

TOCOLISIS CON BETAMIMETICOS EN EL PARTO PRETERMINO*

Prof. Marc Keirse

Dept. of Obstet. Gynaecol and Reproduction
Leiden University Hospital-Leiden-Holanda

1. Objetivo:

Evaluar los efectos de los betamiméticos en la inhibición del parto pretérmino.

2. Criterios para la consideración de trabajos en esta revisión:

Comparaciones controladas de cualquier betamimético con placebo o tratamiento expectante para la inhibición del parto pretérmino.

3. Trabajos excluidos:

Seis estudios fueron excluidos porque fueron conducidos o informados de una manera tal que impiden evaluar el tratamiento administrado.

Das (1969) no daba seguridad (confirmado por una comunicación personal) que la asignación del tratamiento haya sido randomizada en su estudio, y había inconsistencias en los modos en que el tratamiento había sido dado.

El método de asignación de tratamiento utilizado por Czapo y Herczeg (1977) no era claro. Además ellos incluyeron en el grupo asignado a administración de betamiméticos una proporción importante de pacientes cuyo tratamiento había sido decidido clínicamente, y era imposible separar a estas pacientes de las demás.

Castren y sus colegas (1975) reportaron un estudio en el cual había tres mujeres en el grupo de los betamiméticos y dos en el grupo control, a pesar de la "asignación alternada".

Merkatz y colegas (1980) combinaron varios trabajos de una manera que resulta imposible de analizar. Las mujeres entraban en el grupo de mantenimiento con betamimético luego de haber sido tratadas "con éxito" con ritodrina intramuscular, sin randomización. Además, en el grupo control había pacientes tratadas con etanol, no con placebo. El informe contenía, sin embargo, resultados de 5 centros en los cuales la ritodrina intravenosa había sido

asignada randomizadamente a pacientes que se consideraban en parto pretérmino. Los resultados de uno de estos centros (Spellacy, 1979) fueron publicados separadamente y los datos originales de los otros cuatro centros (Barden, Hobel, Mariona, y Scommegna y Bieniarz) fueron obtenidos por cortesía de los investigadores y de la compañía que produce la droga (Duphar).

Penney y Daniell (1980) informaron el uso de un "índice de prolongación" para su trabajo, pero no proveyeron datos de resultados según asignación.

Weiner et al. (1988) condujeron un trabajo de tocólisis vs. placebo en mujeres con ruptura prematura de membranas antes de las 34 semanas de gestación. De 109 mujeres, 34 (31 por ciento) fueron excluidas de los análisis. Las mujeres que recibieron tocólisis fueron tratadas no sólo con betamiméticos sino también con sulfato de magnesio. Ellas recibieron ritodrina, terbutalina o sulfato de magnesio, y 17 (23 por ciento) de las mujeres cuyos resultados fueron publicados recibieron dos agentes.

Dos estudios (Kim y Park) publicados en coreano, fueron excluidos, faltando mayor información sobre la conducción de los trabajos y sus resultados.

El informe (resumen) de Leake (1980), fue excluido porque no contenía datos categóricos en mediciones de resultados y probablemente se superponía con datos de Hobel incluidos en ésta revisión.

4. Trabajos incluidos:

De los numerosos agentes utilizados clínicamente para la inhibición del parto pretérmino sólo tres drogas betamiméticas (isoxsuprina, ritodrina y terbutalina) están representados en trabajos elegibles para la inclusión en esta revisión.

En el primer estudio (Adam, 1966) la droga utilizada fue isoxsuprina, administrada intramuscularmente con posterior mantenimiento oral.

La amplia mayoría de los estudios (13 de 17 incluidos) trataron con ritodrina (Wesselius-de Casparis et al. 1971; Sivasambo 1972; Spellacy 1979; Christyesen 1980; Larsen 1980; Calder y Patel 1985; Larsen 1986; Leveno; el Canadian Preterm Labour

* Marc Keirse. The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database (1995, Issue 1). Traducido por el Dr. Juan Van der Velde

Investigators Group; y los datos no publicados incluidos en el reporte de Merkatz). En 11 de estos trabajos, la droga se dio primero en forma intravenosa, en 1 se dio intramuscularmente, y en 1 (Larsen 1980) la asignación era de una de 3 diferentes regímenes con ritodrina o manejo "standard". Todos estos trabajos eran seguidos con mantenimiento oral luego que las contracciones hubieran cesado.

Tres trabajos probaron terbutalina (Ingemarsson 1976; Howard 1982; Cotton 1984) inicialmente en forma intravenosa, seguido con mantenimiento oral en dos de ellos (Ingemarsson y Howard).

5. Datos no publicados:

Los autores de todos los estudios fueron contactados para obtener información faltante en los informes. Otros trabajos fueron obtenidos de la compañía productora de la droga.

6. Calidad metodológica:

La asignación al grupo de tratamiento o control fue ciega en 12 de 17 trabajos. En los demás el método de asignación o no estaba descripto (Larsen 1980; Cotton 1984; Sivasambo 1972) o era tal que permitía a los investigadores conocer en qué grupo serían asignados (Calder y Pattel 1985; Leveno 1986).

En 13 de 17 trabajos, los datos estaban disponibles de todas las pacientes, y en estos trabajos no hay selección prejuiciosa de pacientes luego de su ingreso. A menudo esta información no fue publicada en los reportes originales, pero se buscaron datos adicionales contactando a los autores. Este control de selección luego de entrar al estudio no fue posible para los otros ensayos y desafortunadamente dos de ellos (Larsen 1980, y Larsen 1986) eran de los más grandes en estas series. En el segundo estudio de Larsen 26 de 125 mujeres (21 por ciento) fueron excluidas luego de la randomización y esto puede haber introducido un sesgo en la comparación.

Tabla 1: Resumen del tratamiento con betamimético en el parto prematuro

	Log odds ratio (IC 95%)
Parto dentro de las 24 hs	0,31 (0,22-0,45)
Parto dentro de las 48 hs	0,54 (0,40-0,74)
Parto antes de las 37 semanas de E6	0,83 (0,62-1,09)
PN < 2500 g	0,77 (0,58-1,01)
SDR idiopático o problemas respiratorio severos	0,92 (0,67-1,26)
Muerte excluyendo malformaciones letales	0,90 (0,52-1,56)

En al menos 9 de los estudios existían evidencias de que los investigadores habían tratado de hacer el estudio ciego para el tipo de tratamiento asignado cuando se evaluaban los resultados. El estudio ciego absoluto puede ser imposible de conseguir en vista de los marcados efectos cardiovasculares de los agentes betamiméticos, si bien en uno de los trabajos con ritodrina, 3 de 4 mujeres se retiraron por los efectos colaterales aunque recibían placebo.

7. Resultados:

(Tabla 1) Estaban disponibles los datos de los partos a las 24 y 48 horas de entrada al ensayo en 15 y 13 de los 17 estudios, respectivamente (Tablas 2 y 3). En 12 de 14 estudios habían menos partos dentro de las primeras 24 horas en el grupo asignado a tratamiento con betamiméticos que en el grupo control, y en 7 de ellos esta diferencia alcanzó significación estadística. Las mujeres que recibieron betamiméticos tenían significativamente menos partos dentro de las 24 y 48 horas de entrada al trabajo que las mujeres asignadas al tratamiento de control. Si bien la mayoría de los estudios utilizó ritodrina, la magnitud de los efectos en retardar el parto en 24 horas o más eran similares en los trabajos con terbutalina (odds ratio 0,23; intervalo de confianza 95% 0,10-0,56) como con ritodrina (odds ratio 0,31; intervalo de confianza 95% 0,21-0,45).

El efecto de prolongar la gestación hasta el término fue menos marcado, aunque datos de 16 estudios demostraron que la administración de drogas betamiméticas resultó en una menor incidencia de parto prematuro en relación al grupo placebo. (Tabla 4)

Dado que, excepto un ensayo (Cotton y col. 1984), en todos los estudios la tocólisis de ataque fue seguido de tratamiento oral de mantenimiento, es probable que este componente podría haber contribuido a la prolongación de la gesta, particularmente en el grupo placebo.

Los datos de la incidencia de bajo peso al nacer de los 14 trabajos con datos confiables sugieren un efecto favorable de la terapia con betamiméticos (reducción de la incidencia), coherente con la prolongación observada del embarazo (Tabla 5). Los efectos sobre el período latente, duración de la gestación y peso al nacer, no se reflejaron en un descenso detectable en la incidencia de los tradicionales resultados neonatales, p. ej. la incidencia de muerte perinatal no atribuible a malformaciones congénitas y desórdenes respiratorios severos incluyendo Síndrome de Dificultad Respiratoria, que eran similares en los dos grupos. Sin embargo, la estimación de los efectos sobre la muerte perinatal y Síndrome de Dificultad Respiratoria eran imprecisi-

sos, teniendo los odds ratio intervalos de confianza de 0,52 a 1,56 (Tabla 6) y de 0,67 a 1,26 (Tabla 7), respectivamente.

8. Consistencia de los resultados entre los estudios:

Los resultados eran consistentes.

9. Implicancias para la práctica:

Si bien los betamiméticos por sí solos no demostraron tener efecto beneficioso para el feto o el recién nacido, ellos son efectivos para posponer el parto. Esto sugiere que ellos tendrían un lugar en la terapéutica cuando algo útil puede hacerse en el tiempo ganado con su administración. Estas medidas podrían ser: administración de corticoides para promover la maduración pulmonar, traslado de la madre a un centro con adecuadas facilidades para un parto pretérmino, o simplemente uso de un cuidado expectante en un período de gestación en que las chances de una sobrevida son muy pobres.

La falta de algún efecto detectable del tratamiento con betamiméticos sobre la mortalidad o en la morbilidad respiratoria en el neonato puede ser debida a distintos factores. Podría atribuirse a la inclusión en estos estudios de una gran proporción de mujeres en las cuales postergar el parto difícilmente le diera algún beneficio al recién nacido.

Un tratamiento que es efectivo en inhibir un parto pretérmino a las 36 semanas, por ejemplo, puede reducir el parto a las 24 horas o el parto antes de las 37 semanas y el bajo peso al nacer, pero a esa edad gestacional esto tiene poco efecto en reducir la mortalidad perinatal o morbilidad grave. La falta de efectos sobre la mortalidad o la morbilidad respiratoria puede ser debida a efectos adversos directos o indirectos del tratamiento. Esto puede incluir prolongación del embarazo cuando esto no es lo mejor para el feto (como puede ser en casos de desprendimiento de placenta no reconocido clínicamente, hipertensión severa, o RCIU). También es posible que muy poco se haya hecho en el tiempo ganado con la postergación del parto. Sólo en 4 de los trabajos se indicaba cuando se habían dado corticoides antes del parto. Sin embargo, los 2 trabajos que marcaban claramente que algunas mujeres habían recibido corticoides demostraban un riesgo comparable para morbilidad respiratoria neonatal semejante al derivado de los 12 trabajos que daban información sobre ese resultado.

10. Implicancias para la investigación:

Futuras investigaciones deberían concentrarse en explorar si este tratamiento puede mejorar los resultados cuando es aplicado en edades gestacionales muy tempranas.

Tabla 2. Parto dentro de las 24 horas

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	0 /12	8 /13	0,07 (0,01-0,58)
Calder (1985)	4 /37	9 /39	0,43 (0,09-2,03)
Christen. (1980)	0 /14	6 /16	0,10 (0,01-1,05)
Cotton (1984)	6 /19	11 /19	0,35 (0,07-1,86)
Hobel	2 /16	3 /15	0,58 (0,05-6,96)
Howard (1982)	2 /15	2 /18	1,22 (0,08-18,53)
Ingemarsson (1976)	0 /15	10 /15	0,06 (0,01-0,39)
Larsen (1980)	11 /131	6 /45	0,57 (0,13-2,56)
Larsen (1986)	5 /49	16 /50	0,28 (0,08-0,97)
Leveno (1986)	15 /54	25 /52	0,42 (0,15-1,19)
Mariona	0 /4	0 /5	1,00 (1,00-1,00)
Scommegna	1 /15	5 /17	0,24 (0,02-2,35)
Spellacv (1979)	6 /14	11 /15	0,30 (0,04-2,01)
Wesseliu. (1971)	6 /33	15 /30	0,24 (0,06-0,96)
Cdn Thr. (1992)	25 /352	70 /356	0,34 (0,19-0,60)
Total (OR Tipico)	83 /780	197 /705	0,31 (0,22-0,45)

Conclusiones

Los betamiméticos son altamente efectivos para posponer el parto pretérmino en el corto plazo y, aunque en menor grado, para prevenir el parto pretérmino. No hay evidencias que por sí solos tengan un efecto beneficiosos para el feto o el recién nacido. Esto implica que ellos sólo deben ser usados cuando algo útil puede ser hecho en el tiempo ganado con su administración (por ejemplo, administración de corticoides o traslado de la madre a un centro de mayor complejidad).

Bibliografía

1. Adam GS. Isoxuprime and premature labour. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1966; 6: 294-298.
2. Wesselius-De Casparis A, Thiery M, Yo le Sian A, Baumgarten K, Brosens I, Gamissans O, Stokl JG, Vivier W. Result of double-blind, multicenter study with ritodrine in premature labour. Br Med J 1971; 3: 144-147.
3. Sivasambo R. Premature labour. Proceedings of International Symposium on the Treatment of Fetal Risk, Baden, Austria. 1972; 16-20.
4. Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, Schiffrin BS, Paul RH. Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. A randomized study. J Reprod Med 1984; 29: 92-97.
5. Ingemarsson I. Effect of terbutaline on premature labor. A double-blind placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 520-524.
6. Spellacy WN, Cruz AC, Birk SA, Buhi WC. Treatment of premature labour with ritodrine: a randomized controlled study. Obstet Gynecol 1979; 54: 220-223.
7. Christensen KK, Ingemarsson I, Leideman T, Solum H, Svenningsen N. Effect of ritodrine on labor after premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1980; 55: 187-190.
8. Leveno KJ, Guzik DS, Hankins GDV, Klein VR, Young DC, Williams M Lynne. Single-centre randomized trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour. Lancet 1986; 1: 1293-1296.
9. Larsen JF, Eldon K, Lange AP, Leegaard M, Osler M, Sederberg Olsen J, Permin M. Ritodrine in the treatment of preterm labor: second Danish multicenter study. Obstet Gynecol 1986; 67: 607-613.
10. Larsen JF, Hansen MK, Hesseldahi H, Kristoffersen K, Larsen PK, Osler M, Weber J, Eldon K, Lange A. Ritodrine in the treatment of preterm labour – a clinical trial to compare a standard treatment with three regimens involving the use of ritodrine. Br J Obstet Gynecol 1980; 87: 949-957.
11. Howard TE, Killam AP, Penney LL, Daniell WC. A double blind randomized study of terbutaline in premature labor. Milit Med 1982; 147: 305-307.
12. Calder AA, Patel NB. Are betamimetics worthwhile in preterm labour? In: Preterm labour and its consequences. Beard RW, Sharp F (eds), Proceedings of the 13th Study Group of the RCOG, London: RCOG. 1985; 209-218.

Tabla 3. Parto dentro de las 48 horas

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	2 /12	9 /13	0,13 (0,02-0,99)
Calder (1985)	10 /37	12 /39	0,84 (0,23-3,05)
Christen (1980)	7 /14	9 /16	0,78 (0,12-5,03)
Cotton (1984)	9 /19	12 /19	0,54 (0,10-2,82)
Hobel	6 /16	3 /15	2,27 (0,31-16,92)
Howard (1982)	2 /15	2 /18	1,22 (0,08-18,53)
Larsen (1980)	29 /131	10 /45	1,00 (0,34-2,90)
Larsen (1986)	5 /49	17 /50	0,26 (0,07-0,88)
Leveno (1986)	17 /54	29 /52	0,38 (0,14-1,03)
Mariona	2 /4	1 /5	3,32 (0,10-105,19)
Scommegna	6 /15	7 /17	0,95 (0,15-5,94)
Spellacy (1979)	8 /14	11 /15	0,50 (0,07-3,62)
Cdn Thr (1992)	75 /352	126 /356	0,50 (0,33-0,77)
Total (OR Típico)	178 /732	248 /660	0,54 (0,40-0,74)

X^2 (GL= 12) = 16,45

13. Barden TP (contact). Randomized trial of ritodrine vs placebo in threatened preterm delivery SO:
 14. Hobel CJ (contact). Randomized trial of ritodrine vs placebo in threatened preterm delivery SO:
 15. Scommegna A (contact). Randomized trial of ritodrine vs placebo in threatened preterm delivery SO:

16. Mariona A (contact). Randomized trial of ritodrine vs placebo in threatened preterm delivery SO:
 17. [Cdn Threatened PTD Trial], Canadian Preterm Labour Investigators Group. Treatment of preterm labour with the beta-adenergetic agonist ritodrine. N Engl J Med 1992; 327: 308-312.

Tabla 4. Parto dentro de las 37 semanas de edad gestacional

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	6 /12	13 /13	0,07 (0,01-0,77)
Calder 1985	23 /37	19 /39	1,71 (0,52-5,57)
Christen 1980	14 /14	6 /16	1,00 (0,01-1,00)
Cotton 1984	15 /19	16 /19	0,71 (0,08-5,97)
Hobel	10 /16	8 /15	1,44 (0,23-9,11)
Howard 1982	9 /15	5 /18	3,59 (0,60-21,62)
Ingemarsson 1976	3 /15	12 /15	0,10 (0,02-0,62)
Larsen 1980	65 /131	21 /45	1,12 (0,46-2,73)
Larsen 1986	14 /49	23 /50	0,48 (0,16-1,39)
Leveno 1986	40 /54	42 /52	0,68 (0,21-2,25)
Mariona	3 /4	3 /5	1,82 (0,06-57,73)
Scommegna	10 /15	10 /17	1,19 (0,18-8,00)
Sivasambo 1972	14 /33	20 /32	0,45 (0,13-1,61)
Spellacv 1979	12 /14	13 /15	0,93 (0,06-14,16)
Wesseliu 1971	13 /33	21 /30	0,30 (0,08-1,08)
Cdn Thr 1992	240 /352	245 /356	0,97 (0,64-1,47)
Total (OR Típico)	491 /813	487 /736	0,82 (0,62-1,09)

Tabla 5. Peso de nacimiento menor a 2500 g

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	7 /12	10 /13	0,44 (0,05-3,84)
Calder 1985	24 /37	15 /39	2,84 (0,88-9,19)
Christen 1980	13 /14	15 /16	0,87 (0,02-35,76)
Cotton 1984	18 /19	18 /19	1,00 (0,02-40,16)
Hobel	10 /17	8 /16	1,41 (0,24-8,33)
Howard 1982	9 /16	7 /21	2,48 (0,45-13,60)
Ingemarsson 1976	4 /15	10 /15	0,21 (0,03-1,35)
Larsen 1980	39 /131	17 /45	0,69 (0,27-1,80)
Larsen 1986	13 /49	17 /50	0,70 (0,23-2,16)
Leveno 1986	41 /56	46 /55	0,54 (0,17-1,77)
Mariona	2 /4	4 /5	0,30 (0,01-9,54)
Scommegna	5 /16	11 /17	0,27 (0,05-1,60)
Sivasambo 1972	12 /32	21 /32	0,33 (0,09-1,19)
Spellacv 1979	13 /15	12 /15	1,59 (0,13-19,02)
Cdn Thr 1992	210 /376	241 /390	0,78 (0,54-1,14)
Total (Or Típico)	420 /809	452 /748	0,77 (0,58-1,01)

Tabla 6. Mortalidad excluyendo malformaciones letales

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	7 /12	10 /13	0,44 (0,05-3,84)
Adam 1966	9 /28	7 /24	1,15 (0,25-5,34)
Barden	1 /12	0 /13	8,03 (0,05-1392,8)
Calder 1985	0 /37	1 /39	0,14 (0,00-24,65)
Christen 1980	1 /14	0 /16	8,52 (0,05-1489,1)
Cotton 1984	1 /19	4 /19	0,26 (0,02-2,99)
Hobel	2 /17	0 /16	7,42 (0,18-300,82)
Howard 1982	1 /16	1 /21	1,33 (0,03-55,24)
Ingemarsson 1976	0 /15	0 /15	1,00 (1,00-1,00)
Larsen 1980	11 /131	2 /45	1,78 (0,33-9,69)
Larsen 1986	1 /49	2 /50	0,52 (0,03-10,44)
Leveno 1986	2 /56	3 /55	0,65 (0,06-6,77)
Mariona	1 /4	1 /5	1,29 (0,03-65,08)
Scommegna	0 /16	1 /17	0,14 (0,00-24,85)
Spellacv 1979	1 /15	4 /15	0,25 (0,02-2,97)
Wesseliu 1971	2 /33	1 /30	1,81 (0,09-37,29)
Cdn Thr 1992	19 /380	23 /391	0,84 (0,37-1,91)
Total (OR Típico)	52 /842	50 /771	0,90 (0,52-1,56)

Tabla 7. SDRI o problemas respiratorios severos

Estudio (año)	Tratamiento (Obs/Total)	Control (Obs/Total)	Log odds ratio (IC 99%)
Barden	5 /12	4 /13	1,57 (0,19-12,92)
Calder 1985	4 /37	3 /39	1,44 (0,19-11,01)
Christen 1980	2 /14	1 /16	2,37 (0,11-52,06)
Cotton 1984	4 /19	6 /19	0,59 (0,09-3,83)
Hobel	9 /17	5 /16	2,37 (0,40-14,14)
Howard 1982	3 /16	1 /21	4,10 (0,27-61,98)
Ingemarsson 1976	0 /15	3 /15	0,12 (0,01-2,55)
Larsen 1980	15 /131	1 /45	3,04 (0,65-14,21)
Larsen 1986	3 /49	6 /50	0,49 (0,08-2,97)
Leveno 1986	25 /56	24 /55	1,04 (0,39-2,78)
Scommegna	0 /16	3 /17	0,13 (0,01-2,73)
Spellacv 1979	0 /15	3 /15	0,12 (0,01-2,74)
Cdn Thr 1992	123 /370	141 /380	0,84 (0,57-1,25)
Total (OR Típico)	193 /766	201 /701	0,92 (0,67-1,26)

X^2 (GL= 12)= 19,33