

Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocolisis para la inhibición del parto prematuro

R. Ferriols Lisart, J. Nicolás Picó, M. Alós Almiñana

Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón

Resumen

Objetivo: Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocolisis, que alternativamente utilizan el atosiban o la ritodrina como agente tocolítico de primera elección capaz de retrasar el parto durante 48 horas en el tratamiento agudo de la amenaza de parto prematuro en mujeres gestantes.

Métodos: La técnica de modelización utilizada para la selección del protocolo más eficiente fue el análisis de decisión. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los ensayos clínicos controlados que comparasen la efectividad y/o seguridad del atosiban respecto a la ritodrina en *Medline* y en la *Cochrane Library*. En el análisis de costes sólo se consideraron los costes diferenciales.

Resultados: La relación coste-efectividad obtenida con el protocolo que utiliza la ritodrina como fármaco de primera elección fue de 194 €/unidad de efectividad y de 632 cuando el tratamiento se inicia con atosiban. El análisis de sensibilidad tan sólo se muestra sensible a una incidencia de edema agudo de pulmón mayor del 8% o a un coste de, al menos, 50.000 €.

Conclusión: Un protocolo de tocolisis donde la ritodrina se utiliza como tratamiento de primera elección y el atosiban como tratamiento de rescate es la opción más eficiente, en base a las evidencias disponibles. En mujeres gestantes donde la probabilidad de desarrollar edema agudo de pulmón se asocia a una elevada incidencia o cuando el coste de su tratamiento sea elevado, el atosiban puede ser una alternativa adecuada.

Palabras clave: Atosiban. Ritodrina. Farmacoeconomía. Coste-efectividad.

Summary

Objective: Pharmacoeconomic assessment of two tocolysis protocols alternatively using atosiban or ritodrine as first-choice tocolytic agent able to delay birth for 48 hours in the acute management of premature birth risk in gravid women.

Methods: The modeling technique used for the selection of the most efficient protocol was the decision analysis. A search for controlled clinical trials comparing the effectiveness and/or safety of atosiban versus ritodrine was performed in *Medline* and the *Cochrane Library*. Only differential costs were considered for cost analysis.

Results: Cost-effectiveness obtained with the protocol including ritodrine as first-choice drug was € 194/effectiveness unit, and € 632/effectiveness unit when atosiban is used. The sensitivity analysis shows sensitivity only for an incidence of acute lung edema greater than 8% or a cost of at least € 50,000.

Conclusion: A tocolysis protocol using ritodrine as first-choice agent and atosiban as rescue drug is the most efficient option based on available evidence. In pregnant women where the likelihood of developing acute pulmonary edema is high, or when therapy cost is high, atosiban may be an appropriate alternative option.

Key words: Atosiban. Ritodrine. Pharmacoeconomy. Cost-effectiveness.

Ferriols Lisart R, Nicolás Picó J, Alós Almiñana M. Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocolisis para la inhibición del parto prematuro. *Farm Hosp* 2005; 29: 18-25.

Recibido: 07-04-2004
Aceptado: 06-09-2004

Correspondencia: Rafael Ferriols Lisart. Servicio de Farmacia. Hospital General de Castellón. Avda. Benicasim, s/n. 12004 Castellón. Tel.: 964 24 46 88. e-mail: ferriols_raf@gva.es

INTRODUCCIÓN

La utilización de fármacos tocolíticos tiene como objetivo reducir la elevada morbi-mortalidad del parto prematuro y disminuir la tasa de prematuridad. El tocolítico ideal sería aquel que, siendo seguro para la madre y el feto, fuera capaz de prolongar el embarazo por un tiempo suficiente para lograr una reducción significativa en la incidencia de parto prematuro, permitir una mayor madurez del feto y así minimizar la morbilidad y mortalidad perinatal¹. Sin embargo, los tocolíticos disponibles sólo consiguen pro-

longar el tiempo de embarazo durante 48 horas, permitiendo el traslado de la gestante a un centro dotado de una unidad de cuidados intensivos neonatales y la administración de un ciclo completo de corticosteroides que favorezca el proceso de maduración pulmonar en el feto².

Diferentes fármacos, que modifican algunos de los mecanismos implicados en la regulación de la actividad uterina y del parto, han sido empleados como tratamiento tocolítico del parto prematuro. Así, los agonistas β -adrenérgicos (salbutamol, terbutalina, orciprenalina, ritodrina, etc.), actúan reduciendo la contractibilidad del miometrio, al disminuir la concentración de calcio intracelular; el sulfato de magnesio, suprime la transmisión nerviosa al músculo liso uterino; la indometacina, inhibe las prostaglandinas; y la nifedipina, interfiere la entrada de calcio a la célula³. De todos estos fármacos, tan sólo la ritodrina tiene aceptada la indicación de uso en la tocolisis en España, y viene utilizándose como tratamiento de primera elección, a pesar de la elevada incidencia de efectos secundarios, capaces de ocasionar morbilidad materna y fetal y que llevan a una retirada precoz del tratamiento con relativa frecuencia. En estas circunstancias, si la contractibilidad uterina continúa es necesario recurrir al uso compasivo de fármacos alternativos o aceptar el parto prematuro. Los efectos adversos más frecuentes asociados a la administración de ritodrina, y otros agonistas β -adrenérgicos, son el desarrollo de taquicardias, hipotensión, dolor torácico, depresión electrocardiográfica del segmento S-T, edema pulmonar e incluso muerte materna. Otros efectos adversos menos graves incluyen hiperglucemia, hiperinsulinemia, acidosis láctica, cetoacidosis, emesis, cefaleas, temblores, fiebre y alucinaciones^{4,5}.

La reciente introducción en el mercado farmacéutico del atosiban, un antagonista específico y reversible de los receptores de la oxitocina a nivel de miometrio y decidua, ha ampliado las posibilidades farmacoterapéuticas en la tocolisis. Los ensayos clínicos del atosiban en fase II y III, así como los metanálisis realizados, han demostrado una eficacia comparable a los beta-agonistas con un perfil de seguridad superior, aunque su experiencia de uso como tocolítico es menor. El atosiban muestra en los ensayos clínicos una tolerancia comparable a la del placebo^{6,7}.

No obstante, el elevado coste de adquisición del atosiban (más de 4.000 veces el coste de la ritodrina) hace recomendable la introducción de la evaluación farmacoeconómica en el proceso de selección del medicamento. Es responsabilidad del farmacéutico de hospital, como miembro de la comisión de farmacia y terapéutica, aplicar los métodos de farmacoeconomía, introduciendo en la perspectiva del análisis la evaluación de los efectos (tanto de los costes como de los resultados) sobre el sistema sanitario, superando así la limitada visión del impacto presupuestario y garantizando un análisis integral de las consecuencias, sanitarias y económicas, de la incorporación del fármaco a la guía farmacoterapéutica.

Los diferentes mecanismos de acción de la ritodrina y el atosiban, permiten el diseño de protocolos de tocolisis empleando uno de ellos como tratamiento de primera elección y el otro como tratamiento alternativo de rescate. La efectividad global de estos protocolos es función de la administración combinada de ambos fármacos y depende de la secuencia establecida en su utilización.

El objetivo del presente trabajo es la evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocolisis, que alternativamente utilizan el atosiban o la ritodrina como fármaco de primera elección, capaz de retrasar el parto durante 48 horas en el tratamiento agudo de la amenaza de parto prematuro en mujeres gestantes.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema sanitario. La técnica de modelización utilizada para la selección del protocolo más eficiente fue el análisis de decisión. El horizonte temporal empleado en el modelo farmacoeconómico fue de 48 horas, que resulta adecuado para valorar el impacto de las opciones evaluadas. No se aplicaron tasas de actualización en los costes o en los resultados obtenidos.

La estructura del árbol de decisión integra la información disponible sobre las consecuencias clínicas y los costes de la administración de atosiban o ritodrina como fármaco de primera o segunda elección para retrasar el parto prematuro durante 48 horas (Fig. 1). El punto de partida o nodo de decisión (representando por un cuadrado), es la utilización de un protocolo de tocolisis con ritodrina como tocolítico de elección en mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro (protocolo A) o con atosiban (protocolo B). El árbol de decisión se desarrolla de forma simétrica, considerando la posibilidad de emplear un fármaco de segunda elección, diferente al administrado inicialmente, en caso de fracaso terapéutico. Cada rama del árbol de decisión tiene asignada una probabilidad de ocurrencia del suceso, expresada en tanto por uno, y obtenida a partir de las evidencias bibliográficas seleccionadas.

Para cada una de las alternativas se contempla el siguiente glosario de términos:

—*Fracaso terapéutico*: interrupción del tratamiento por efectos adversos o progresión del parto. Cuando la interrupción se debe a la aparición de efectos adversos indeseables, se utiliza un tocolítico alternativo o de rescate.

—*Éxito*: se define como el mantenimiento de la gestación durante 48 horas. Se puede producir tras la administración de uno o dos ciclos completos del fármaco de primera elección o tras la utilización del tocolítico de rescate. Cuando finalizada la administración del primer ciclo del tocolítico de elección hay una recidiva en la progresión del parto, se trata a la gestante con un segundo ciclo del tocolítico utilizado anteriormente (2 ciclos).

—*Parto*: se define como el parto prematuro antes de las 48 horas de iniciar el tratamiento con el fármaco de elección o con su alternativa. Resaltar que este término es diferente del fracaso terapéutico definido anteriormente. El fracaso terapéutico hace referencia a la interrupción del tratamiento por efectos adversos o progresión del parto pero no implica, necesariamente, el parto prematuro.

El efecto adverso más grave descrito para la ritodrina es el edema agudo de pulmón, el cual se asocia, entre otros factores de riesgo, a la administración de dosis elevadas de ritodrina. El árbol de decisión contempla, de forma específica, la posibilidad de desarrollo de edema pulmonar con la administración de ritodrina, lo que obliga a la supresión del tratamiento y el parto por cesárea.

La amenaza de parto prematuro se define la como presencia de contracciones uterinas con una duración superior o igual a 30 segundos y una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos, confirmadas por tocografía externa o dilatación cervical de 0-3 cm en mujeres nulíparas o de 1-3 cm en primíparas o multíparas⁸.

La población incluida en el estudio fueron mujeres con 23-33 semanas de gestación, diagnosticadas de amenaza de parto prematuro y con membranas intactas.

Alternativas evaluadas

Se evaluaron dos protocolos de tratamiento, utilizando los únicos fármacos comercializados en España con la indicación aprobada de amenaza de parto prematuro. Las pautas de administración recomendadas son:

—*Ritodrina*: dosis inicial de 0,05 mg/min, incrementándose cada 10 minutos, hasta obtener los resultados esperados, o hasta que se presenten efectos no deseados o el parto siga su evolución a pesar del tratamiento con la dosis máxima (0,35 mg/min).

—*Atosiban*: inyección intravenosa inicial de 6,75 mg, seguida de una perfusión intravenosa de 18 mg/h, durante 3 horas, y una infusión continua de una dosis de 6 mg/hora, administrada durante un máximo de 45 horas.

Revisión bibliográfica

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline® (*Index Medicus, National Library of Medicine*, Bethesda, EE.UU.) desde 1993 hasta octubre de 2003 utilizando como palabra clave “atosiban” u “oxitocin” y limitando la búsqueda a “*Clinical trial*”, “*Review*” y “*Metanalysis*”. Igualmente, se consultó la *Cochrane Library*. Las referencias citadas en los artículos seleccionados fueron asimismo revisadas, con objeto de seleccionar aquellos ensayos clínicos controlados no identificados mediante la búsqueda inicial, aumentando así la sensibilidad de la búsqueda bibliográfica. Las referencias se limitaron a aquellas publicadas en inglés o español.

Se incluyeron en el estudio ensayos clínicos controlados o metanálisis de ensayos clínicos controlados que comparen la efectividad y/o seguridad del atosiban respecto a la ritodrina en mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro.

La extracción de los datos se realizó por dos de los autores de forma independiente. En caso de desacuerdo, se alcanzó el consenso mediante exposición común junto a un tercer autor. Los resultados de eficacia y seguridad se expresan como probabilidad de ocurrencia del evento calculada a partir de los datos de incidencia publicados.

Análisis de costes

Sólo se consideraron los costes diferenciales o incrementales asociados a la administración del fármaco y los derivados de una posible modificación en la incidencia de toxicidad.

—*Coste de adquisición*. Los costes se expresan en forma de precio de venta del laboratorio (PVL) e incluyen el coste del atosiban (vial de 6,75 mg: 26 €, vial de 37,5 mg/5 ml: 81 €), coste de la ritodrina (ampolla 50 mg/5 ml: 0,95 €) y el coste de la glucosa al 5% en 50 ml (0,86 €) o 100 ml (0,87 €) empleada para la administración del fármaco.

El coste de adquisición de atosiban por ciclo administrado es de 431 € (1 vial de 6,75 mg + 5 viales de 37,5 mg). El coste por ciclo de ritodrina es de 7,6 € (8 ampollas de ritodrina).

No se incluyen los costes de material fungible pues se consideran equivalentes. En cada ciclo administrado se necesitan 3 agujas y 3 soluciones para la perfusión del fármaco.

—*Coste de preparación y administración*. Se estimó el coste de recursos humanos utilizados en la preparación, administración y vigilancia de la dosis como el producto del tiempo empleado (expresado en minutos) por el coste/minuto del personal de enfermería. El tiempo se obtuvo a partir de la propuesta realizada por Azanza y cols.⁹.

La administración de atosiban requiere la administración de una inyección inicial de 6,75 mg (tiempo de enfermería de preparación y administración: 4 minutos) y de una perfusión continua, a diferentes velocidades de perfusión (tiempo de enfermería para la preparación y administración: 5 minutos/perfusión). Respecto a la ritodrina, el tiempo de enfermería estimado fue de 5 minutos por perfusión (3 para la preparación y 2 para la administración), siendo necesario preparar tres perfusiones por ciclo completo administrado. En el cálculo de estos tiempos se ha considerado que, en ambos casos, la administración se realiza con una bomba de infusión y, por tanto no se incluye el tiempo de enfermería para la vigilancia de la administración. Igualmente, no se contempla el ajuste de dosis que es necesario con la ritodrina, pues su velocidad de perfusión debe ajustarse en función de la evolución del paciente.

El coste/minuto del personal de enfermería se obtiene a partir de los datos del SIE (Sistema de Información Económica) del hospital, que estima que un 80% del tiempo está dedicado a la actividad sanitaria directa. El coste/minuto es de 0,12 €. Por tanto, el coste de la preparación y administración por ciclo de atosiban es 1,1 € [coste/minuto • tiempo enfermería, preparación y administración = $0,12 \cdot (4' + 5')$] y para la ritodrina de 1,8 € [coste/minuto • tiempo enfermería, preparación y administración = $0,12 \cdot (5' \cdot 3)$].

—*Coste de los efectos adversos.* Sólo se consideran relevantes aquellos efectos adversos asociados al tratamiento cuya incidencia es significativamente diferente entre uno y otro y, además, están asociados a un coste elevado.

Los efectos adversos más frecuentes descritos con la utilización de tocolíticos son: disnea, dolor precordial, palpitaciones, arritmias, hipotensión, náuseas, vómitos, hipocalcemia, hiperglucemia, etc. No obstante, algunos son transitorios, y vuelven a la normalidad antes de las 24 horas. En otros casos es suficiente con disminuir la velocidad de perfusión o cambiar de tratamiento tocolítico; por ello no se incluyeron en el árbol de decisión.

El desarrollo de edema pulmonar asociado a ritodrina es, probablemente, el efecto adverso más importante desde el punto de vista del análisis de costes. La incidencia de esta complicación es evaluada de manera muy diferente en las publicaciones americanas y europeas (0-9%)¹⁰. La cuantificación del coste de un episodio de edema pulmonar incluye una variabilidad elevada en los costes asociados. Normalmente, se requiere el ingreso en una unidad de cuidados intensivos de la madre y el parto urgente por cesárea^{10,11}. Kerridge y cols. estimaron el coste del tratamiento del edema agudo de pulmón en pacientes adultos, incluyendo el coste del personal, medicamentos, pruebas diagnósticas, estancia hospitalaria, etc.¹². Los pacientes requieren una estancia media de 2,3 días en la unidad de cuidados intensivos y de 9,6 días en una sala de hospitalización.

En el análisis primario se utilizó como coste estimado de un episodio de edema agudo de pulmón en una mujer gestante, el obtenido como el sumatorio de los costes de la estancia en la unidad de cuidados intensivos más la estancia en la unidad de hospitalización (ginecología) más el coste del parto por cesárea. Estos valores fueron proporcionados por el SIE (sistema de información económica) de la generalitat valenciana, cuantificándose en 954 € y 189 €/estancia, respectivamente y en 770 € el coste del parto por cesárea. Por tanto, el coste total fue de 4.779 €.

Análisis farmacoeconómico

El coste medio por paciente tratada con uno u otro protocolo de tocolisis, se obtiene como el sumatorio de la probabilidad de cada uno de los posibles eventos descritos en el árbol de decisión por su coste [$\sum(p_{\text{éxito},i} \cdot \text{coste}_i)$].

Del mismo modo, la efectividad para cada uno de los protocolos se obtiene como la suma individual de las probabilidades de éxito ($\sum p_{\text{éxito},i}$). Los resultados se presentan en forma de cociente coste/efectividad (C/E). Cuando una de los protocolos evaluados presenta un menor coste y una mayor efectividad se considera la opción dominante. La opción dominante será la más eficiente.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad intenta evaluar la consistencia del resultado obtenido en el análisis principal mediante la modificación de los supuestos básicos del modelo.

Se realizaron los siguientes análisis de sensibilidad:

—*Univariante.* Se modificaron separadamente la probabilidad de fracaso con atosiban, la probabilidad de fracaso con ritodrina y la probabilidad de edema agudo de pulmón con ritodrina.

—*Análisis de valor umbral.* Se calculó el coste que debería representar el tratamiento del edema agudo de pulmón para que la opción dominante pasara a ser dominada.

—*Simulación de Montecarlo.* Se realizó una simulación sobre una población teórica de 10.000 mujeres gestantes que recibían como tratamiento de primera elección el atosiban o la ritodrina. Las variables, que se ajustaron a una ley de distribución normal, fueron la probabilidad de fracaso con atosiban, la probabilidad de fracaso con ritodrina y el coste del tratamiento del edema agudo de pulmón asociado a la ritodrina.

RESULTADOS

Evaluación de las evidencias

La búsqueda bibliográfica combinada (informatizada y manual), identificó 20 revisiones y 11 ensayos clínicos que incluían la palabra “atosiban”. Diez ensayos clínicos no cumplían los criterios de inclusión, por lo que no fueron empleados en el análisis farmacoeconómico^{1,13-21}. Uno de estos trabajos expone la metodología prevista para la realización de un ensayo clínico controlado con atosiban, pero no presenta los resultados obtenidos¹. Tres estudios son ensayos clínicos no controlados¹³⁻¹⁵. Dos comparan el atosiban frente a placebo y otros dos respecto a salbutamol y terbutalina que no tienen la indicación en España¹⁶⁻¹⁹. Tres ensayos clínicos comparan la efectividad y seguridad del atosiban *versus* ritodrina^{8,20,21}. Dos de estos últimos no son válidos para el análisis farmacoeconómico, en un caso por utilizar un esquema de administración de atosiban diferente al recomendado por el fabricante en España (6,5 mg + 300 µg/min)²⁰ y otro por presentar los resultados de la ritodrina integrados con los de los otros tocolíticos evaluados, salbutamol y terbutalina²¹.

Así pues, los resultados de efectividad y seguridad se extraen del único ensayo clínico multicéntrico, doble-ciego y aleatorio, realizado por Moutquin y cols., que cumple con los criterios de inclusión definidos en el presente estudio⁸. El ensayo clínico de Moutquin compara los resultados obtenidos con la administración de atosiban en 126 mujeres gestantes con amenaza de parto prematuro, y un periodo gestacional entre 23 y 33 semanas, frente a 121 mujeres que reciben ritodrina. Se emplearon los resultados publicados por Goodwin y cols. para cuantificar la probabilidad de mantener la inhibición del parto durante 48 h, tras el fracaso terapéutico con el tocolítico inicial, por no aparecer de forma explícita en el trabajo de

Moutquin y cols.²⁰. La figura 1 muestra los valores aplicados en este estudio.

Análisis farmacoeconómico

La efectividad obtenida con el protocolo que utiliza la ritodrina como fármaco de primera elección fue del 86% respecto al 84% obtenido con el atosiban. El coste medio estimado por paciente incluida en el protocolo, cuyo tratamiento de elección fue la ritodrina, es de 167 € y con atosiban de 531 €. Por tanto, la relación coste-efectividad fue, respectivamente, de 194 y 632 € por unidad de

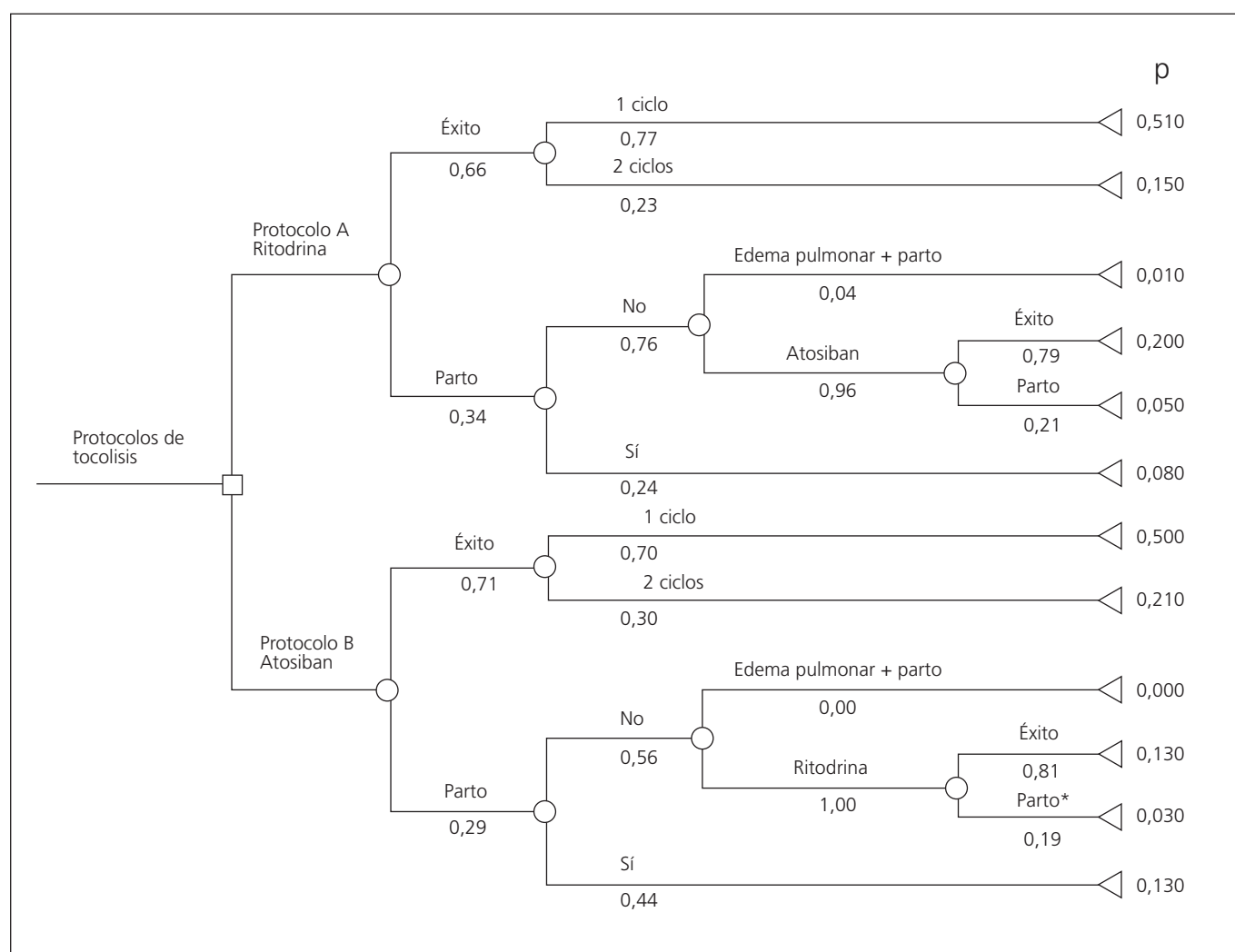


Fig. 1.- Árbol de decisión desarrollado para evaluar dos protocolos de tocolisis para la prevención del parto prematuro. Cada uno de los protocolos se inicia en el nodo de decisión, representado mediante un cuadrado. El primer protocolo, protocolo A (rama superior), se inicia con la administración de ritodrina y, en caso de progresión del parto, se administra atosiban como tocolítico de rescate. La rama inferior representa el protocolo de tocolisis B, con el atosiban como fármaco de primera elección y la ritodrina como tocolítico alternativo. Las ramas que parten de los nodos de azar (indicado por un círculo), representan los posibles eventos. En la parte inferior de cada una de estas ramas aparecen las probabilidades de ocurrencia del evento, expresadas en tanto por uno. Los nodos terminales (triángulos) indican un resultado final: éxito, definido como mantenimiento del parto durante, al menos 48 horas, o parto, definido como el parto prematuro antes de finalizar las 48 horas de tratamiento. Cuando el término parto no está asociado a un nodo terminal, hace referencia a la progresión del parto. La expresión "edema pulmonar + parto" se asocia al desarrollo de un cuadro de edema pulmonar agudo y parto urgente por cesárea. La columna de la derecha recoge la probabilidad final de cada resultado. Parto*: incluye la probabilidad de que en el 1% de los pacientes tratados se produzca edema de pulmón con parto por cesárea.

efectividad, y el cociente coste-efectividad entre las alternativas evaluadas de 3,3 favorable a la utilización de la ritodrina como tratamiento inicial. Así pues, el protocolo de tocolisis que emplea la ritodrina como tratamiento de primera elección y el atosiban como tratamiento de rescate, es la opción dominante.

Análisis de sensibilidad

—*Univariante.* La variación en la probabilidad inicial de éxito empleando el atosiban o la ritodrina, entre el 10 y el 90%, no modificó el resultado del análisis primario. Si la probabilidad de edema agudo de pulmón asociado a la utilización de ritodrina fuese superior al 8%, la administración de atosiban como fármaco de primera elección sería más eficiente (Fig. 2).

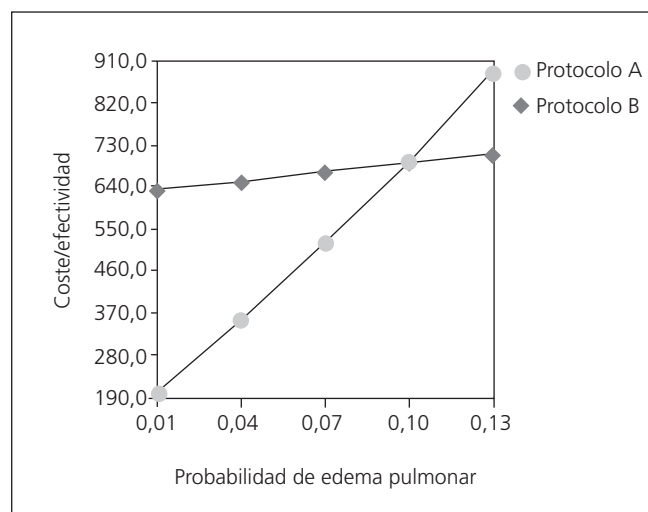


Fig. 2.- Análisis de sensibilidad univariante. La figura muestra el ratio coste/efectividad para la variación en la probabilidad de edema agudo de pulmón con ritodrina.

—*Análisis de valor umbral.* El coste de los efectos adversos por edema agudo de pulmón en los pacientes que reciben ritodrina, debería ser superior a 50.000 € para que el atosiban pasara a ser más eficiente (Fig. 3).

—*Simulación de Montecarlo.* Para una cohorte de 10.000 mujeres gestantes, se estima que en el 100% de las ocasiones, el protocolo que incluye la administración inicial de ritodrina es la opción con mejor relación coste-efectividad.

DISCUSIÓN

El estudio realizado muestra que un protocolo de tocolisis que utilice la ritodrina como tratamiento de primera elección y el atosiban como tratamiento de rescate en gestantes con amenaza de parto prematuro, es la opción

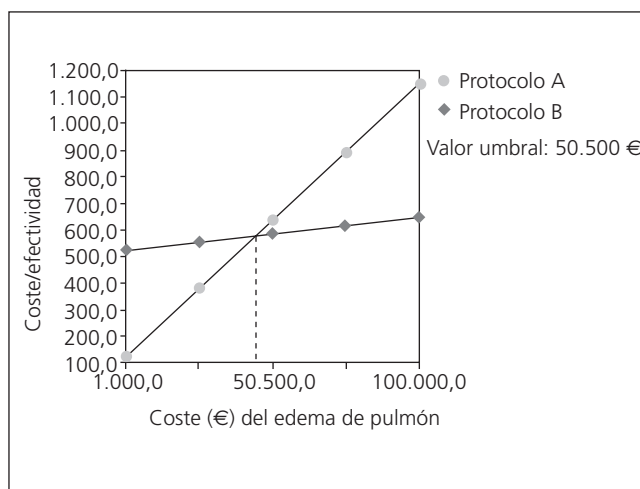


Fig. 3.- Análisis de valor umbral. Estimación del coste del tratamiento del edema agudo de pulmón asociado a la utilización de ritodrina que convertiría la opción del atosiban como de elección.

más eficiente. El análisis de sensibilidad tan sólo se muestra sensible a una incidencia de edema agudo de pulmón superior al 8% o a un coste del edema pulmonar superior a 50.000 €.

El ensayo clínico de Moutquin y cols. muestra una mayor efectividad del atosiban (71%), respecto a la ritodrina (67%), cuando se utilizan individualmente. La efectividad, en este estudio, se definió como la proporción de mujeres en las cuales no es necesario recurrir a un tratamiento tocolítico alternativo o a la interrupción del tratamiento inicial por intolerancia o progresión del parto durante las primeras 48 horas desde el inicio del tratamiento de primera elección. Por razones éticas, los estudios que evalúan la eficacia de los tocolíticos, contemplan la posibilidad de administrar otro fármaco como tratamiento de rescate en caso de intolerancia al tratamiento inicial o de progresión del parto. Así, este indicador de efectividad recoge simultáneamente el perfil de eficacia y tolerancia del fármaco, simulando mejor la práctica clínica diaria. Sin embargo, cuando se utiliza como indicador de efectividad el mantenimiento de la gestación durante al menos 48 horas, utilizando como fármaco de primera elección el atosiban o la ritodrina, no se aprecian diferencias significativas⁸.

En este estudio, la mayor parte de mujeres recibieron sólo un ciclo completo de tratamiento. La incidencia de efectos adversos cardiovasculares fue significativamente superior en el grupo tratado con ritodrina (84 versus 4%, $p > 0,001$), lo que llevó a la interrupción del tratamiento en, aproximadamente, el 30% de las pacientes con ritodrina respecto a tan sólo el 1% de las que recibieron atosiban inicialmente. Se describe un caso de edema pulmonar en una madre gestante que había recibido dos ciclos completos de ritodrina (1%). Este valor es el que se incluyó en el árbol de decisión. Los autores clasificaron el efecto adverso como probablemente relacionado con el

fármaco administrado. Aunque los grupos de tratamiento no estaban balanceados respecto al número de pacientes con gestación múltiple (15% en el grupo del atosiban vs 11% en el grupo de la ritodrina), la morbilidad neonatal fue similar en ambos grupos. No obstante, hubo una mayor proporción de neonatos procedentes de gestantes tratadas con atosiban que requirieron el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Las diferencias se atribuyeron al mayor número de gestaciones múltiples en este grupo, desapareciendo tras el ajuste por regresión logística⁸.

El diseño de protocolos de tocolisis, que contemplen la utilización de ambos fármacos de forma secuencial, permite obtener mejores resultados mediante la administración inicial de la ritodrina, y además con un menor coste por paciente. Esto es atribuible a que el fracaso terapéutico con ritodrina es debido a su mayor incidencia de efectos adversos, generalmente de tipo cardiovascular, de tal forma que estos pacientes pueden ser “rescatados” de forma efectiva con atosiban. Sin embargo, las pacientes que utilizan la ritodrina como tratamiento de rescate lo hacen por progresión del parto tras la administración, inicialmente de atosiban, y no por la presencia de efectos adversos, de tal forma que la ritodrina no mejora significativamente el resultado final.

Los efectos adversos de tipo cardiovascular o los cambios metabólicos y bioquímicos provocados por la administración de ritodrina, suelen ser cuadros transitorios que se resuelven mediante la reducción de la velocidad de perfusión o, en caso de persistir, pasando a utilizar un tocolítico de rescate. Por ello, el coste directo asociado al tratamiento de los efectos adversos sólo es relevante cuando se emplea un segundo tocolítico. Un valor añadido de la ritodrina es la posibilidad de realizar terapia secuencial por la disponibilidad de formas farmacéuticas orales e incluso intramusculares.

El análisis farmacoeconómico realizado, presenta algunas limitaciones. En primer lugar, los resultados se basan en la administración de ciclos de atosiban de 18 h, cuando según el fabricante pueden prolongarse hasta 48 h. La repercusión sobre la efectividad y seguridad del tratamiento con esta pauta no ha sido evaluada. Por otra parte, el coste del edema agudo de pulmón empleado se obtuvo del tratamiento de pacientes adultos no gestantes. La aparición de edema pulmonar en gestantes no siempre requiere el ingreso en la UCI, pero también es cierto que se han descrito estancias desde 1 a 8 días, superiores a las empleadas en este estudio (2,3 días)^{10,11}.

La repercusión económica de la aparición de este efecto adverso grave, es difícilmente cuantificable y a la vez un elemento clave, para determinar la eficiencia de las alternativas evaluadas. La incidencia de edema pulmonar en gestantes asociada a la administración de β -agonistas no está clara y las estimaciones oscilan desde el 0,01 hasta el 9%^{22,23}. A partir de la bibliografía existente, en la que sólo hay 130 casos documentados de edema pulmonar

inducido por tocolíticos, se pudo obtener una estimación más realista de, aproximadamente, 1:350 mujeres tratadas²⁴. Se piensa que el desarrollo de este trastorno se debe a una combinación de factores como embarazo múltiple, hidratación rápida, sobrehidratación, administración de fluidos salinos, tocolisis prolongada, enfermedad cardiopulmonar y renal e infección materna¹⁰. La administración conjunta de glucocorticoides y ritodrina puede, al menos teóricamente, aumentar el riesgo de edema pulmonar por su efecto mineralcorticoide que provocaría retención hidrosalina. Sin embargo, este efecto es considerado como débil con los fármacos habitualmente utilizados y durante un tiempo muy breve, por lo que algunos autores dudan del efecto de causalidad de los esteroides^{10,25,26}. Por ello, en mujeres gestantes con factores de riesgo de edema pulmonar, la utilización de atosiban como fármaco de primera elección puede ser una opción adecuada. La falta de ensayos clínicos controlados prospectivos que evalúen esta circunstancia y la necesidad de emplear datos retrospectivos, impiden obtener conclusiones definitivas respecto a la eficiencia del atosiban en este grupo poblacional, siendo aplicable la denominada “regla del rescate” definida por Jonson²⁷. Esta regla pone de manifiesto la controversia entre beneficio individual y colectivo. La asignación de recursos desde un criterio de eficiencia entra claramente en contradicción con las preferencias sociales donde prevalece, por un lado, el criterio de asignar los recursos sanitarios a quien esté peor y, por otro, la obligación de invertir recursos en mejorar la salud de una persona identificable, siempre que haya una mínima posibilidad de éxito, independientemente del coste que ello suponga. Este aspecto, choca frontalmente con la racionalidad utilitarista implícita en el análisis económico, necesario para la determinación de eficiencia, y se basa en una característica de la psicología humana, según la cual las personas no aceptan impasiblemente no actuar cuando hay medidas potencialmente eficaces para hacerlo y está en peligro la vida de un ser humano identificable.

También se ha descrito mortalidad materna con el uso de β -agonistas, fundamentalmente debida a edema pulmonar. La FDA documentó formalmente al menos 25 casos en todo el mundo hasta 1992²⁸.

El atosiban muestra una efectividad comparable a la ritodrina, aunque es mejor tolerado por la madre gestante. Los efectos adversos observados en el neonato con la administración de atosiban no son concluyentes. Moutquin y cols. encuentran una mayor proporción de neonatos de menos de 1.500 g y de alteraciones respiratorias en las gestantes con embarazo múltiple tratadas con atosiban. El estudio, sin embargo, no está balanceado y el análisis de regresión logística no detecta correlación entre estos resultados y el tratamiento recibido⁸. Coomarasamy y cols. realizaron un metanálisis donde compararon la efectividad y seguridad del atosiban respecto a la utilización de beta-adrenérgicos sin encontrar diferencias significativas entre ellos²⁹.

El papel de la oxitocina en el parto prematuro no está claramente establecido. La mejor comprensión de los mecanismos implicados en este proceso permitiría un uso más racional de los fármacos tocolíticos. La posibilidad de disponer de métodos para la identificación de pacientes con un aumento de la sensibilidad a la oxitocina, favorecería la utilización del atosiban sobre otras alternativas. La combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción puede aumentar la efectividad de los tratamientos empleados. Shubert y cols. observaron efectos tocolíticos aditivos con la utilización conjunta de atosiban y terbutalina³⁰.

En conclusión, un protocolo de tocolisis, donde la

ritodrina se utiliza como tratamiento de primera elección y el atosiban como tratamiento de rescate, es la opción más eficiente, en base a las evidencias disponibles. El análisis farmacoeconómico, así como la posibilidad de reducir el riesgo de edema pulmonar en las mujeres gestantes en tratamiento con ritodrina mediante un adecuado control de los factores de riesgo, no justifica la utilización del atosiban como fármaco de primera elección en la población de forma general. No obstante, en mujeres gestantes donde la probabilidad de este efecto adverso grave se asocie a una elevada incidencia o a un elevado coste, el atosiban puede ser una alternativa adecuada.

Bibliografía

- Husslein P, Quattorolo JP. Review of clinical experience with atosiban and the Tractocile Efficacy Assessment Survey in Europe (Treasure) study protocol. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 121-7.
- Gyetvai K, Hannah ME, Donet ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869-77.
- García N, Aguilera C. Tratamiento tocolítico del parto prematuro. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 514-6.
- McCombs J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 515-22.
- Arrazola M, Díaz A, Domínguez I, Ramírez A, Ogáyar M. Efectos adversos y cuidados de enfermería en la administración de ritodrina. *Enfermería Clínica* 2002; 12: 188-92.
- Husslein P. Development and clinical experience with the new evidence-based tocolytic atosiban. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 633-41.
- Sáez V, Germain A, Carvajal J. Atosiban, perspectivas sobre el manejo etiológico del parto prematuro. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 249-55.
- Moutquin J, Sherman D, Cohen H, Mohide P, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. 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* 2000; 182: 1191-9.
- Azanza J, Cameán M, Cercós A, Domínguez-Gil A, Escrivá J, Gobernado M, et al. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1997; 1: 35-49.
- Tejerizo-López L, Teijelo A, Sánchez-Sánchez M, García-Robles R, Moro J, Jiménez-Vicente F, et al. Edema pulmonar como complicación materna del uso de betamiméticos en gestación gemelar. *Clin Invest Gin Obst* 2001; 28: 22-33.
- La Chapelle A, Benoit S, Bouregba M, Durand-Reville M, Raucoules-Aimé M. The treatment of severe pulmonary edema induced by beta adrenergic agonist tocolytic therapy with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *Anesth Analg* 2002; 94: 1593-4.
- Kerridge R, Glasziou P, Hillman K. The use of "quality-adjusted life years" (QALYs) to evaluate treatment in Intensive Care. *Anesth Intens Care* 1995; 23: 322-31.
- Valentin L, Sladkevicius P, Kindahl H, Broeders A, Marsal K, Melin P. Effects of vasopressin antagonist in women with dysmenorrhea. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 170-7.
- Goodwin T, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 474-8.
- Goodwin T, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy G, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* 1996; 13: 143-6.
- European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 413-22.
- French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 177-85.
- Romero R, Sibai B, Sánchez-Ramos L, Valenzuela G, Veille J, 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* 2000; 182: 1173-83.
- Valenzuela GJ, Sánchez-Ramos L, Romero R, Silver H, Koltun W, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1184-90.
- Goodwin T, Valenzuela G, Silver H, Creasy G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist in the treatment of preterm labour. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 331-6.
- 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. *BJOG* 2001; 108: 133-42.
- Leveno K, Cunningham F. Beta-adrenergic agonists for preterm labour. *N Engl J Med* 1992; 327: 349-51.
- Benedetti T, Caritis S. Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* 1992; 327: 1758-60.
- Besinger R, Iannucci T. Tocolytic therapy. En: Elder M, Lamont R, Romero R, eds. *Preterm labor*. New York: Churchill Livingstone, 1997. p. 243-97.
- Hourdequin P, Bednarczyk L, Gabriel R, Harika G, Quereux C, Wahl P. Maternal complications from tocolytic treatment with beta-mimetics. Three cases of pulmonary edema. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25: 528-32.
- Pisano R, Rosenow E. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989; 110: 714-8.
- Segarra A. La parte plana de la curva, donde el coste-efectividad encuentra la regla del rescate. En: Ortún V, eds. *Gestión clínica y sanitaria. De la práctica diaria a la academia, ida y vuelta*. Barcelona: Masson SA, 2003. p. 161-93.
- Price PH. Review of betamimetic drugs for tocolysis. Report to special FDA public meeting on re-evaluation of ritodrine labelling. 28 october, 1992.
- Coomarasamy A, Knox E, Gee H, Khan K. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour – a systematic review. *Med Sci Monit* 2002; 8 (11): RA268-73.
- Shubert PJ. Atosiban. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 722-4.