

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

TOCÓLISIS EN LA MUJER CON AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO: NIFEDIPINA VS. SULFATO DE
MAGNESIO, UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS

Trabajo Final de investigación aplicada a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado en Ginecología y Obstetricia para optar por el título de Especialista en Ginecología y
Obstetricia

Alman Louis Orane Hutchinson
Daniel Esteban Mendoza Murillo

Tutor: Dr. Eladio Alonso Avilés Madrigal

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
19 de diciembre del 2019

Dedicatoria y agradecimientos:

Este trabajo se lo dedicamos a nuestros padres, sin quienes no habríamos podido llegar hasta este punto. Le agradecemos a nuestros familiares, amigos, pareja y a todos los que nos brindaron su apoyo para alcanzar nuestras metas y, sobre todo, a Dios, por darnos la sabiduría y entendimiento para llegar hasta el final.

Gracias

Alman y Daniel

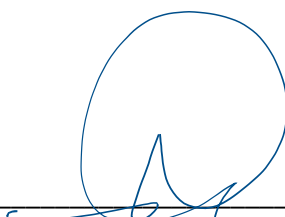
“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia”



Dr. Eladio Avilés Madrigal
Tutor



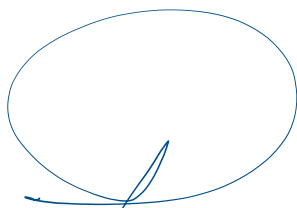
Dra. Virya Castro Acuña
Miembro Comité de Investigación



Dra. Sandra Vargas Lejarza
Coordinadora Nacional del Comité de Investigación



Dra. Flory Morera González
**Directora Del Sistema de Estudios
de Posgrado de la Universidad de Costa Rica**



Daniel E. Mendoza Murillo
Sustentante



Alman L. Orane Hutchinson
Sustentante

Tabla de Contenidos

• Resumen	1
• Abreviaturas	1
• Introducción	2
• Objetivos	2
• Metodología	2
• Resultados	6
• Discusión	10
• Limitaciones	12
• Conclusiones	13

Lista de Tablas

• Tabla 1. Características de los estudios incluidos	7
• Tabla 2. Clasificación de efectos adversos maternos registrados	8
• Tabla 3. Resultados obtenidos en los estudios individuales	8
• Tabla 4. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio para la prevención del parto pretérmino en las primeras 48 horas posterior a iniciado el tratamiento utilizando el modelo de efectos fijos	9
• Tabla 5. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio para la prevención del parto pretérmino en las primeras 48 horas posterior a iniciado el tratamiento utilizando el modelo de efectos aleatorios	9
• Tabla 6. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio de los efectos adversos maternos severos	10
• Tabla 7. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio de los efectos adversos maternos leves	10

Lista de Figuras

• Figura 1. Flujograma del proceso de selección de estudios	3
• Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo entre los estudios	5
• Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo en cada estudio	5

Tocólisis en la mujer con amenaza de parto pretérmino: Nifedipina vs. Sulfato de Magnesio, una revisión sistemática con metaanálisis

Alman L. Orane-Hutchinson¹, Daniel E. Mendoza-Murillo¹

¹Medico General, Residente del posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica. Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

RESUMEN

Antecedentes

Dada la relativa frecuencia del parto pretérmino y sus potenciales repercusiones a nivel perinatal y neonatal, la convierten en una entidad de interés en salud pública; que idóneamente debería ser manejada con la terapia de primera línea demostrada a través de la evidencia, para lograr evitar la mayor cantidad de desenlaces fatales.

Se ha descrito varias opciones de tratamiento tocolítico. En esta revisión se hará un enfoque en la Nifedipina y el Sulfato de Magnesio. Dos medicamentos tocolíticos que han demostrado ser efectivos en múltiples estudios. Sin embargo, en nuestro país, muchas de las instituciones tienen acceso limitado a estas terapias e identificar la que tenga el mejor perfil de efecto y seguridad permitiría extender su disponibilidad en las distintas áreas.

Objetivo

Comparar la efectividad de la terapia tocolítica con nifedipina y sulfato de magnesio, en mujeres con embarazos pretérmino, mediante la revisión sistemática de estudios randomizados y controlados.

Fuente de datos

La búsqueda sistemática se realizó utilizando las bases de datos de The Cochrane Library, EMBASE, Science Direct, MEDLINE y PubMed de artículos publicados de estudios clínicos aleatorizados y controlados en el intervalo de tiempo entre el primero de enero de 1990 y el primero de octubre del 2019, tanto en español como en inglés, mediante buscadores booleanos y las palabras clave: "Preterm birth", "parto pretérmino", "Magnesium Sulfate", "sulfato de magnesio", "Nifedipine" y "nifedipina". Utilizando los criterios de búsqueda, se identificaron 200 artículos.

Criterios de elegibilidad

Todas las publicaciones que incluyeran estudios clínicos aleatorizados y controlados, en los cuales se comparara la terapia tocolítica en cuanto a efectividad, y perfil de efectos adversos maternos, entre la nifedipina y el sulfato de magnesio para las mujeres en labor pretérmino antes de las 37 semanas completas de gestación.

Resultados

Se evidencia que, pese a que no hay una diferencia estadísticamente significativa, hay una tendencia a favorecer a la nifedipina como la terapia que se asocia con menor riesgo de presentar parto prematuro antes de las 48 horas, así como menos efectos secundarios maternos en comparación con el sulfato de magnesio. Se obtuvieron los siguientes resultados para parto antes de las 48 h 0.87 [0.63, 1.21; 95% IC, I²=0%], efectos adversos severos 0.80 [0.25, 2.60; 95% IC, I²=18%] y efectos adversos leves 0.87 [0.62, 1.24; 95% IC, I²=87%].

Conclusiones

Ambos fármacos son efectivos de manera similar en la prevención del parto a las 48 horas, con una tendencia a favor de la nifedipina sobre el sulfato de magnesio. Con respecto al perfil de efectos adversos maternos y neonatales, no hay datos estadísticamente significativos a favor de una terapia o la otra; sin embargo, se observa una tendencia a un menor riesgo de efectos adversos con el uso de la nifedipina.

Es necesario nuevos estudios aleatorizados y controlados, con criterios diagnósticos actualizados para dar una recomendación fuerte con respecto al uso de los tocolíticos.

ABREVIATURAS

- **ACOG:** The American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos)
- **AINES:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **CCSS:** Caja Costarricense del Seguro Social
- **FDA:** Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
- **MgSO₄:** Sulfato de Magnesio
- **NICE:** The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención)
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
- **RevMan 5.3:** Review Manager versión 5.3
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UCIN:** Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
- **UK:** Reino Unido

INTRODUCCION

El parto pretérmino es definido como el nacimiento antes de las 37 semanas completas de gestación. Es una complicación que ocurre en aproximadamente un 10% [1] de todos los embarazos, y es una de las causas de mayor mortalidad perinatal hasta un 70% [2] [3]. Se ha asociado con síndrome de distrés respiratorio, enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular, alteraciones en el neurodesarrollo, infección y sepsis severa, enterocolitis necrotizante, parálisis cerebral, entre otros [4] [5]. Todas estas situaciones llevan a un impacto importante desde el punto de vista emocional para el personal de salud involucrado en el manejo de estos pacientes, sus parientes y además una alta demanda de recursos económicos para institución facilitadora de los servicios de salud [5].

Como parte del manejo integral de la paciente que se presente con una labor de parto pretérmino, la terapia tocolítica es uno de los pilares más importantes en este escenario clínico, especialmente las que tienen una edad gestacional menor a las 34 semanas; con el objetivo de lograr prevenir el parto al menos por 48 horas, brindando latencia para la terapia con esteroides para la maduración pulmonar fetal y tratar de disminuir así la incidencia de las complicaciones neonatales previamente mencionadas [6].

Se han descrito varias opciones de tratamiento tocolítico, dentro de los cuales se tienen los antagonistas de los receptores de oxitocina, el sulfato de magnesio, los betamiméticos, inhibidores de la ciclooxigenasa, la progesterona, calcio-antagonistas, donadores de óxido nítrico, entre otros [7].

En esta revisión se hará un enfoque especial en la Nifedipina y el Sulfato de Magnesio, ya que, en muchos de los hospitales y centros de atención primaria de la Caja Costarricense del Seguro Social, que ofrecen servicios de salud en la atención a la mujer embarazada, terapias que, como en el caso de la nifedipina, dentro de la literatura se citan como las de primera línea en tocólisis a nivel internacional para las pacientes en labor pretérmino.

OBJETIVOS

Identificar el agente tocolítico más efectivo entre la nifedipina y el sulfato de magnesio tomando en consideración la prolongación del embarazo 48 h después de iniciado el tratamiento, en las mujeres con embarazos menores a 37 semanas completas de gestación.

METODOLOGÍA

Método de búsqueda

La revisión sistemática y el metaanálisis se realizó utilizando como guía *The PRISMA 2009 Checklist of Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The Prisma Statement*. [8]

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática exhaustiva en las bases de datos EMBASE, PubMed ScienceDirect y Cochrane Library de estudios publicados entre el 1/1/1990 y 1/9/2019, mediante

buscadores booleanos y las palabras clave: “Preterm birth”, “parto pretérmino”, “Magnesium Sulfate”, “sulfato de magnesio”, “Nifedipine” y “nifedipina”. Utilizando los criterios de búsqueda, se identificaron 523 artículos. Figura 1.

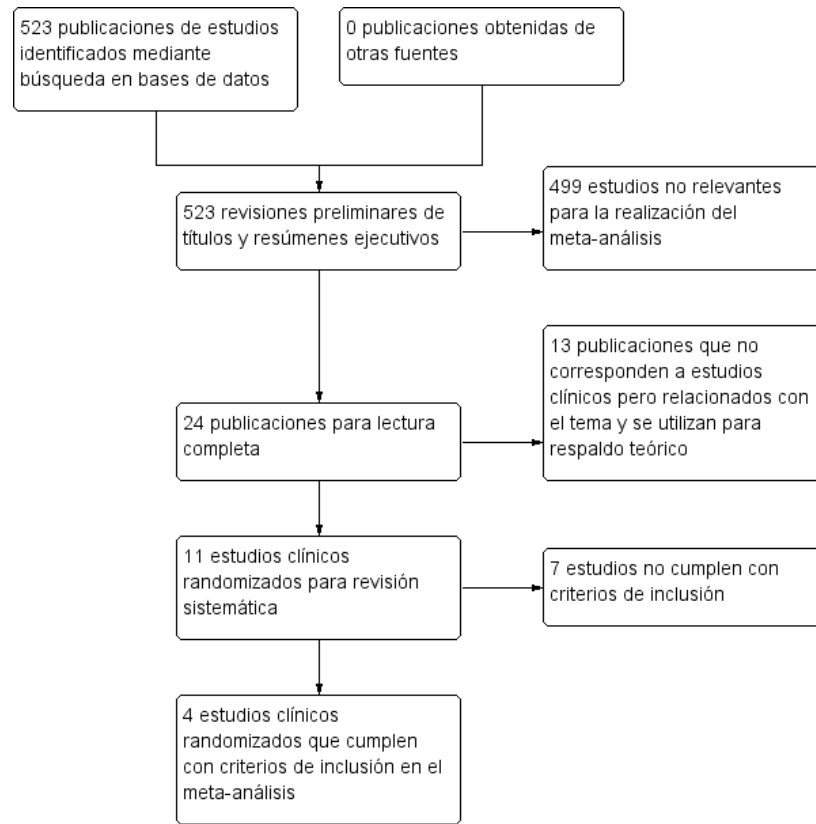


Figura 1. Flujograma del proceso de selección de estudios

Criterios de elegibilidad

Se tomo en cuenta para la búsqueda y la selección de los estudios citados, aquellos clasificados como estudios clínicos aleatorizados y controlados. Y que además incluyeran a pacientes embarazadas con labor de parto pretérmino de menos de 37 semanas completas de gestación, sin ruptura prematura de membranas, embarazos únicos o múltiples y que incluyera la comparación entre nifedipina y sulfato de magnesio como terapia tocolítica. La búsqueda se limitó a los idiomas inglés y español.

Criterios de exclusión

- Estudios que incluyeran pacientes con ruptura prematura de membranas
- Estudios con uso prolongado de antibióticos
- Estudios que no tuvieran resultados completos
- Estudios que no especificaran la dosis de medicamentos utilizada

- Estudios que no detallaran la no participación de casos en los que está indicado un parto pronto como desprendimiento de placenta, corioamnionitis, preeclampsia severa.

Selección de estudio

Se descartaron para el análisis 499 estudios que no cumplían con los criterios de inclusión mediante la revisión del título y el resumen ejecutivo. De los 24 artículos, 13 no corresponden a estudios clínicos por lo que se separan para revisión bibliográfica. Los 11 estudios restantes se incluyen para la revisión detallada. Un artículo se excluyó por no contener la información completa requerida para realizar el análisis [9]. Otros dos de los artículos se descartan ya que se combinaba terapia antibiótica con tocolítica para todas las pacientes [10, 11]. El cuarto estudio se descarta por no incluir las dosis de los medicamentos usados por lo que los resultados pueden deberse a dosis subóptimas o los efectos adversos a dosis supra terapéuticas [12]. El quinto estudio se excluyó por incluir pacientes con ruptura prematura de membranas y dos estudios más se excluyen por no contar con una traducción fidedigna al inglés o español para el análisis de los resultados [13, 14, 15].

Ambos autores se dedicaron, de manera independiente, a evaluar cada uno de los artículos preseleccionados, en busca de determinar la elegibilidad del estudio, su calidad y la extracción de los datos.

Proceso de recolección de datos

De los estudios incluidos en la revisión, se tabularon los datos correspondientes a la cantidad de paciente para cada intervención que tuvieron parto en las primeras 48 horas. En los casos en que no se reporta la cantidad de partos antes de las 48 h, se realiza la conversión restando al total de sujetos en cada grupo, las mujeres sin parto antes de 2 días y obteniendo así la cantidad de mujeres que tuvieron el parto antes de las 48 horas. Estos resultados se ven resumidos en la Tabla 2.

Medición del efecto de la intervención

Se calculó el riesgo relativo con intervalos de confianza del 95% para cada intervención dividiendo la cantidad de pacientes que tuvo parto antes de las 48 horas entre las pacientes que se mantuvieron embarazadas después de 48 horas de iniciada la terapia.

Se incluyeron los datos recolectados en la herramienta RevMan 5.3 (REVIEW MANAGER, versión 5.3. The Cochrane Collaboration, 2014; The Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Dinamarca) para corroborar la precisión.

Calidad de los estudios incluidos y riesgos de sesgos

En el metaanálisis se incluyen cuatro estudios que cumplen con los criterios de inclusión. Estos estudios comparan la cantidad de pacientes que no tiene un parto en las primeras 48 horas en el grupo de nifedipina con las que se asignan a sulfato de magnesio [2, 16, 17, 18].

Uno de los estudios, Klauser *et al*, incluye en un tercer tocolítico, la indometacina, sin embargo, esta no se incluye en el metaanálisis ya que no se cuenta con otro estudio que lo incluya [2]. La

población en cada estudio es cercana o mayor a 100 personas. Y en los cuatro estudios la distribución de los pacientes en los diferentes grupos se realiza de forma aleatoria. Sin embargo, debido a la diferencia en las presentaciones de los medicamentos, tanto los clínicos como las pacientes tenían conocimiento del medicamento que se les aplicaba.

Únicamente en uno de los estudios se aclara la forma en que se realizó la distribución aleatoria siendo este el realizado por Klauser *et al*, indicando que el personal de farmacia seleccionaba en secuencia un sobre opaco que contenía una carta generada por selección aleatoria indicando la terapia a utilizar. En la publicación de Tabassum *et al* y en la de Nikbakht *et al* si bien se menciona que la distribución de las pacientes es aleatoria en los grupos de intervención, la forma en cómo se realiza esta aleatorización no se especifica. Figuras 2 y 3.

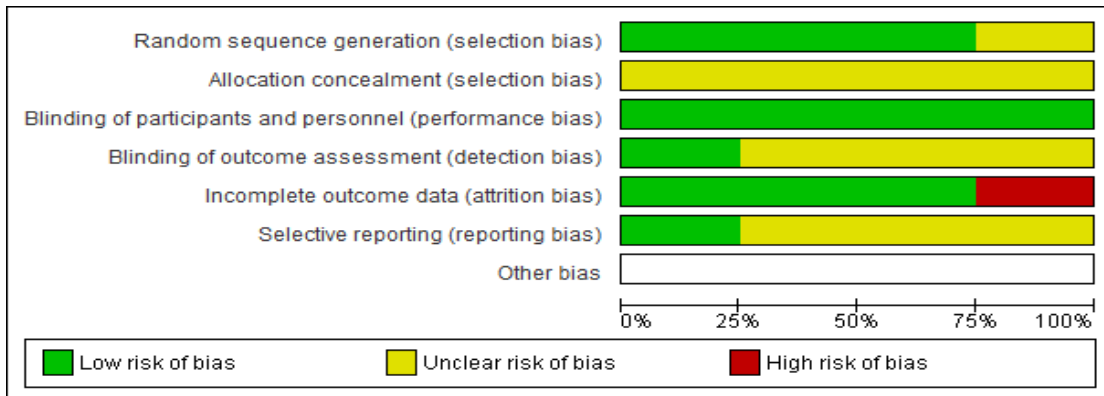


Figura 2. Resumen del riesgo de sesgo entre los estudios

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Haghighi 1999	+	?	+	?	+	+	
Khooshideh 2017	+	?	+	?	+	?	
Klauser 2013	+	?	+	+	-	?	
Nikbakht 2014	?	?	+	?	+	?	

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo en cada estudio

En el estudio de Klauser *et al* en los casos en que se presentan efectos adversos o persistencia de las contracciones en una paciente de alguno de los grupos, se le administra otro medicamento, sin embargo, se continúa manejando dentro del grupo inicial, generando un posible sesgo de confusión.

La forma en que se dosificaron los medicamentos utilizados en los tres estudios fue distinta para cada uno. Varían las dosis de carga desde una sola dosis hasta dosis divididas cada 20 minutos.

RESULTADOS

Estudios incluidos y excluidos

Se realizó la revisión de 24 publicaciones que se relacionaban con el tema a desarrollar. de estas 24 se excluyeron 13 artículos de la revisión sistemática ya que estos si bien se relacionaban con el tema no correspondían a estudios clínicos aleatorizados. De los 11 artículos utilizados para la revisión sistemática, se excluyen 7 artículos que no cumplen con los criterios de inclusión para la realización del metaanálisis [11, 12, 13, 19, 15, 10, 9].

La tabla 1 incluye las características principales de las publicaciones elegidas para la realización del metaanálisis [2, 16, 17, 18]. Estos estudios cuentan con metodologías similares y con un índice de heterogeneidad $I^2 = 0\%$. Los cuatro estudios compararon la efectividad de la nifedipina con la del sulfato de magnesio para evitar el parto pretérmino en las primeras 48 horas después de iniciado el tratamiento. Uno de los estudios incluyó en su comparación la indometacina, sin embargo, estos resultados no se tomaron en consideración para el metaanálisis [2]. En los estudios la edad de la mayor parte de las pacientes se encuentra entre los 18-40 años. Se incluyeron mujeres nulíparas y multíparas. Solo uno de los estudios tomó como participantes pacientes nulíparas [18]. La mayoría de las participantes se presentaron con embarazos menores a 34 semanas. Previo a la instauración del tratamiento, en dos de los estudios se registró la dilatación cervical [2, 17], sin embargo, en todos los estudios la dilatación al inicio fue menor a 4 cm. En todos los estudios se registró la cantidad de pacientes que tuvieron el parto antes de las 48 horas, así como los efectos adversos maternos que se presentaron con la terapia aplicada.

La tabla 2 muestra los efectos adversos registrados en los estudios. Los clasifican como efectos adversos leves y severos. En tres de los estudios se registran efectos adversos severos en las pacientes que ameritan suspensión del tratamiento y cambio a alguna otra terapia tocolítica [2, 17, 16]. El estudio de Haghghi *et al* es el único en el que se aclara que no presentan efectos adversos severos.

Riesgo de sesgos

En los estudios los posibles sesgos que se presentan se clasifican en su mayoría en bajo riesgo. Las cuatro publicaciones corresponden a estudios clínicos aleatorizados en los que la distribución de las participantes en los diferentes grupos de intervención se realizó de forma randomizada, ya sea por medio de tablas con números aleatorios o sobres opacos que clasifican a las pacientes en los distintos grupos, correspondiendo a un riesgo bajo de selección. Por las características de los medicamentos tanto las participantes como quienes aplican los medicamentos no pueden ser cegados, sin embargo, se considera de bajo riesgo por ya que indistintamente del cegamiento, por la forma de presentación de medicamentos, las diferencias serían evidentes. El único estudio que presenta un riesgo de sesgo alto corresponde al realizado por Klauser *et al*, ya que se registra la cantidad de pacientes que requirió combinación de tratamiento por falla en la monoterapia se mantuvo dentro del grupo original, no excluidos del mismo [2, 16, 17, 18].

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Autor	Año	País	Intervención	Edad Materna	Edad Gestacional (EG)	Paridad	Dilatación cervical inicial	Criterios de inclusión	Resultados secundarios
Haghighi	1999	Irán	Nifedipina (n=34)	No reportado	23-36 sem	Nul ⁺	0-4 cm	Embarazo único de 23-36 semanas en labor pretérmino	- Efectos adversos maternos - Tiempo en que cesan las contracciones - Resultados neonatales
			MgSO ₄ [°] (n=40)	No reportado	23-36 sem	Nul ⁺	0-4 cm		
Klauser	2013	Estados Unidos	Nifedipina (n=104)	22.2 ± 4.3 años	28.6 ± 2.4 sem	2.6 ± 1.6	2.7 ± 1.2 cm	- Producto cefálico - Embarazo único o múltiple - Dilatación cervical de 1-6 cm - MOI*	- Edad gestacional al momento del parto - Efectos adversos maternos
			MgSO ₄ [°] (n=85)	23.9 ± 5.4 años	28.6 ± 2.4 sem	2.8 ± 1.8	2.9 ± 1.2 cm		
			Indometacina (n=87)	22.9 ± 4.8 años	28.6 ± 2.3 sem	2.4 ± 1.3	2.9 ± 1.2 cm		
Nikbakht	2014	Irán	Nifedipina (n=50)	<18 (8%) 18-40 años (86%) >40 (6%)	<34 sem (62%) >34 (38%)	Nul ⁺ (54%) Mul ^l (46%)	0-4 cm	- Nulíparas y múltiparas - MOI* - Signos clínicos de trabajo de parto pretérmino	- Efectos adversos maternos
			MgSO ₄ [°] (n=50)	<18 (4%) 18-40 años (92%) >40 (4%)	<34 sem (58%) >34 (42%)	Nul ⁺ (48%) Mul ^l (52%)	0-4 cm		
Khooshideh	2017	Irán	Nifedipina (n=110)	22.54 ± 5.58	33.32 ± 1.41	2.2 ± 1.25	2.21 ± 0.46	- Embarazos de bajo riesgo - EG entre 32-34 semanas - Dilatación de 2-4 cm, 80% borramiento, contracciones regulares - MOI*	- Efectos adversos maternos - Resultados neonatales
			MgSO ₄ [°] (n=110)	22.32 ± 6.51	33.21 ± 1.10	2.16 ± 1.24	2.12 ± 0.54		

[°]Sulfato de Magnesio, ⁺Nulíparas, ^lMúltiparas, *Membranas ovulares íntegras

Tabla 2. Clasificación de efectos adversos maternos registrados

	Nifedipina			Sulfato de magnesio			
Severos	Hipotensión severa (PAM ≤60 mmHg)	Taquicardia severa con Efusión pleural		Hemorragia postparto	Edema Pulmonar	Enrojecimiento facial severo	Hemorragia postparto
Leves	Cefalea	Náuseas y vómitos	Hipotensión	Taquicardia	Roboración	Náuseas y vómitos	

Tabla 3. Resultados obtenidos en los estudios individuales

Autor	Año	N	Intervención	Parto antes de 48h n (%)	Efectos adversos severos n (%)	Efectos adversos leves n (%)
Haghighi	1999	74	Nifedipina (n=34)	8 (23.52)	0 (0)	8 (23.53)
			MgSO ₄ [°] (n=40)	12 (30.0)	0 (0)	3 (7.50)
Klauser	2013	189	Nifedipina (n=104)	24 (23.08)	1 (0.96)	16 (15.38)
			MgSO ₄ [°] (n=85)	25 (29.41)	1 (1.18)	2 (2.35)
Nikbakht	2014	100	Nifedipina (n= 50)	6 (12)	3 (6)	4 (8)
			MgSO ₄ [°] (n= 50)	7 (14)	1 (2)	1 (2)
Khooshideh	2017	220	Nifedipina (n=110)	17 (15.45)	1 (0.91)	21 (19.09)
			MgSO ₄ [°] (n= 110)	15 (13.64)	4 (3.64)	49 (44.55)

[°]Sulfato de magnesio

Resultados del metaanálisis

En la tabla 3 se aprecian los resultados individuales de cada estudio, tanto la cantidad de participantes que presentaron un parto antes de las 48 horas con cada medicamento como las mujeres que presentaron efectos adversos leves y severos. En conjunto, la cantidad de mujeres que se logra recolectar entre los 4 estudios es de 583, de las cuales 298 recibieron nifedipina y a 285 se les aplicó sulfato de magnesio, además, el índice de heterogeneidad alcanzado es de $I^2 = 0\%$.

Las tablas 4, 5, 6 y 7 muestran los resultados obtenidos del metaanálisis. Si bien no hay diferencia estadísticamente significativa cuando se comparan los estudios en cuanto a los partos en las primeras 48 horas, sin embargo, en las tablas 4 y 5 se ve una tendencia a que la nifedipina resulta más efectiva en evitar los partos pretérmino que el sulfato de magnesio, con un riesgo relativo de 0.87 [0.63, 1.21; 95% IC, $I^2=0\%$] utilizando el modelo de efectos aleatorios, sin mayor diferencia utilizando el modelo de efectos fijos 0.88 [0.63, 1.22; 95% IC, $I^2=0\%$].

Tabla 4. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio para la prevención del parto pretérmino en las primeras 48 horas posterior a iniciado el tratamiento utilizando el modelo de efectos fijos

Study or Subgroup	Nifedipina		Sulfato de Magnesio		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	
Haghighi 1999	8	34	12	40	18.2%	0.78	[0.36, 1.69]	
Khooshideh 2017	17	110	15	110	24.8%	1.13	[0.60, 2.15]	
Klauser 2013	24	104	25	85	45.4%	0.78	[0.48, 1.27]	
Nikbakht 2014	6	50	7	50	11.6%	0.86	[0.31, 2.37]	
Total (95% CI)		298		285	100.0%	0.88	[0.63, 1.22]	
Total events	55		59					
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.90$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.77$ ($P = 0.44$)								

Tabla 5. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio para la prevención del parto pretérmino en las primeras 48 horas posterior a iniciado el tratamiento utilizando el modelo de efectos aleatorios.

Study or Subgroup	Nifedipina		Sulfato de Magnesio		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	
Haghighi 1999	8	34	12	40	18.0%	0.78	[0.36, 1.69]	
Khooshideh 2017	17	110	15	110	25.8%	1.13	[0.60, 2.15]	
Klauser 2013	24	104	25	85	45.9%	0.78	[0.48, 1.27]	
Nikbakht 2014	6	50	7	50	10.3%	0.86	[0.31, 2.37]	
Total (95% CI)		298		285	100.0%	0.87	[0.63, 1.21]	
Total events	55		59					
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.90$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.82$); $I^2 = 0\%$								
Test for overall effect: $Z = 0.83$ ($P = 0.40$)								

En cuanto a los efectos adversos, como se aprecia en las tablas 6 y 7, la nifedipina presenta menos eventos en conjunto que el sulfato de magnesio tanto para los eventos severos como los leves utilizando el modelo de efectos fijos. Sin embargo, en cuanto a estos resultados la heterogeneidad si es mayor. Para los efectos adversos severos el riesgo fue de 0.80 [0.25, 2.60; 95% IC, $I^2=18\%$] a favor de la nifedipina y para los leves 0.87 [0.62, 1.24; 95% IC, $I^2=87\%$].

Tabla 6. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio de los efectos adversos maternos severos.

Study or Subgroup	Nifedipina		Sulfato de Magnesio		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Haghighi 1999	0	34	0	40		Not estimable
Khooshideh 2017	1	110	4	110	65.6%	0.25 [0.03, 2.20]
Klauser 2013	1	104	1	85	18.0%	0.82 [0.05, 12.87]
Nikbakht 2014	3	50	1	50	16.4%	3.00 [0.32, 27.87]
Total (95% CI)		298		285	100.0%	0.80 [0.25, 2.60]
Total events	5		6			
Heterogeneity: Chi ² = 2.45, df = 2 (P = 0.29); I ² = 18%						
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)						

Tabla 7. Comparación entre la nifedipina y el sulfato de magnesio de los efectos adversos maternos leves.

Study or Subgroup	Nifedipina		Sulfato de Magnesio		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Haghighi 1999	8	34	3	40	5.0%	3.14 [0.90, 10.90]
Khooshideh 2017	21	110	49	110	89.2%	0.43 [0.28, 0.66]
Klauser 2013	16	104	2	85	4.0%	6.54 [1.55, 27.65]
Nikbakht 2014	4	50	1	50	1.8%	4.00 [0.46, 34.54]
Total (95% CI)		298		285	100.0%	0.87 [0.62, 1.24]
Total events	49		55			
Heterogeneity: Chi ² = 23.63, df = 3 (P < 0.0001); I ² = 87%						
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)						

DISCUSIÓN

Resumen de la evidencia

Dentro de las guías de manejo de la labor pretérmino de la ACOG, se incluye la terapia con esteroides para maduración pulmonar fetal que, en pacientes sin contraindicación, se les podría brindar una terapia tocolítica, cuyo fin último es la prolongación del embarazo por al menos 48 horas para lograr este objetivo [20] [21] [22].

Existe una gran variedad de opciones terapéuticas disponibles que pueden ser utilizadas como tocolíticos, solamente dos aprobados por la FDA [23] [7]. El atosiban que es un antagonista selectivo de los receptores de oxitocina y los beta-simpaticomiméticos; los cuales no están recomendados como tocolíticos según las últimas guías de manejo del parto pretérmino [7].

Ningún tocolítico se ha identificado como el estándar de oro para el manejo de la labor pretérmino y realmente existen datos limitados acerca de su papel en el mejoramiento de los resultados perinatales [24] [25] [26].

El tocolítico ideal debería ser fácil de administrar, accesible económicamente, sin efectos adversos significativos neonatales, maternos, o fetales y efectivo en el retraso del parto [25].

En esta revisión se hizo un énfasis en la nifedipina y el sulfato de magnesio; el primero de ellos, por ser el fármaco de primera línea para tocólisis según las guías NICE de UK, la OMS (2015) y las guías francesas (2017), en contexto de una labor pretérmino [7]. El segundo por ser la única opción

farmacológica disponible, a nivel de la CCSS, para tocólisis en gestaciones de más de 32 semanas y hasta las 34 semanas.

De acuerdo con la literatura disponible y escudriñada por los autores de este texto, se cuenta con una gran cantidad de evidencia a favor y en contra del uso de ambos fármacos.

Con respecto al sulfato de magnesio, su mecanismo exacto es parcialmente conocido [7]. Inhibe la actividad de la quinasa de cadena ligera de la miosina al competir con el calcio intracelular, disminuyendo la frecuencia de la despolarización del músculo liso, modulando la captación de calcio, llevando a una disminución de la contractilidad miométrial [6].

Los datos con el uso del sulfato de magnesio son controversiales [7]. No es la terapia más efectiva con los menores efectos adversos [27]. Según el metaanálisis de Cochrane (2014) [6], se vio que las pacientes expuestas tenían las mismas probabilidades de tener un parto en 48h que las que no recibieron la terapia (ya sea que hayan recibido placebo, no hayan recibido tratamiento del todo u otros tocolíticos, incluyendo AINES, bloqueadores de canales de calcio o beta simpaticomiméticos) [21]. Además, hubo un incremento ligero en el riesgo de mortalidad neonatal (no demostrado en otros estudios) con esta terapia [28]. Concluyen que el sulfato de magnesio es inefectivo previniendo el parto pretérmino, con un aumento de la mortalidad pediátrica y que no debería utilizarse como agente tocolítico [27] [21].

Dentro de los efectos adversos más leves se incluyen las náuseas y vómitos, cefalea, taquicardia. Es raro el edema pulmonar, en concentraciones por encima de rangos terapéuticos llevan a depresión respiratoria, arresto cardíaco. En el neonato puede llevar a hiporexia, pobre succión, hiporreflexia y es raro la depresión respiratoria [6] [24].

Por su parte, la nifedipina es un fármaco perteneciente a la categoría de los bloqueadores de los canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas [24]. Estos actúan en los canales de calcio tipo L (tienen mayor presencia, de hasta 15 veces, en el músculo liso que en el miocardio) al inhibir el flujo de calcio a través de la membrana celular, e inhiben la liberación de iones de calcio intracelular desde el retículo sarcoplásmico. Todas estas acciones previenen la fosforilación de la quinasa de cadena ligera de la miosina dependiente de calcio, resultando en relajación muscular [6].

En el análisis de Cochrane (2014), al compararlo con otros tocolíticos (beta simpaticomiméticos, AINES, y MgSO₄), no se vieron diferencias en las tasas de nacimiento a las 48h, mortalidad perinatal o resultados serios maternos (muerte, arresto cardíaco o respiratorio o admisión a UCI) [25] [6] [22].

Cuando se comparó con el MgSO₄, la nifedipina resultó en una disminución en riesgo de eventos adversos maternos y menor estancia en la UCIN de los neonatos [7]. Al compararlo con los beta-simpaticomiméticos, las pacientes tratadas con nifedipina tenían en promedio de 4.4 días de retraso adicional en el parto y menos efectos adversos maternos (hipotensión y taquicardia) [25]. Contra los AINES, la nifedipina mostraba un mejoramiento con respecto a la mortalidad neonatal; y al compararlo contra placebo resultó en un riesgo relativo de 0.3 con un intervalo de confianza del 95% (0.21-0.43) para parto pretérmino en 48h, a favor de la terapia con nifedipina. [6] [22]

Según una revisión del 2019, los bloqueadores de canales de calcio (nifedipina) tienen mejores resultados en términos de prolongar la gestación y disminuir la morbilidad neonatal con los menores efectos adversos [6].

La coadministración de ambos fármacos podría interactuar potencialmente, llevando a hipotensión, bloqueo neuromuscular y/o colapso cardiovascular, por lo que no es recomendado [24] [6].

Según los resultados obtenidos en este metaanálisis, se observó que ambos fármacos son efectivos de manera similar en la prevención del parto a las 48 horas, con un riesgo relativo de 0.87 (0.63 - 1.21) con un intervalo de confianza dentro del 95%. En donde se demuestra una tendencia a favor de la nifedipina sobre el sulfato de magnesio; sin embargo, este resultado no es estadísticamente significativo.

Con respecto al perfil de efectos adversos maternos, los estudios evaluados presentan una ligera heterogeneidad, reflejada en los resultados finales. Se obtuvo un riesgo relativo de 0.80 (0.25 – 2.60) con un intervalo de confianza dentro del 95%, demostrando una disminución en efectos adversos severos con el uso de la nifedipina, en comparación con el sulfato de magnesio. De la misma manera, estos hallazgos no son estadísticamente significativos.

Al hablar de los efectos adversos leves con el uso de esta terapia, se vio el mismo comportamiento que los efectos adversos severos; con un riesgo relativo de 0.87 (0.62 – 1.24) a favor del uso de la nifedipina; sin embargo, sin relevancia estadística.

No se incluyeron resultados con respecto al perfil de efectos adversos en el neonato y el uso de tocolíticos, ya que no se mencionaban en todos los estudios que se evaluaron.

En definitiva, es necesario una mayor cantidad de estudios aleatorizados y controlados con metodología similar y criterios diagnósticos actualizados con respecto a la evaluación del parto pretérmino para poder dar una recomendación fuerte con respecto al uso de los tocolíticos disponibles actualmente.

LIMITACIONES

La información analizada (datos poblacionales) puede que no sea la más actualizada, ya que se incluyeron artículos de más de 20 años de publicados y no existen nuevos estudios randomizados controlados recientes que comparen los aspectos que se evaluaron en la presente revisión.

La muestra no necesariamente es representativa de la realidad, ya que muchos de los datos se tuvieron que excluir (disminuyendo la cantidad de población estudiada) debido a que no cumplían con los criterios de inclusión de este estudio, y se buscaba la mayor homogeneidad interestudio para eliminar la mayor cantidad de sesgos a la hora del análisis de los datos.

Hay una muy escasa cantidad de publicaciones que evalúan la efectividad de los fármacos comparados.

CONCLUSIONES

Ambos fármacos son comparables desde el punto de vista de efectividad en el retraso del parto a las 48 horas, sin diferencia estadística; pero con una tendencia a favor de la nifedipina.

Desde el punto de vista de efectos adversos, se vio un menor riesgo de efectos adversos severos y leves con el uso de la nifedipina sobre el sulfato de magnesio.

Con base en los resultados obtenidos, se considera que, por su vía de administración más accesible, con farmacocinética y farmacodinámica más conocida, con un perfil de efectos adversos menores, más cómoda desde el punto de vista económico (comparado con otros calcio antagonistas) e igual de efectivo que otras terapias; la nifedipina debería ser el tocolítico de elección como primera línea de tratamiento en pacientes con cuadro de amenaza de parto pretérmino.

Financiamiento y/o conflictos de interés

Los autores de esta publicación declaran que no tienen ningún conflicto de interés o apoyo financiero en la elaboración de este texto.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] C. K. Klauser, C. M. Briery, A. R. Tucer, R. W. Martin, E. F. Magann, S. P. Chauhan y J. C. Morrison, «Tocolysis in women with advanced preterm labor: a secondary analysis of a randomized clinical trial,» *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp. 1-5, 2015.
- [2] C. K. Klauser, C. M. Briery, R. w. Martin, L. Langston, E. F. Magann y J. C. Morrison, «A Comparison of Three Tocolytics for Preterm Labor: A Randomized Clinical Trial,» *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp. 1-21, 2013.
- [3] C. Xiao, M. Gengal y H. A. Abenhaim, «Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births,» *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 42, nº 5, pp. 585-589, 2014.
- [4] K. Haram, J. H. Seglem Mortensen y J. C. Morrison, «Tocolysis for acute preterm labor: does anything work,» *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, pp. 1-8, 2014.
- [5] D. M. Haas, D. M. Caldwell, P. Kirkpatrick, J. J. McIntosh y N. J. Welton, «Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis,» *British Medical Journal*, vol. 345, nº e6226, pp. 1-16, 2012.
- [6] M. Hanley, L. Sayres, E. S. Reiff, A. Wood, C. A. Grotégut y J. A. Kuller, «Tocolysis: A Review of the Literature,» *Obstetrical And Gynecological Survey*, vol. 74, nº 1, pp. 50-55, 2019.
- [7] W. Rath y S. Kehl, «Acute Tocolysis - a Critical Analysis of Evidence-Based Data,» *Geburtsh Frauenheilk Science*, nº 78, pp. 1245-1255, 2018.
- [8] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff y D. G. Altman, «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement,» 21 July 2009. [En línea]. Available: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. [Último acceso: 30 Octubre 2019].
- [9] R. Floyd, B. M. McLaughlin, R. W. Martin, W. E. Roberts, W. L. Wiser y J. C. Morrison, «Comparison of Magnesium and Nifedipine for Primary Tocolysis and Idiopathic Preterm Labor,» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, p. 446, 1992.
- [10] J. L. Glock y W. J. Morales, «Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate,» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, pp. 960-964, 1993.
- [11] A. A. Taherian y P. Dehdar, «Comparison of efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in treatment of preterm labor,» *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 12, nº 3, pp. 136-42, 2007.
- [12] S. Tabassum, U. Shahzadi y A. Khalid, «Comparative Study of Efficacy of Magnesium Sulfate and Nifedipine in Suppression of Preterm Labour,» *Pakistan Journal of Medical Sciences*, vol. 10, nº 4, pp. 1307-1312, Octubre 2016.
- [13] D. J. Lyell, K. Pullen, L. Campbell, S. Ching, M. Druzin, U. Chitkara, D. Burrs, A. Caughey y Y. El-Sayed, «Magnesium Sulfate Compared With Nifedipine for Acute Tocolysis of Preterm Labor,» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 110, nº 1, pp. 61-67, 2007.
- [14] M. Lotfalizadeh y M. Teymoori, «Comparison of Nifedipine and Magnesium Sulfate in the Treatment of Preterm,» *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, vol. 13, nº 2, pp. 7-12, 2010.
- [15] M. Kara, E. Yilmaz, I. Avci y T. Öge, «PRETERM EYLEM TEDAVİSİNDE NİFEDİPİNİN LE

MAGNEZYUM SÜLFAT (COMPARISON OF NIFEDIPINE WITH MAGNESIUM SULPHATE PLUS TERBUTALINE FOR THE),» *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 6, pp. 250-256, 2009.

- [16] R. Nikbahkt, M. T. Moghadam y H. Ghan'ee, «Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial,» *Iran journal of Reproductive Medicine*, vol. 12, nº 2, pp. 145-150, 2014.
- [17] M. Khooshideh, J. Rahmati y B. Teimoori, «Nifedipine Versus Magnesium Sulfate for Treatment of Preterm Labor:,» *Shiraz E-Med Journal*, vol. 18, nº 6, 2017.
- [18] L. Haghighi, «Prevention of preterm delivery: nifedipine or magnesium sulfate,» *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol. 66, pp. 297-298, 1999.
- [19] C. K. Klausner, C. M. Briery, S. D. Keiser, R. W. Martin, M. A. Kosek y J. C. Morrison, «Effect of antenatal tocolysis on neonatal outcomes,» *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 25, nº 12, pp. 2778-2781, 2012.
- [20] The American College of Obstetricians and Gynecologist, «Management of Preterm Labor,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, pp. 1-10, 2018.
- [21] C. Crowther, J. Brown, C. McKinlay y P. Middleton, «Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review),» *The Cochrane Collaboration*, nº 8, pp. 1-136, 2014.
- [22] V. Flenady, A. Wojcieszek, D. Papatsonis, O. Stock, L. Murray, L. Jardine y B. Carbonne, «Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth (Review),» *Cochrane Database of Systematic Reviews*, pp. 1-171, 2014.
- [23] H. P. van Geijin, J. E. Lenglet y A. C. Bolte, «Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects,» *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 112, nº 1, pp. 79-83, 2005.
- [24] A. H. Nassar, J. Aoun y I. M. Usta, «Calcium Channel Blockers for the Management of Preterm Birth: A Review,» *American Journal Of Perinatology*, vol. 28, nº 1, pp. 57-66, 2011.
- [25] A. Conde-Agudelo, R. Romero y J. P. Kusanovic, «Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis,» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 204, nº 134, pp. 1-20, 2011.
- [26] D. M. Haas, T. F. Imperiale, P. R. Kirkpatrick, R. W. Klein, T. W. Zollinger y A. M. Golichowski, «Tocolytic Therapy. A Meta-Analysis and Decision Analysis,» *American Journal Of Obstetrics & Gynecology*, vol. 113, nº 3, pp. 585-594, 2009.
- [27] D. A. Grimes y K. Nanda, «Magnesium Sulfate Tocolysis,» *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, vol. 108, nº 4, pp. 986-989, 2006.
- [28] R. Mittendorf, J. Dambrosia, P. Pryde, K.-S. Lee, J. Gianopoulos, R. Besinger y P. Tomich, «Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 186, nº 6, pp. 1111-1118, 2002.