

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**



**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE ATOSIBAN COMO
TOCOLÍTICO DE MANTENIMIENTO
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO**

TESIS DOCTORAL

FERNANDO MAGDALENO DANS

Madrid, 2013

**Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DE ATOSIBAN COMO
TOCOLÍTICO DE MANTENIMIENTO
EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO**

**Trabajo presentado para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía**

Doctorando: FERNANDO MAGDALENO DANS

Director: PROF. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Madrid, 2013

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología



D. Antonio González González, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario La Paz de Madrid y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, certifica que la tesis doctoral “Evaluación de la eficacia y seguridad de atosiban como tocolítico de mantenimiento en la amenaza de parto pretérmino” es apta y reúne las condiciones necesarias para ser presentada ante el correspondiente Tribunal Calificador.

Y para que conste y obre los efectos oportunos, firma el presente certificado en Madrid a 20 septiembre de 2012.



Prof. Antonio González González

Si buscas resultados distintos, no hagas siempre lo mismo
(Albert Einstein)

A mi madre, a la que cada día echo más de menos

AGRADECIMIENTOS

Al **Prof. Antonio González**, director de esta tesis y principal responsable de su culminación, gracias a su apoyo y estímulo constantes. Siempre le estaré agradecido y siempre será para mí una referencia fundamental, y no solo en el mundo de la Obstetricia sino, sobre todo, en el ámbito de la vida.

Al **Prof. José Antonio Usandizaga**, mi maestro, en el sentido más amplio del término, y artífice directo, ya desde mis años de estudiante en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma, de mi vocación obstétrica.

Al **Prof. Enrique Iglesias**, mi tutor como MIR, mi director de la tesina de licenciatura y junto al que pasé los mejores años de mi formación, siendo siempre un modelo a imitar, tanto profesional como humano.

Al **Dr. Eduardo Cabrillo**, mi jefe durante muchos años, pero también mi amigo y la persona que continuamente ha estado a mi lado sin tener que pedírselo.

A la **Dra. Marta Sancha**, sobre la que sobran las palabras, pues conoce casi mejor que yo mis sentimientos. Ella ha sido una pieza clave en la elaboración de este trabajo y lo debe considerar como suyo.

A la **Dra. Sara López Magallón**, que convierte nuestra labor diaria en el paritorio en un auténtico placer. También ha sido primordial en el desarrollo de esta tesis y también la pertenece.

Al **Dr. Jesús Díaz**, responsable directo del tratamiento estadístico del estudio y cuyo saber es digno de admiración y su ayuda digna de elogio.

A **mis compañeros** del Servicio de Obstetricia y del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, con los que he compartido muchos años de trabajo diario, guardias, quirófanos, sesiones clínicas y un infinito número de vivencias.

A **mis amigos**, José Mari, Julia, Manolo, Carmen, Paco, Flori..., a los que debo tantas cosas.

A **mis padres y a mi hermana**, testigos permanentes de mi trayectoria vital y de mi trabajo, por su comprensión y cariño.

A **mi mujer y a mis dos hijos**, los principales referentes de mi vida y sus tres motores fundamentales. Gracias por todo.

Y, finalmente, a la **escuela de la Maternidad de La Paz**, al espíritu de la misma, mérito indiscutible del Prof. José Antonio Usandizaga, pero en la que también han sido esenciales otros muchos profesionales del Servicio (Prof. González, Prof. Hernández Alcántara, Prof. Ordás, Prof. Iglesias, Dr. Cabrillo, Dr. Pérez Piñar, Dr. Rajo, Dra. Cuadrado, Dr. Armas, Dr. Charines, Dr. Reque, Dr. Oñorbe, Dr. Mendaña, Dr. Mesa, Dr. Sanguino, Dr. Herrero, Dr. Santisteban y un largo etc.). Todos ellos nos ayudaron a ser buenos médicos, pero igualmente nos inculcaron una serie de valores imprescindibles para nuestro quehacer diario. Valores que imprimen carácter y que nunca se han de perder.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1
Test de Apgar
- Tabla 2
Tipos de reanimación
- Tabla 3
Clasificación del SDR
- Tabla 4
Grados ecográficos de la HIV
- Tabla 5
Características obstétricas de las pacientes
- Tabla 6
Factores desfavorables asociados a la APP
- Tabla 7
Grupo control. Fármacos tocolíticos administrados
- Tabla 8
Grupo de estudio. Ciclos de atosiban administrados
- Tabla 9
Promedio de ciclos de tocolisis de choque por paciente
- Tabla 10
Edad gestacional al inicio y final de la tocolisis de mantenimiento
- Tabla 11
Tiempo transcurrido desde el final de la tocolisis de choque hasta el parto
- Tabla 12
Amniocentesis para estudio microbiológico

- Tabla 13
Otros tratamientos asociados
- Tabla 14
Tipo de reanimación del recién nacido
- Tabla 15
Morbilidad neonatal a corto plazo (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 16
Severidad del SDR en el total de ambas muestras
- Tabla 17
Severidad del SDR excluyendo las finalizaciones forzadas
- Tabla 18
Gestaciones con SDR (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 19
Otra morbilidad (total y excluyendo las finalizaciones forzadas)
- Tabla 20
Características obstétricas de ambas muestras
- Tabla 21
Factores desfavorables de ambas muestras
- Tabla 22
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Tabla 23
Eficacia del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Tabla 24
Resultados perinatales (total de ambas muestras)

- Tabla 25
Resultados perinatales (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 26
Características obstétricas de las gestaciones simples
- Tabla 27
Factores desfavorables en las gestaciones simples
- Tabla 28
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Tabla 29
Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Tabla 30
Resultados perinatales en las gestaciones simples (casos totales)
- Tabla 31
Resultados perinatales en las gestaciones simples (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 32
Características obstétricas de las gestaciones múltiples
- Tabla 33
Factores desfavorables en las gestaciones múltiples
- Tabla 34
Duración de las etapas del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Tabla 35
Eficacia del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Tabla 36
Resultados perinatales en las gestaciones múltiples (casos totales)

- Tabla 37
Resultados perinatales en las gestaciones múltiples (excluidas las finalizaciones forzadas)
- Tabla 38
Costes económicos de ambas estrategias terapéuticas
- Tabla 39
Costes económicos en las gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio
- Tabla 40
Costes económicos en las gestaciones simples
- Tabla 41
Costes económicos en las gestaciones múltiples
- Tabla 42
Efectos adversos de la tocolisis de choque
- Tabla 43
Factores de riesgo de corioamnionitis (Rincón et al., 2010⁹)
- Tabla 44
Amniocentesis de ambas bolsas en gemelares con APP y membranas íntegras (Romero et al., 1990¹⁹¹ y Mazor et al., 1996¹⁹²)
- Tabla 45
Peso de los recién nacidos
- Tabla 46
Morbilidad neonatal a corto plazo, excluyendo finalizaciones forzadas (resultados estadísticamente significativos)
- Tabla 47
Gestaciones múltiples del grupo de estudio

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1
La infección amniótica como causa de APP y RPM
- Figura 2
La infección amniótica como causa del SRIF
- Figura 3
Imagen ecográfica de prolapso de bolsa amniótica (CC: canal cervical. PB: prolapso de bolsa)
- Figura 4
Prematuridad y bajo peso en el HULP (años 1997-2011)
- Figura 5
Distribución de la prematuridad en el HULP (años 2003-2011)
- Figura 6
Prematuridad y bajo peso extremos en el HULP (años 2003-2011)
- Figura 7
Gestaciones múltiples en el HULP (años 1997-2011)
- Figura 8
Mecanismos de acción de la oxitocina y atosiban (r: receptor. PG: proteína G. PIP2: fosfatidil inositol difosfato. IP3: inositol trifosfato)
- Figura 9
Moléculas de vasopresina, oxitocina y atosiban
- Figura 10
Estudio ecográfico cervical (medición de la longitud cervical)
- Figura 11
Protocolo de tocolisis de mantenimiento
- Figura 12
Técnica de la amniocentesis (I)

- Figura 13
Técnica de la amniocentesis (II) (la flecha señala la aguja de punción)
- Figura 14
Distribución del líquido amniótico obtenido
- Figura 15
Edad de las pacientes
- Figura 16
Paridad
- Figura 17
Tipo de gestación
- Figura 18
Edad gestacional al inicio de la APP
- Figura 19
Test de Bishop al inicio de la APP
- Figura 20
Longitud cervical al inicio de la APP
- Figura 21
Calificación del tratamiento tocolítico
- Figura 22
Grupo control. Número de ciclos de tocolisis
- Figura 23
Duración de la tocolisis de choque
- Figura 24
Efectos adversos de la tocolisis de choque
- Figura 25
Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque

- Figura 26
Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento
- Figura 27
Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento
- Figura 28
Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento
- Figura 29
Duración de la tocolisis de mantenimiento
- Figura 30
Tiempo de ingreso hasta el parto
- Figura 31
Edad gestacional en el momento del parto
- Figura 32
Peso al nacimiento
- Figura 33
Peso promedio al nacimiento
- Figura 34
Vía del parto
- Figura 35
Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto
- Figura 36
Índice de Richter
- Figura 37
Resultados neonatales inmediatos (total)
- Figura 38
Resultados neonatales inmediatos (excluyendo finalizaciones forzadas)

- Figura 39
Días de ingreso en el Servicio de Neonatología
- Figura 40
Morbilidad neonatal a corto plazo (total)
- Figura 41
Morbilidad neonatal a corto plazo (excluyendo finalizaciones forzadas)
- Figura 42
Mortalidad perinatal global
- Figura 43
Calificación del tratamiento tocolítico en ambas muestras
- Figura 44
Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones simples
- Figura 45
Calificación del tratamiento tocolítico en las gestaciones múltiples
- Figura 46
Promedio de días de duración de las diferentes etapas en que se dividen ambas estrategias terapéuticas, tanto sobre el total de las muestras como tras excluirse las finalizaciones forzadas (TCH: tocolisis de choque. TM: tocolisis de mantenimiento. PL: periodo de latencia)
- Figura 47
Ciclos de tocolisis de choque por paciente
- Figura 48
Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto
- Figura 49
Índice de Richter
- Figura 50
Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (recién nacidos)

- Figura 51
Morbilidad neonatal a corto plazo moderada o grave (gestaciones)
- Figura 52
Ingresos en UCIN, excluyendo finalizaciones forzadas
- Figura 53
Prevalencia del SDR, excluyendo finalizaciones forzadas
- Figura 54
Prevalencia del SDR moderado o grave, excluyendo finalizaciones forzadas

ÍNDICE DE ABREVIATURAS
(por orden alfabético)

ADN	ácido desoxirribonucleico
APP	amenaza de parto pretérmino
AU	arteria umbilical
b	bacteria
CC	canal cervical
CIR	crecimiento intrauterino retardado
cm	centímetro
CRH	hormona liberadora de corticotropina
DIU	dispositivo intrauterino
dl	decilitro
DRAS	densidad, recuento, anormales y sedimento en orina
DS	desviación estándar
EE UU	Estados Unidos de América
ELISA	acrónimo del inglés “Enzyme Linked Inmuno Sorbent Assay” (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EN	enterocolitis necrotizante
FAP	factor de activación plaquetaria
FCF	frecuencia cardiaca fetal
FNf	fibronectina fetal
FNT	factor de necrosis tumoral
g	gramo
h	hora
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HIV	hemorragia intraventricular
HULP	Hospital Universitario La Paz de Madrid
IC	intervalo de confianza para la media al 95%
IGFBP-1	acrónimo del inglés “Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1” (proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 fosforilada)
IL	interleucina
i.m.	intramuscular
IMAO	inhibidores de la monoaminoxidasa
inh	inhibición
IP3	inositol trifosfato

IPC	índice de precios de consumo
i.v.	intravenoso
lat	latido
mg	miligramo
MHz	megahercio
min	minuto
ml	mililitro
mm	milímetro
MPM	metaloproteasa
MTP	multípara
NS	no significativo
PB	prolapso de bolsa amniótica
PCR	proteína C reactiva
PCR	acrónimo del inglés “Polymerase Chain Reaction” (reacción en cadena de la polimerasa)
pg	picogramo
PG	proteína G
PIP2	fosfatidil inositol difosfato
PMP	primípara
r	receptor
RCTG	registro cardiotocográfico
r.n.	recién nacido
RPBF	riesgo de pérdida de bienestar fetal
RPM	rotura prematura de membranas
RPMP	rotura prematura de membranas pretérmino
SDR	síndrome de distrés respiratorio
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SGB	estreptococo del grupo B (<i>Streptococcus agalactiae</i>)
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	sistema nervioso central
SRIF	síndrome de respuesta inflamatoria fetal
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
µg	microgramo
VSG	velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Etiopatogenia del parto pretérmino	4
1.1.1. Causas de la prematuridad espontánea	4
1.1.2. Corioamnionitis y parto pretérmino	4
1.1.3. Síndrome de respuesta inflamatoria fetal	7
1.2. Importancia de la prematuridad	10
1.2.1. Incidencia	10
1.2.2. Morbimortalidad	12
1.2.3. Costes económicos, sociales y familiares	15
1.3. Prevención del parto pretérmino	16
1.3.1. Imponderables	16
1.3.2. Prevención primaria	17
1.3.3. Prevención secundaria	18
1.3.4. Prevención terciaria	20
1.4. Diagnóstico de la APP	20
1.4.1. Diagnóstico convencional	20
1.4.2. Mejoras en la precisión diagnóstica	21
1.5. Tratamiento tocolítico de la APP	23
1.5.1. Objetivos de la tocolisis	24
1.5.2. Fármacos tocolíticos	25
1.5.3. Mecanismos de acción	26
1.5.4. Condicionantes para su elección	28
1.5.5. Atosiban como tocolítico de primera elección	32
1.6. Tocolisis de mantenimiento	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
3. MATERIAL Y MÉTODOS	47
3.1. Material	49
3.1.1. Pacientes y ámbito del estudio	49
3.1.2. Características de las muestras	49
3.2. Métodos	50
3.2.1. Criterios diagnósticos de APP	50
3.2.2. Protocolo de tocolisis de choque	51
3.2.3. Protocolo de tocolisis de mantenimiento	52
3.2.4. Criterios de inclusión y exclusión en el grupo control	57
3.2.5. Criterios de inclusión y exclusión en el grupo de estudio	58

3.2.6.	Variables estudiadas	58
3.2.7.	Método estadístico	62
3.2.8.	Aspectos éticos	63
4.	RESULTADOS	65
4.1.	Características obstétricas de las pacientes	67
4.1.1.	Edad de las pacientes	67
4.1.2.	Paridad	68
4.1.3.	Tipo de gestación	69
4.1.4.	Edad gestacional al inicio de la APP	69
4.1.5.	Test de Bishop al inicio de la APP	70
4.1.6.	Longitud cervical al inicio de la APP	71
4.1.7.	Factores desfavorables asociados a la APP	71
4.2.	Calificación del tratamiento tocolítico	72
4.3.	Tratamiento de choque de la APP	75
4.3.1.	Tocolisis de choque en el grupo control	75
4.3.2.	Tocolisis de choque en el grupo de estudio	77
4.3.3.	Duración de la tocolisis de choque	78
4.3.4.	Tolerancia de la tocolisis de choque	79
4.3.5.	Test de Bishop al finalizar la tocolisis de choque	80
4.4.	Tocolisis de mantenimiento	81
4.4.1.	Edad gestacional al inicio de la tocolisis de mantenimiento	81
4.4.2.	Edad gestacional al finalizar la tocolisis de mantenimiento	82
4.4.3.	Test de Bishop al finalizar la tocolisis de mantenimiento	83
4.4.4.	Duración de la tocolisis de mantenimiento	84
4.4.5.	Duración del periodo de latencia hasta el parto	84
4.4.6.	Tolerancia de la tocolisis de mantenimiento	85
4.4.7.	Amniocentesis para estudio microbiológico	86
4.4.8.	Otros tratamientos asociados	87
4.5.	Variables relativas al parto	90
4.5.1.	Tiempo de ingreso hasta el parto	90
4.5.2.	Edad gestacional en el momento del parto	91
4.5.3.	Peso al nacimiento	92
4.5.4.	Vía del parto	94
4.5.5.	Estudio anatomopatológico	95

4.6.	Evaluación de la eficacia del tratamiento	97
4.6.1.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto	97
4.6.2.	Índice de Richter	98
4.7.	Resultados perinatales	99
4.7.1.	Resultados neonatales inmediatos	99
4.7.2.	Morbilidad neonatal a corto plazo	107
4.7.3.	Mortalidad perinatal	119
4.8.	Resultados en virtud de la estratificación de las muestras	120
4.8.1.	Gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio	120
4.8.2.	Gestaciones simples de ambas muestras	126
4.8.3.	Gestaciones múltiples de ambas muestras	132
4.9.	Estudio de costes económicos	138
4.9.1.	Costes económicos de ambas estrategias terapéuticas	138
4.9.2.	Costes económicos al estratificar el grupo de estudio	141
4.9.3.	Costes económicos en las gestaciones simples	142
4.9.4.	Costes económicos en las gestaciones múltiples	143

5. DISCUSIÓN **145**

5.1.	Papel actual de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.1.	Objetivos de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.2.	Argumentos en contra de la tocolisis de mantenimiento	147
5.1.3.	Argumentos a favor de la tocolisis de mantenimiento	152
5.1.4.	Posibles indicaciones actuales	154
5.1.5.	Tocolisis de mantenimiento con atosiban	154
5.2.	Características obstétricas de las muestras	156
5.3.	Calificación del tratamiento tocolítico	156
5.4.	Análisis de ambas estrategias terapéuticas	157
5.4.1.	Tocolisis de choque	158
5.4.2.	Tocolisis de mantenimiento	160
5.4.3.	Periodo de latencia	161
5.5.	Perfil de seguridad del tratamiento tocolítico	162
5.5.1.	Perfil de seguridad de la tocolisis de choque	162

5.5.2.	Perfil de seguridad de la tocolisis de mantenimiento	167
5.6.	Amniocentesis para estudio microbiológico	168
5.7.	Análisis de las variables relativas al parto	174
5.7.1.	Tiempo de ingreso hasta el parto	174
5.7.2.	Edad gestacional en el momento del parto	175
5.7.3.	Peso al nacimiento	176
5.7.4.	Vía del parto	177
5.7.5.	Estudio anatomopatológico	177
5.8.	Análisis de la eficacia del tratamiento	178
5.8.1.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la APP hasta el parto	178
5.8.2.	Índice de Richter	180
5.9.	Análisis de los resultados perinatales	181
5.9.1.	Resultados neonatales inmediatos	181
5.9.2.	Morbilidad neonatal a corto plazo	182
5.9.3.	Mortalidad perinatal	188
5.10.	Análisis de los resultados en virtud de la estratificación de las muestras	189
5.10.1.	Gestaciones simples y múltiples del grupo de estudio	189
5.10.2.	Gestaciones simples de ambas muestras	194
5.10.3.	Gestaciones múltiples de ambas muestras	197
5.11.	Análisis coste-efectividad	201
5.11.1.	Generalidades	201
5.11.2.	Análisis de los costes económicos	203
5.12.	Futuro de la tocolisis de mantenimiento	207
6.	CONCLUSIONES	211
7.	BIBLIOGRAFÍA	215
8.	ANEXOS	237
8.1.	Anexo I. Consentimiento informado de la tocolisis de mantenimiento	239
8.2.	Anexo II. Consentimiento informado de la amniocentesis para estudio microbiológico	243