

Pregunta 7. ¿Cuál es la efectividad clínica de los tocolíticos en mujeres con labor de PPT sospechado o confirmado para mejorar desenlaces maternos y neonatales?

Conceptos generales y específicos

En mujeres en labor de PPT la tocólisis puede ser útil para retrasar el parto (68), brindando así tiempo para realizar una adecuada administración de corticoesteroides y referir a la gestante a un nivel de atención con unidades especializadas (69).

Evidencia encontrada por las GPC seleccionadas

Dos de las guías seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecían recomendaciones para esta pregunta: las guías de NICE (2015) y KCE (2014). Se decidió tomar en consideración la GPC KCE (2014) debido a ser aquella que incluye más tipos de tocolíticos.

Actualización de la búsqueda

Se actualizó la evidencia desde el 5 de junio del 2013 hasta el 2 de octubre del 2017. Se encontró 360 títulos de los cuáles se incluyó 10 estudios, Colón 2016 (70), Nijman 2017 (71), Caliskan 2015 (72), Wood 2017 (73), Alavi 2015 (74), Hernández 2017 (75), Van Vliet 2016 (76), Van Vliet 2016 (77) (mismo autor que el anterior), Aggarwal 2018 (78) y Verdurmen 2017 (79).

- Colón, ECA n=30, sobre terapia tocolítica con sulfato de magnesio versus placebo en pacientes con desprendimiento de placenta pretérmino no severa: no encontraron diferencia en prolongación de la gestación, ni en riesgo de efectos adversos.
- Nijman, n=117, análisis secundario de desenlaces neonatales (injurias cerebrales) del ensayo clínico aleatorizado APOSTEL III, gestantes con 32 semanas o menos, que recibieron nifedipino vs atosiban. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Caliskan ECA n=41. Gliceril trinitrato vs sulfato de magnesio para tocólisis. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación; encontraron menos eventos adversos con el gliceril nitrato.
- Wood. ECA n=41 progesterona como mantenimiento en labor de PPT detenida. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Alavi. ECA n=70. Isoxsuprine (beta mimético) vs no tratamiento, en gestantes con labor de PPT detenida con sulfato de magnesio. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Hernández, ECA en gemelar, n=57. Progesterona vaginal como terapia de mantenimiento vs placebo en mujeres que han recibido Atosiban. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.
- Aggarwal, ECA n=50, nifedipino de mantenimiento. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación ni en desenlaces neonatales.
- Van Vliet, n=170, seguimiento 2 años del ECA APOSTEL II, nifedipino de mantenimiento vs placebo. En niños que recibieron nifedipino más problemas motores finos (OR 3.43, 95%CI 1.29-9.14)

- Verdurmen, RS de 6 ECA, n=169, sobre efecto de tocolíticos en feto. No hubo efectos significativos con nifedipino, atosiban e indometacina. Aumento en latidos con fenoterol y ritodrina
- Van Vliet, APOSTEL III ECA n=545. Nifedipino vs Atosiban de mantenimiento. No encontraron diferencia en prolongación de la gestación.

Evidencia considerada para la formulación de recomendaciones

Se decidió usar la evidencia de la GPC KCE, debido a que se consideró que la nueva evidencia encontrada no aportaba a la toma de decisiones.

La GPC KCE usa principalmente la RS de Haas 2012 (80). La RS y meta-análisis en red (*network meta analysis*) de Haas 2012 sobre tipo de terapia tocolítica en PPT incluye 95 ECA. Los meta-análisis previos sobre tocólisis comparaban un agente de tocolítico versus placebo, pero no comparaba los agentes entre sí. Los resultados se presentaron por agente tocolítico (tabla 1 del artículo Haas 2012).

En gestantes con amenaza o labor de PPT los siguientes agentes tocolíticos fueron superiores al placebo para retrasar el parto por 48 horas:

- Betamiméticos (OR=2.41; 95%CI : 1.27; 4.55)
- Inhibidores de prostaglandinas (OR=5.39; 95%CI: 2.14; 12.34)
- Bloqueadores de canales de calcio (OR=2.71; 95%CI: 1.17; 5.91)
- Sulfato de magnesio (OR=2.76; 95%CI: 1.58; 4.94)
- Bloqueadores de receptores de oxitocina (OR=2.02; 95%CI: 1.10; 3.80).

En RN de gestantes con amenaza o labor de PPT, no encontraron diferencias en la frecuencia de SDR, en comparación con los RN de madres que recibieron placebo o no tratamiento, en los siguientes agentes tocolíticos:

- Betamiméticos (OR=0.85; 95%CI: 0.50-1.45)
- Inhibidores de prostaglandinas prostaglandin inhibitors (OR=0.87; 95%CI: 0.40-1.75)
- Bloqueadores de canales de calcio (OR=0.71; 95%CI: 0.37-1.49)
- Sulfato de magnesio (OR=0.99; 95%CI: 0.58-1.71)
- Bloqueadores de receptores de oxitocina (OR=0.89; 95%CI: 0.55-1.37).

No hubo efectos significativos en la mortalidad neonatal ni en eventos adversos severos en el grupo que recibió algún agente tocolítico en comparación con los que recibieron placebo.

Beneficios y daños de las opciones

En las gestantes que recibieron terapia tocolítica en mujeres:

- **Beneficios:** los siguientes tocolíticos: inhibidores de prostaglandinas, betamiméticos, sulfato de magnesio, bloqueadores de canales de calcio, bloqueadores de receptores de oxitocina retrasaron el parto por más de 48 horas.

- **Daños:** No hubo efectos significativos en la mortalidad neonatal ni en eventos adversos severos en el grupo que recibió algún agente tocolítico en comparación con los que recibieron placebo.
- **Conclusión:** Los cinco tipos de tocolíticos estudiados retrasaron el parto por más de 48 horas. Los Inhibidores de prostaglandinas y los Bloqueadores de canales de calcio fueron los tocolíticos más seguros.

Calidad de la evidencia:

Para la evaluación de la calidad de la evidencia proveniente de la RS de Haas 2012, se creó una tabla GRADE para cada comparación (tocolítico versus placebo). Se consideró que la evidencia era indirecta debido a que provino de un meta-análisis en red. La calidad de la evidencia para cada comparación fue **muy baja** para todas las comparaciones de dicha RS (**Anexo N° 4**).

Valores y preferencias: el GEG-local consideró que las madres preferirán recibir intervenciones que puedan favorecer los desenlaces neonatales sin causar daños, por lo tanto, se espera que las mujeres acepten la terapia tocolítica, si esta va a permitir transferirla a un centro de mayor complejidad o recibir corticoides prenatales o sulfato de magnesio prenatal.

Aceptabilidad y factibilidad: Las recomendaciones sobre el uso de bloqueadores de calcio y antagonistas de oxitocina son aceptables por los especialistas de EsSalud. Sin embargo los antagonistas de oxitocina se administran por vía endovenosa en varias fases, incluida perfusión continua; así mismo su uso no se encuentra disponible en EsSalud. Por ello, podría no ser factible su utilización.

Uso de recursos: los costos de los agentes tocolíticos recomendados no son altos. La GPC NICE encontró que los bloqueadores de canales de calcio y los nitratos fueron los agentes tocolíticos más costo-efectivos.

De la evidencia a la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** Cabe resaltar que la terapia tocolítica por sí sola no disminuye los desenlaces negativos. Sin embargo, la evidencia sugiere que la terapia tocolítica demora el PPT por más de 48 horas lo que permitiría transferir a la paciente a un centro de mayor complejidad y prescribir corticoides y sulfato de magnesio para mejorar desenlaces neonatales. Por lo tanto, se decidió establecer una recomendación **a favor** de brindar terapia tocolítica.
- **Fuerza de la recomendación:** la evidencia sobre el beneficio de los tocolíticos fue indirecta, ya que se basa en comparaciones indirectas por lo que se formuló una recomendación **condicional**.

Planteamiento de los puntos de buena práctica clínica

1. Si bien todos los agentes tocolíticos parecen tener efectos, el GEG-Local consideró que se deberían preferir los bloqueadores de canales de calcio puesto que los otros agentes podrían ser más difíciles de administrar o pueden presentar más efectos secundarios.

2. El GEG-Local decidió adoptar la recomendación de la GPC de KCE de no indicar terapia de mantenimiento con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni nifedipino a gestantes con sospecha de labor de PPT. Sin embargo, se puede considerar terapia de mantenimiento con progesterona. Esto en base a consenso por expertos.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Recomendaciones:

1. En mujeres con amenaza de labor de PPT entre las 24⁺⁰ y 33⁺⁶ semanas, sugerimos brindar terapia tocolítica por 48 horas con la finalidad de procurar retrasar el parto, lo cual permitirá administrar terapia con corticoesteroides y/o transferir al tercer nivel.

Recomendación condicional a favor

Calidad de evidencia: Muy baja ⊕⊖⊖⊖

Puntos de buena práctica clínica:

1. Los bloqueadores de canales de calcio (nifedipino) son los agentes tocolíticos de primera elección.
2. Después de 48 horas de terapia tocolítica, no indique terapia de mantenimiento tocolítica con sulfato de magnesio, betamiméticos orales, antagonistas de oxitocina ni bloqueadores de canales de calcio. Sin embargo, puede considerar terapia tocolítica de mantenimiento con progesterona vía vaginal.