Atosiban?

Después del uso máximo de tres tratamientos, en caso de persistencia de las contracciones uterinas se considera falla terapéutica y debe considerarse una terapia tocolítica alterna.(82) Se debe suspender si aparecen contraindicaciones para su uso. (Ver contraindicaciones del uso de Atosiban)

26. ¿El Atosiban es útil en el trabajo de parto pretérmino en el embarazo múltiple?



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y MEDICINA MATERNO FETAL

Existen estudios que mencionan que no se consigue disminuir la tasa de parto pretérmino con el uso de Atosiban en embarazos múltiples.(83) No obstante a lo anterior, múltiples guías internacionales no excluyen el uso de tocolíticos para la prevención del parto pretérmino, más aún, teniendo en cuenta que el embarazo múltiple es un importante factor de riesgo para parto pretérmino. (83,84)

Un estudio reciente reporta el uso concomitante del Atosiban con sulfato de magnesio (MgSO₄), alcanzando un efecto tocolítico tanto en embarazos únicos como en embarazos gemelares, incluso potenciando el efecto del Sulfato de Magnesio.(85) Sin embargo la evidencia actual es muy limitada debido al pequeño número de pacientes tratadas y escaso número de trabajos publicados; por tanto, el beneficio en este subgrupo es incierto. (86)

27. ¿Es útil el Atosiban en la cirugía fetal?

El consenso lo considera útil durante el acto de cirugía fetal, pues permite brindar un efecto tocolítico vía endovenosa en la etapa prequirúrgica (donde se prohíbe la vía oral), durante el acto operatorio y en el post operatorio.

Un estudio reciente de cohorte no aleatorizado evaluó el uso de Atosiban en el marco de la cirugía fetal abierta para corrección de mielomeningocele ($n=30$), 15 pacientes fueron asignadas a recibir sulfato de magnesio de acuerdo con el protocolo MOMS y las otras 15 recibieron Atosiban. En ambos grupos se evidenció un caso de separación de las membranas corio-amnióticas, todas las pacientes del grupo de sulfato mostraron un desbalance hidro-electrolítico y letargia durante su administración, además una paciente en este grupo desarrolló un episodio de bloqueo aurículo-ventricular severo dentro de los tres primeros días después de la cirugía, mientras que no se reportaron efectos secundarios maternos en el grupo de Atosiban.(78)

El uso de Atosiban dio lugar a un resultado de quiescencia uterina a corto plazo casi idéntico, pero sin complicaciones maternas graves como se evidenció en el grupo de sulfato de magnesio. Por lo tanto, los autores sugieren usar Atosiban en lugar de sulfato de magnesio en el contexto de la cirugía fetal abierta. (78)



CONCLUSION

El parto pretérmino es una entidad de suma importancia en la salud pública actual. Aun continua siendo motivo de controversia su verdadera definición clínica, aunque la identificación de sus características constituye el pilar fundamental para el inicio de su estudio. La causa específica aun es motivo de investigación lo cual limita la terapéutica. Los antagonistas selectivos del receptor de oxitocina-vasopresina (Atosiban) son herramientas farmacológicas que deben formar parte del arsenal terapéutico en las condiciones descritas con el fin de lograr los beneficios de la maduración pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. Choi S. Use of progesterone supplement therapy for prevention of preterm birth : review of literatures. 2017;60(5):405–20.
2. Howson CP, Kinney M V., McDougall L, Lawn JE. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1:S1.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran P, Merialdi M, Requejo H, et al. The worldwide incidence of preterm birth : a systematic review of maternal mortality and morbidity. 2010;(April 2009):31–8.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

4. Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome : a prototype phenotypic classification. YMOB [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;206(2):119–23. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.866>
5. Quinn J, Munoz FM, Gonik B, Frau L, Cutland C, Mallett-moore T, et al. Article in press. 2016;
6. Rowlands SAM, Royston P. Estimated date of delivery from last menstrual period and ultrasound scan : which is more accurate ? 1993;(April 1992):322–5.
7. Barr WB, Pecci CC. Last menstrual period versus ultrasound for pregnancy dating B. 2004;
8. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;75–84.
9. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1:S2.
10. Luis Alfonso Mendoza Tascón^{1, 2}, Diana Isabel Claros Benítez² LIM, Tascón², Martha Deyfilia Arias Guatibonza¹, Claudia Bibiana Peñaranda Ospina.^{1 2}. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. Rev Chil Obs Ginecol. 2016;81(4):330–42.
11. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet (London, England) [Internet]. el 9 de junio de 2012;379(9832):2162–72. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682464>
12. Salud OM de la. Nacimientos prematuros [Internet]. 2018. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
13. Global T, Report A. Born Too Soon.
14. Boyd HA, Poulsen G, Wohlfahrt J, Murray JC, Feenstra B, Melbye M. Maternal contributions to preterm delivery. Am J Epidemiol [Internet]. el 1 de diciembre de 2009;170(11):1358–64. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854807>
15. Preterm birth: crisis and opportunity. Lancet (London, England). julio de 2006;368(9533):339.
16. Galson SK. Preterm birth as a public health initiative. Public Heal Reports (Washington, DC 1974). octubre de 2008;123(5):548–50.
17. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Mental Health and Social Competencies of 10- to 12-Year-Old Children Born at 23 to 25 Weeks



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- of Gestation in the 1990s: A Swedish National Prospective Follow-up Study. *Pediatrics* [Internet]. 2007;120(1):118–33. Recuperado a partir de: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-2988>
18. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Reports From Centers Dis Control Prev Natl Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst.* diciembre de 2007;56(6):1–103.
 19. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* (London, England). enero de 2008;371(9608):261–9.
 20. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* noviembre de 2001;41(4):389–94.
 21. Lindstrom K, Winbladh B, Haglund B, Hjern A. Preterm Infants as Young Adults: A Swedish National Cohort Study. *Pediatrics* [Internet]. el 1 de julio de 2007;120(1):70–7. Recuperado a partir de: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-3260>
 22. Heida KY, Velthuis BK, Oudijk MA, Reitsma JB, Bots ML, Franx A, et al. Cardiovascular disease risk in women with a history of spontaneous preterm delivery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(3):253–63.
 23. Iams JD, Goldenberg RL, DuBard MB, Davis RO, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age—specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1):78–84.
 24. Merkatz IR. Preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 1984;27(3):537–8.
 25. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants. *Early Hum Dev.* 2006;82(2):85–95.
 26. Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM. Epidemiologic characteristics of preterm delivery: Etiologic heterogeneity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby; 1991;164(2):467–71. Recuperado a partir de: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(11\)80001-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(11)80001-3)
 27. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol.* diciembre de 2011;118(6):1301–8.
 28. Bouyer J, Papiernik E, Dreyfus J, Collin D, Winisdoerffer B, Gueguen S. Maturation signs of the cervix and prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol.* agosto de 1986;68(2):209–14.
 29. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet*



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- Gynecol [Internet]. junio de 1996;174(6):1885-93; discussion 1893-5. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8678155>
30. Queenan JT. Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach. 3rd Editio. London; 1996. 535–538 p.
 31. Giles W, Bisits A, Knox M, Madsen G, Smith R. The effect of fetal fibronectin testing on admissions to a tertiary maternal-fetal medicine unit and cost savings. Am J Obstet Gynecol [Internet]. febrero de 2000;182(2):439–42. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694349>
 32. Ness A, Visintine J, Ricci E, Berghella V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. Am J Obstet Gynecol [Internet]. octubre de 2007;197(4):426.e1-7. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904989>
 33. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: Is it a valid predictor at any gestational age? Am J Obstet Gynecol [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;211(5):532.e1-532.e9. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.002>
 34. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. Am J Obstet Gynecol [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;208(2):122.e1-122.e6. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.890>
 35. Parra-Saavedra M, Gómez L, Barrero A, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(1):44–51.
 36. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound Assessment of the Cervix. Clin Obstet Gynecol. 2003;46(4):947–62.
 37. Simhan HN, Caritis SCR. Prevention of Preterm Delivery Pathophysiology of Preterm Birth. N Engl J Med. 2007;357:477–87.
 38. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics [Internet]. octubre de 1972;50(4):515–25. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295>
 39. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol [Internet]. junio de 2009;200(6):595–609. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19482113>
 40. McNamara HM VA. Preterm labor. En: The clinical approach to preterm labour. New York: Chur- chill Livingstone; 1997. p. 207–42.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

41. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirovic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. Vol. 125, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018. p. 1361–9.
42. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012;345(7879):1–16.
43. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW. Tocolytic Therapy. *Obs Gynecol*. 2009;113(3):585–94.
44. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, dos Santos RA, Kumar S, Souza JP, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 5 de junio de 2015; Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001992.pub3>
45. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 5 de junio de 2014; Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002255.pub2>
46. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 5 de febrero de 2014; Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004352.pub3>
47. Anotayanonth S, Subhedar V N, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *CochraneDatabase.of Syst*. 2004;(2).
48. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 15 de agosto de 2014; Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001060.pub2>
49. 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 (London, England)* [Internet]. el 21 de mayo de 2016;387(10033):2117–24. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26944026>
50. Roos C, Spaanderman MEA, Schuit E, Bloemenkamp KWM, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA*. enero de 2013;309(1):41–7.
51. Sanchez-Ramos L, Huddleston JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: An overview of the evidence. *Clin Perinatol*. 2003;30(4):841–54.
52. Roos C, Spaanderman MEA, Schuit E, Bloemenkamp KWM, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of Maintenance Tocolysis With Nifedipine in Threatened Preterm Labor on Perinatal Outcomes. *JAMA* [Internet]. el 2 de



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- enero de 2013;309(1):41. Recuperado a partir de:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.153817>
53. Olson DM, Christiaens I, Gracie S, Yamamoto Y, Mitchell BF. Emerging tocolytics: challenges in designing and testing drugs to delay preterm delivery and prolong pregnancy. *Expert Opin Emerg Drugs* [Internet]. 2008;13(4):695–707. Recuperado a partir de:
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14728210802568764>
 54. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2003;43(3):192–8.
 55. Ku?? P, Lauda??ski P, Pierzy??ski P, Lauda??ski T. The effect of combined tocolysis on in vitro uterine contractility in preterm labour. *Adv Med Sci*. 2011;56(1):88–94.
 56. Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. octubre de 1997;52(10):652–8. Recuperado a partir de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9326758>
 57. de Heus R, Mol BW, Erwich J-JHM, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *Bmj* [Internet]. 2009;338(mar05 2):b744–b744. Recuperado a partir de: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b744>
 58. De Heus R, Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(6):485–90.
 59. schanler, Richard; Smith, Leon; Burns P. Effects of Long-Term Maternal Intravenous Magnesium Sulfate Therapy on Neonatal Calcium Metabolismo and Bone Mineral Content. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43:236–41.
 60. Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. Vol. 15, *Expert Opinion on Drug Safety*. 2016. p. 1163–73.
 61. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* [Internet]. noviembre de 1999;94(5 Pt 2):869–77. Recuperado a partir de:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546776>
 62. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineberg N, Peleg D. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(8):1134–40.
 63. Shah AA, Thjodleifsson B, Murray FE, Kay E, Barry M, Sigthorsson G, et al. Selective inhibition of COX-2 in humans is associated with less gastrointestinal



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

- injury: a comparison of nimesulide and naproxen. *Gut* [Internet]. marzo de 2001;48(3):339–46. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171823>
64. Moise KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 1993;168(5):1350–3. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8498410>
 65. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, Pruder S, Kellogg H, Salari V, et al. The Risk of Necrotizing Enterocolitis After Indomethacin Tocolysis. *Pediatrics* [Internet]. el 1 de julio de 2011;128(1):e54–62. Recuperado a partir de: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-0265>
 66. Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. febrero de 1998;38(1):11–6. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9521382>
 67. Spiesser-Robelet L, Martin B, Carceller A-M, Bussières J-F, Touzin K, Audibert F, et al. [Adverse effects and hemodynamic effects of nifedipine as a tocolytic]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. septiembre de 2015;44(7):614–20.
 68. Clouqueur E, Gautier S, Vaast P, Coulon C, Deruelle P, Subtil D, et al. [Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. abril de 2015;44(4):341–56. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726253>
 69. Padovani TR, Guyatt G, Lopes LC. Nifedipine versus terbutaline, tocolytic effectiveness and maternal and neonatal adverse effects: a randomized, controlled pilot trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. marzo de 2015;116(3):244–50.
 70. Johnson KA, Mason GC. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG an Int J Obstet Gynaecol*. noviembre de 2005;112(11):1583.
 71. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. octubre de 1993;100(10):959–61.
 72. Dimitrova V. Preterm labor – treatment options. En: *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Florence; 2014. p. 4–6.
 73. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG an Int J Obstet Gynaecol*. febrero de 2001;108(2):133–42.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

74. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, 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.* mayo de 2000;182(5):1173–83.
75. Phaneuf S, Asbóth G, MacKenzie IZ, Melin P, López Bernal A. Effect of oxytocin antagonists on the activation of human myometrium in vitro: Atosiban prevents oxytocin-induced desensitization. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(6):1627–34.
76. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG [Internet].* febrero de 2001;108(2):133–42. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236112>
77. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane database Syst Rev [Internet].* el 6 de junio de 2014;(6):CD004452. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24903678>
78. Ochsenbein-Kölbl N, Krähenmann F, Hüsler M, Meuli M, Moehrlen U, Mazzone L, et al. Tocolysis for in utero Surgery: Atosiban Performs Distinctly Better than Magnesium Sulfate. *Fetal Diagn Ther [Internet].* 2018;44(1):59–64. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28813702>
79. Vrachnis N, Malamas FM, Sifakis S, Deligeoroglou E, Iliodromiti Z. The Oxytocin-Oxytocin Receptor System and Its Antagonists as Tocolytic Agents. *Int J Endocrinol [Internet].* 2011;2011:1–8. Recuperado a partir de: <http://www.hindawi.com/journals/ije/2011/350546/>
80. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* abril de 1995;172(4 Pt 1):1304–6. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7726274>
81. Pato M, Varillas C, Frade P, Gómez-Sánchez D, Castro-Vilar L, Blanco S. El tractocile como tratamiento de mantenimiento en la amenaza de parto prematuro en casos seleccionados. *Clin Invest Ginecol Obstet [Internet].* mayo de 2011;38(3):109–13. Recuperado a partir de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210573X09002093>
82. Doret M, Kayem G. Tocolysis for preterm labor without premature preterm rupture of membranes. *J Gynecol Obstet Biol la Reprod [Internet].* Elsevier Masson SAS; 2016;45(10):1374–98. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.018>
83. Hernandez WR, Francisco RPV, Bittar RE, Gomez UT, Zugaib M, Brizot ML. Effect of vaginal progesterone in tocolytic therapy during preterm labor in twin pregnancies: Secondary analysis of a placebo-controlled randomized trial. *J*



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

Obstet Gynaecol Res [Internet]. octubre de 2017;43(10):1536–42.
Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13421>

84. 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* [Internet]. marzo de 2017;210:217–24. Recuperado a partir de: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211516310971>
85. 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* [Internet]. diciembre de 2016;215(6):789.e1-789.e9. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27555315>
86. Xu* Y-J, Ran* L-M, , Xiao-Hua Luo, Shan-Shan Zhai, Zhong-Yuan Zhou, Ying-Ying Zhang Y-HL, Juan Peng, Li-Dan Ren, Teng Hong RL. Clinical efficacy of atosiban treatment in late abortion and preterm labour of twin pregnancy. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9:3946–52.



FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA
Y MEDICINA MATERNO FETAL

