

CLORHIDRATO DE ISOXUPRINA ORAL COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

Maria Colmenares-Vega, Oneida Delgado-Delgado, Rosa Alfonso-Pérez, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Juan Perozo-Romero, Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. Teléfono: 0416-2605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

Resumen

El objetivo de la investigación fue determinar los efectos del clorhidrato de isoxuprina oral como tratamiento de mantenimiento en pacientes con amenaza de parto pretérmino. Se seleccionaron pacientes con síntomas de parto pretérmino que fueron tratadas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Las pacientes se incluyeron en el estudio una vez que se logró abolir las contracciones uterinas con el tratamiento con clorhidrato de isoxuprina intravenoso. El tratamiento oral se inició el último día del tratamiento intravenoso. El grupo de tratamiento (grupo A) recibió 10 mg de clorhidrato de isoxuprina tres veces al día. El grupo B (controles) no recibió ningún tipo de tratamiento farmacológico. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, porcentaje de primiparidad, parto pretérmino previo, cirugía uterina previa y edad gestacional al inicio del tratamiento ($p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en el número de partos en las primeras 72 horas, antes de las 34 semanas, antes de las 37 semanas y después de las 37 semanas de embarazo ($p = ns$). Se observó un aumento significativo en la incidencia de efectos adversos (palpitaciones, temblores y taquicardia) en las pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina ($p < 0,05$). Se concluye que el clorhidrato de isoxuprina no produce ningún beneficio y aumentó la frecuencia de efectos adversos en pacientes que lo utilizaron como terapia de mantenimiento en amenaza de parto pretérmino.

Palabras claves: Clorhidrato de isoxuprina, parto pretérmino, terapia de mantenimiento.

Abstract

Oral isoxuprine clorhidrate as maintenance treatment for patients with threatened preterm labor.

The objective of this research was to determine the effects of oral isoxuprine clorhidrate as maintenance treatment for patients with threatened preterm labor. Patients were selected with symptoms of preterm labor treated at Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Patients were included in the research after abolishment of uterine contractions with intravenous isoxuprine clorhidrate. Oral treatment began the last day of endovenous treatment. Treatment group (Group A) received 10 mg of isoxuprine clorhidrate three times a day. Group B (controls) received no pharmacological treatment. There were not significant statistical differences in maternal age, primiparity percentage, previous preterm labor, previous uterine surgery and gestational age at the beginning of treatment ($p = ns$). There were not significant differences in the number of deliveries in the first 72 hours, before 34 weeks, before 37 weeks and after 37 weeks of pregnancy ($p = ns$). There was a higher significant incidence of adverse effects (palpitations, tremor and tachycardia) in patients treated with isoxuprine clorhidrate ($p < 0.05$). It is concluded that isoxuprine clorhidrate did not produce any benefits but increased the frequency of adverse effects in patients who used it as maintenance treatment with threatened preterm labor.

Keywords: Isoxuprine clorhidrate, preterm labor, maintenance treatment.

INTRODUCCIÓN.

Una proporción sustancial de embarazadas experimenta un episodio de amenaza de parto pretérmino que no progresa hasta el parto si es activamente tratado con tratamiento tocolítico intravenoso (Shim et al. 2006). Después de terminar el tratamiento intravenoso, muchas pacientes son tratadas con drogas tocolíticas orales. Sin embargo, a pesar del uso relativamente común del tratamiento oral de mantenimiento, existe poca evidencia de estudios controlados sobre su efectividad en estas pacientes, independientemente del tipo de medicamento utilizado (Sayin et al. 2004; Dodd et al. 2006; Shim et al. 2006).

La evidencia muestra que tales tratamientos producen una menor incidencia y más largos periodo de recurrencia, pero sin reducción de la frecuencia de parto pretérmino o mejoría significativa en la morbilidad y mortalidad perinatal (Sánchez-Ramos et al. 1999; Enkin et al. 2001; Berkman et al. 2003; Faneite et al. 2006; Shim et al. 2006). El clorhidrato de isoxuprina es una de las drogas tocolíticas más usadas en el país. Debido a la baja biodisponibilidad y la corta vida media de los diferentes drogas betamiméticas, se ha propuesto su relativa ineficiencia (Sánchez-Ramos et al. 1999; Berkman et al. 2003; Anotayanonth et al. 2004; Cook et al 2004; Shim et al. 2006). Los betamiméticos no han demostrado beneficios significativos en el

tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, pero sí producen una marcada presencia de efectos adversos metabólicos y cardiovasculares (van Assche et al. 1990; Matijevic et al. 2006). Sin embargo, los betamiméticos tienen efectos adversos que pueden ser muy severos para la madre y para el feto, ya que algunos de ellos atraviesan la placenta (Sánchez-Ramos et al. 1999; Pezzati et al. 2001; Rozenberg 2001; Anotayanonth et al. 2004; Van De Water et al. 2008).

El objetivo de la investigación fue determinar los efectos del clorhidrato de isoxuprina oral como tratamiento de mantenimiento en pacientes con amenaza de parto pretérmino.

METODOLOGÍA.

Se seleccionaron pacientes con síntomas de parto pretérmino que fueron tratadas en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. El parto pretérmino se diagnosticó de la siguiente manera: embarazo de 24 a 35 semanas de gestación, más de 5 contracciones por hora en 2 horas, dilatación de 2 centímetros con borramiento menor del 60%. Todas las pacientes recibieron corticosteroides (2 dosis de 12 mg de betametasona cada 24 horas) para promover la maduración pulmonar y tratamiento con clorhidrato de isoxuprina (40 mg cada 8 horas) endovenoso para el tratamiento de las contracciones uterinas, de acuerdo con el protocolo del tratamiento del hospital.

Se excluyeron aquellas pacientes con contracciones uterinas dolorosas y clínicamente palpables, dilatación cervical mayor de 5, signos o síntomas clínicos de infección (definida como flujo vaginal fétido, conteo de leucocitos mayor de $16000 \times \text{mm}^3$ y proteína C reactiva mayor de 8 mg/dl), signos de sufrimiento fetal y perfil biofísico menor de 8 puntos. Las pacientes con episodios recurrentes de amenaza de parto pretérmino fueron tratadas con clorhidrato de isoxuprina intravenoso y no participaron en la investigación.

Las pacientes se incluyeron en el estudio una vez que se logró abolir las contracciones uterinas con clorhidrato de isoxuprina intravenoso. El tratamiento oral se inició el último día del tratamiento intravenoso. El grupo de tratamiento (grupo A) recibió 10 mg de clorhidrato de isoxuprina tres veces al día. El grupo B (controles) no recibió ningún tipo de tratamiento farmacológico. A ambos grupos se les dieron recomendaciones sobre actividad física e información sobre los síntomas de la amenaza de parto pretérmino. Las pacientes en ambos grupos se mantuvieron hospitalizadas 48 horas después del final del tratamiento intravenoso.

Todas las pacientes fueron evaluadas semanalmente en la consulta de alto riesgo. El tratamiento oral fue suspendido al cumplir las 35 semanas de embarazo o en caso de efectos adversos severos, signos de corioamnionitis o sufrimiento fetal. Se consideró tratamiento exitoso como la ausencia de parto o de readmisiones para tratamiento endovenoso antes del término del embarazo. Se evaluaron la recurrencia de parto pretérmino en las primeras 72 horas, antes de las 34 semanas y antes de las 37 semanas, peso al nacer, Apgar al minuto y a los 5 minutos, complicaciones neonatales y efectos adversos maternos.

Se utilizó la prueba exacta de Fischer para analizar los datos categóricos. La prueba t de Student se utilizó para evaluar las variables continuas. Se fijó $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se seleccionaron 190 pacientes que completaron los criterios de inclusión. En todas las pacientes se logró el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en forma satisfactoria. Se excluyeron cuatro pacientes en el grupo de clorhidrato de isoxuprina debido a que no asistieron a las consultas de seguimiento ambulatorio. Las 186 pacientes restantes fueron asignadas para recibir clorhidrato de isoxuprina (grupo A; $n = 91$) o ningún tipo de tratamiento farmacológico (grupo B; $n = 95$). Las características generales de las pacientes de cada grupo de estudio se muestran en la tabla 1.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, porcentaje de primiparidad, parto pretérmino previo, cirugía uterina previa y edad gestacional al inicio del tratamiento ($p = \text{ns}$). Los grupos también eran similares en relación con la dilatación inicial y al puntaje de Bishop al momento del inicio del tratamiento ($p = \text{ns}$). Tampoco se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración del tratamiento tocolítico intravenoso durante la hospitalización ($p = \text{ns}$).

Con respecto a las características obstétricas y neonatales (tabla 2), no se encontraron diferencias significativas en el número de partos en las primeras 72 horas, antes de las 34 semanas, antes de las 37 semanas y después de las 37 semanas ($p = \text{ns}$). El peso de los recién nacidos del grupo A fue de 3206 ± 241 gramos y los del grupo B de 3105 ± 276 gramos ($p = \text{ni}$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de recién nacidos con puntaje de Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos ni el número de complicaciones neonatales entre

Tabla 1. Características maternas.

	GRUPO A Clorhidrato de isoxuprina (n = 91)	GRUPO B Controles (n = 95)	p
Edad, años	22,9 ± 3,7	22,3 ± 3,1	ns
Primiparidad, n (%)	39 (42,9)	37 (38,9)	ns
Parto pretérmino previo, n (%)	7 (7,7)	6 (6,3)	ns
Cirugía uterina previa, n (%)	5 (5,5)	3 (3,2)	ns
Edad gestacional al inicio del tratamiento, semanas	31,5 ± 3,6	31,3 ± 2,1	ns
Dilatación cervical al inicio del tratamiento, centímetros	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,3	ns
Puntaje de Bishop > 4, n (%)	(5,5)	6 (6,3)	ns
Duración del tratamiento tocolítico endovenoso durante la hospitalización, días	5,9 ± 1,9	6,1 ± 2,4	ns

Tabla 2. Características obstétricas y neonatales.

	GRUPO A Clorhidrato de isoxuprina (n = 91)	GRUPO B Controles (n = 95)	p
Parto en las primeras 72 horas, n (%)	1 (1,1)	3 (3,2)	ns
Parto antes de las 34 semanas, n (%)	9 (9,9)	7 (7,4)	ns
Parto antes de las 37 semanas, n (%)	35 (38,5)	32 (33,7)	ns
Parto después de las 37 semanas, n (%)	47 (51,6)	56 (58,9)	ns
Peso al nacer, gramos	3206 ± 241	3105 ± 276	ns
Apgar menor de 7 puntos a los 5 minutos, n (%)	4 (4,4)	5 (5,3)	ns
Complicaciones neonatales, n (%)	8 (8,8)	7 (7,4)	ns

ambos grupos de estudio (p = ni). Se observó un aumento significativo en la incidencia de efectos adversos en las pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina (tabla 3). La presencia de palpitations (56 casos en el grupo A comparado con 14 casos en

el grupo B; p < 0,05), temblores (25 casos en el grupo A comparado con 3 casos en el grupo B; p < 0,05) y taquicardia (21 casos en el grupo A comparado con 6 casos en el grupo B; p < 0,05) fueron los efectos adversos más frecuentes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de disnea, hipotensión y taquicardia fetal entre los grupos de estudio (p = ns).

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación no demostraron diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con clorhidrato de isoxuprina oral. Más aún, la terapia de mantenimiento no produjo diferencias en el retraso del parto, comparado con el grupo control, pero sí se encontró una alta incidencia de efectos adversos maternos (palpitaciones, temblor y taquicardia).

Holleboom et al. (1996) obtuvieron resultados diferentes, aunque el diseño de la investigación fue similar a esta investigación, pero en ese estudio el número de pacientes fue menor. Existen dos posibles explicaciones para estas diferencias. La primera explicación puede ser que en esta investigación se excluyeron los embarazos gemelares, ya que la posibilidad de recurrencia de la amenaza de parto pretérmino puede ser alta. Por lo tanto, es posible que la terapia de mantenimiento oral en los embarazos múltiples pueda ser confusa. La segunda explicación puede estar relacionada con la infección. Esta es la segunda causa más común de amenaza de parto pretérmino, motivo por el cual excluimos a las pacientes con parámetros clínicos y de laboratorio de infección.

Tabla 3. Efectos adversos.

	GRUPO A Clorhidrato de isoxuprina (n = 91)	GRUPO B Controles (n = 95)	p
Palpitaciones	56 (61,5)	14 (14,7)	< 0,001
Temblor	25 (27,5)	3 (3,2)	< 0,001
Taquicardia	21 (23,1)	6 (6,3)	< 0,001
Disnea	4 (4,4)	1 (1,1)	ns
Hipotensión	3 (3,3)	2 (2,1)	ns
Taquicardia fetal	3 (3,3)	2 (2,1)	ns

Los conocidos los efectos maternos adversos y fetales de los betamiméticos (Sánchez-Ramos et al.

1999; Pezzati et al. 2001; Anotayanonth et al. 2004; Van De Water et al. 2008) también se observaron en esta investigación. Sin embargo, no se encontraron efectos adversos importantes. El tratamiento oral con clorhidrato de isoxuprina se suspendió en 11 pacientes debido a los efectos maternos. Ninguna de las mujeres necesitó tratamiento intravenoso con clorhidrato de isoxuprina y 3 de ellas parieron antes de las 35 semanas. Los efectos adversos pueden disminuir significativamente el cumplimiento del tratamiento oral con clorhidrato de isoxuprina.

La eficacia del tratamiento tocolítico oral de mantenimiento después del tratamiento intravenoso del parto pretérmino continúa siendo controversial (Sánchez-Ramos et al. 1999; Enkin et al. 2001; Berkman et al. 2003; Shim et al. 2006; Griffin 2007; Lamont et al. 2009). Estos hechos también son similares para el uso de ritodrina, terbutalina, sulfato de magnesio y bloqueadores de los canales de calcio (Crowther et al. 2002; Gaunekar et al. 2004; Shim et al. 2006; Laohapojanart et al. 2007). Un meta-análisis no podría suministrar resultados concluyentes debido a que no se puede realizar por la pequeña cantidad de trabajos propiamente diseñados y las diferentes definiciones de las variables a medir (Anotayanonth et al. 2004). Sánchez-Ramos et al. (1999) concluyeron que la tocólisis de mantenimiento no reduce la incidencia de recurrencia de parto pretérmino.

El clorhidrato de isoxuprina es ampliamente utilizado debido a su bajo costo. En un estudio en Australia y Nueva Zelanda, demostró que la droga de primera elección para tocólisis eran los agentes betamiméticos, seguidos por la nifedipina y que el mantenimiento era utilizados por un tercio de los encuestados (Cook et al. 2004). Las preparaciones de mantenimiento después del tratamiento tocolítico intravenoso son parte de la mayoría de los protocolos (King et al. 1988; Moutquin et al. 2000; Nanda et al. 2002; Shim et al. 2006). Esto va en contra de los resultados disponibles en los meta-análisis que demuestra que el tratamiento de mantenimiento no ofrece ventajas sobre el placebo en el periodo de latencia y recurrencia de la amenaza del parto pretérmino y el parto (Rozenberg 2001; Laohapojanart et al. 2007).

El tratamiento tocolítico de mantenimiento oral produce aumento de los gastos al igual que el aumento del uso de medicamentos que pueden ser potencialmente dañinos para la embarazada y el feto. A pesar de que en esta investigación los efectos adversos fueron relativamente leves y no produjeron daños, existen informes de complicaciones serias que incluyen somnolencia, náuseas y temblores como los

más comunes. Se han reportado casos de edema pulmonar después de su uso (Findik et al. 2007).

A pesar de los hallazgos de esta investigación y de otros estudios, algunos médicos continuarán utilizando los tocolíticos de mantenimiento, principalmente para reducir la ansiedad materna (Lyell et al. 2007). Sin embargo, si los parámetros clínicos y de laboratorio no sugieren infección y es un embarazo simple, que ha sido tratado exitosamente con betamiméticos endovenosos, no existe la necesidad de utilizar betamiméticos de mantenimiento.

CONCLUSIÓN.

Se concluye que el clorhidrato de isoxuprina no produjo ningún beneficio y aumentó la frecuencia de efectos adversos en pacientes que lo utilizaron como terapia de mantenimiento en amenaza de parto pretérmino.

REFERENCIAS

- Anotayanonth S, Subhedar N, Gamer P et al. 2004. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD004352.
- Berkman N, Thorp J, Lork K et al. 2003. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1648-1659.
- Cook C, Peek M. 2004. Survey of the management of preterm labour in Australia and New Zealand in 2002. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44: 35-38.
- Crowther C, Hiller J, Doyle L. 2002. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD001060.
- Dodd J, Crowther C, Dare M et al. 2006. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD003927.
- Enkin M, Keirse M, Neilson J, et al. 2001. Effective care in pregnancy and childbirth: a synopsis. *Birth* 28: 41-51.
- Faneite P, Rivera C, Amato R et al. 2006. Prematurez: resultados perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 66: 213-218.
- Findik S, Dirican A, Sengul B et al. 2007. Acute pulmonary edema secondary to long-term use of oral ritodrine in a woman with a triplet pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 96: 208-211.
- Gaunekar N, Crowther C. 2004. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD004071.

Griffin G. 2007. Are oral betamimetics effective maintenance therapies after threatened preterm labor? *Am Fam Physician* 75: 648-649.

Holleboom C, Merkus J, van Elferen J et al. 1996. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *BJOG* 103: 702-705.

King J, Grant A, Keirse M et al. 1988. Beta-mimetics in preterm labour: an overview of the randomized controlled trials. *BJOG* 95: 211-222.

Lamont R, Jayasooriya G. 2009. Progestational agents for the prevention of preterm birth. *J Perinat Med* 37: 12-14.

Laohapojanart N, Soorapan S, Wachaprechanont T et al. 2007. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thai* 90: 2641-2649.

Lyell D, Pullen K, Campbell L et al. 2007. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 110: 61-67.

Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. 2006. Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial. *Croat Med J* 47: 25-31.

Moutquin J, Sherman D, Cohen H et al. 2000. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 182: 1191-1199.

Nanda K, Cook L, Gallo M et al. 2002. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm

labor for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003933.

Pezzati M, Giani T, Gambi B et al. 2001. Influence of maternal magnesium sulphate and ritodrine treatment on cerebral blood flow velocity of the preterm newborn. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 18-23.

Rozenberg P. 2001. Tocolysis, use of beta-sympatomimetics for threatening preterm delivery: a critical review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 30: 221-230.

Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Gaudier F et al. 1999. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 181: 484-490.

Sayin N, Varol F, Balkanli-Kaplan P et al. 2004. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J Perinat Med* 32: 220-224.

Shim J, Park Y, Yoon B et al. 2006. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG* 113: 1228-1234.

van Assche A, Thoumsin H, Hendrickx B et al. 1990. Efficacy, safety and tolerance of oral sustained-release ritodrine given after intravenous administration in the treatment of premature labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 34: 229-234.

Van De Water M, Kessel E, De Kleine M et al. 2008. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87: 340-345.

Recibido: 17 julio 2009. Aceptado: 15 octubre 2009.

MedULA le invita a publicar en sus páginas, los resultados de sus investigaciones u otra información en ciencias de la salud.

Apartado 870. Mérida. Venezuela.

medula@ula.ve

MedULA en Internet

Usted puede acceder y descargar todos los contenidos de la revista **MedULA**, a texto completo, desde algunas de las siguientes páginas de la Web, entre otras: www.saber.ula.ve/medula; www.latindex.org; www.periodica.org; www.doaj.org; www.freemedicaljournals.com; www.fj4d.com; <http://dialnet.unirioja.es/servlet/extrev?codigo=7642>; www.portalesmedicos.com; <http://web5.infotrac.galegroup.com>; www.ebsco.com; www.monografias.com; www.imbiomed.com; www.indexcopernicus.com