

Calcioantagonistas en trabajo de parto pretérmino: Un meta-analisis

Omar Méndez Salamando,*; Edinson Caicedo Cerezo,**; Rodrigo Cifuentes***

RESUMEN

OBJETIVO: Revisar los reportes obtenidos en la literatura sobre la eficacia de los calcioantagonistas como drogas uteroinhibidoras en trabajo de parto pretermino.

MATERIALES Y METODOS: Se buscaron estudios clinicos controlados en medline, The cochrane library, internet, Se aplicaron tablas de 2 x 2, se calculó riesgo relativo e intervalo de confianza y se determinó diferencias estadísticamente significantes para tiempo de uteroinhibición y efectos adversos.

RESULTADOS: No hubo diferencias estadísticamente significantes al compararlo con otros tocolíticos en cuanto al tiempo de uteroinhibición. Los calcioantagonistas tuvieron incidencia menor de efectos adversos siendo estos estadísticamente significantes.

CONCLUSION: Los calcioantagonistas son una buena alternativa como terapia uteroinhibidora en trabajo de parto pretérmino.

PALABRAS CLAVES: Parto pretérmino, calcioantagonistas, ritodrina, sulfato de magnesio.

SUMMARY

OBJECTIVE: To revise reports obtained from books about the efficacy of calcioantagonist as a uterus inhibitory drug during premature delivery.

MATERIALS AND METHODS: Controlled clinical studies were searched for in medline the cochrane library, in Internet. 2x2 tables were applied. Relative risk and trust interval were calculated, and statistically significant differences for uterus - inhibition time and unfavorable effects were determined.

RESULTS: There were not any statistically significant differences when compared with other tocolytic drugs, as for uterus-inhibition time. Calcioantagonist had a minor incidence of unfavorable effects, which were statistically significant.

CONCLUSION: Calcioantagonist are a good alternative as a uterus - inhibitory therapy when working on premature delivery.

KEY WORDS: Preterm labor, calcioantagonist, ritodrine, Magnesium sulfate.

Introducción

El parto pretérmino es definido como contracciones uterinas regulares con cambios cervicales progresivos o contracciones uterinas regulares con un cervix dilatado más de 2 cms y borrado en un 80% antes de la semana 37 de gestación (3,6). Esta entidad es la causa de 80% de las muertes neonatales no relacionadas con malformaciones congénitas.

El parto pretérmino de productos antes de llegar a las 37 semanas de la gestación complica 8 a 10% de los partos en Estados Unidos y es la causa principal de morbilidad y mortalidad neonatales (1,5).

La prematuridad y el bajo peso al nacer continúan siendo un problema de salud pública (7). La incidencia del bajo peso al nacer en el Hospital Universitario del Valle (Cali, Colombia) en el año de 1.997 fue del 18,1%; porcentaje considerablemente mayor comparado con la incidencia presentada en estudios publicados en los Estados Unidos, los cuales se mantienen alrededor del 8% de todos los nacidos vivos. (7)

Uno de los problemas más notables que enfrenta el clínico que trata a una embarazada es corroborar el diagnóstico y emprender el tratamiento del trabajo de parto pretérmino y evitar que nazca un producto antes del término (14). En la solución a este problema, un aspecto

* Residente de Ginecología 2do. Año Universidad del Valle. Cali Colombia
** Estadístico, MSc. en Organizaciones, Profesor Auxiliar de la Universidad del Valle.
*** Profesor Titular de la Universidad del Valle, Jefe de Sección Medicina Perinatal, Facultad de Salud Univalle.

importante es la utilización de diversos tocolíticos, que incluyen B simpaticomiméticos, indometacina, magnesio, bloqueadores de vías de calcio y atosibán, un nuevo antagonista de la oxitocina que se encuentra fase III de los estudios.

No existe un tocolítico perfecto y su empleo conlleva algunos problemas posibles para la madre. Todos los agentes solos o en combinación, generan notables efectos adversos.

En el presente artículo se pretende revisar la eficacia de los calcioantagonistas, en cuanto a tiempo de uteroinhibición y efectos adversos con respecto a otros tocolíticos (betamiméticos, sulfato de magnesio, diltiazem) usados en el trabajo de parto pretérmino.

Materiales y Métodos

Se buscaron artículos en el Centro de Documentación de la Universidad del Valle, Promédico, Fundación Fes a través del Medline, The Cochrane Library, correo electrónico internet, publicaciones realizadas en Revistas científicas (Journals) y libros orientados para realizar el diseño de un metaanálisis (9,10)

Se seleccionaron varios artículos (2-6, 8, 11-12) que versaron sobre el uso de calcioantagonistas en trabajo de parto pretérmino y cuyas publicaciones fueron realizadas desde el año 1.986 al año 1998.

La selección de las publicaciones se hicieron basándose en los siguientes criterios:

1. Fueron ensayos clínicos controlados
2. Escritos en inglés, francés, alemán o español
3. El tema fuera calcioantagonistas en trabajo de parto pretérmino y pudiera establecer comparaciones con respecto a otro tocolítico usado en términos de tiempo de uteroinhibición y efectos adversos.
4. Definieran claramente trabajo de parto pretérmino.
5. Tuvieran criterios de inclusión y exclusión similares para la población a estudio: pacientes con trabajo de parto prematuro entre las semanas 20 y 36 de gestación, parto prematuro definido como contracciones regulares acompañadas de cambios cervicales mayor de 2 cms y menor de 4 cms con membranas intactas. Se excluían pacientes con los siguientes factores maternos; exposición tocolítica previa durante el embarazo actual, diabetes, hipertiroidismo, enfermedad cardíaca, preeclampsia, eclampsia, placenta previa, corioamnionitis, gestación múltiple, hidramnios, dilatación cervical mayor que 4

cms, sufrimiento fetal, RCIU, FM ó anomalía fetal incompatible con la vida, constituyeron factores fetales para la exclusión.

6. Las poblaciones aleatorizadas para recibir calcioantagonista u otro tocolítico fueron comparables en cuanto a variables demográfica y clínicas y no hubiese diferencias estadísticamente significantes.

7. Todos los estudios considerados posiblemente elegibles fueron revisados independientemente por 2 autores, quienes brindaron asesoría sobre los criterios de inclusión y validez de los estudios. Esto con el fin de disminuir la heterogeneidad entre estudios diferentes.

8. Se estableció la eficacia de los calcioantagonistas, dado en términos de tiempo de uteroinhibición y efectos adversos al compararlos con otros tocolíticos.

Para la cuantificación de estas variables (Tiempo de uteroinhibición y efectos adversos) se estableció una tabla de 2 x 2, que permitió calcular el riesgo relativo (RR) y mediante la siguiente ecuación se calculó un intervalo de confianza del 95% que permitió obtener si los resultados arrojados en los diferentes estudios tenían o no significancia estadística

Donde:

$$IC: \ln(\hat{RR}) \pm Z_{\alpha/2} SE(\ln(\hat{RR}))$$

RR:	Riesgo relativo
SE:	Error estandar
Ln:	Logaritmo natural
Z $\alpha/2$:	1.96 para IC del 95%

Resultados

Se revisaron 8 estudios, 6 de los cuales comparaban nifedipina Vs. ritodrina; 1 nifedipina Vs sulfato de magnesio; y otro nifedipina Vs diltiazem.

7 de los 8 estudios (6 nifedipina vs ritodrina, 1 nifedipina vs sulfato de magnesio) permitió evaluar eficacia de uteroinhibición en un tiempo de 48 horas (tabla 1ª y tabla 1b).

Tabla 1a
ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA NIFEDIPINA VS. RITRODINA



Fuente: Calculos realizados por los autores. Universidad del Valle Abril de 1999

Tabla 4a
ESTUDIO DE EFECTOS ADVERSOS DE LA NIFEDIPINA VS. RITODRINA

ESTUDIO				Riesgo Relativo	INTERVALO DE COFIAN		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	12 3 4 5 6 7 8 9
Año	Autor	Pais	n		INFERIOR	SUPERIOR		
86	Read	Inglaterra	40	0.15	0.04	0.60	=====	
90	Ferguson	USA	64	0.28	0.11	0.67	=====	
91	Bracero	USA	42	0.34	0.15	0.80	=====	
93	Kupferminc	Israel	60	0.35	0.19	0.65	=====	
98	Garcia	España	52	0.17	0.06	0.50	=====	

Fuente: Calculos realizados por los autores. Universidad del Valle Abril de 1999

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 12 3 4 5 6 7 8 9

1

Tabla 4b
ESTUDIO DE EFECTOS ADVERSOS DE LA NIFEDIPINA VS. SULFATO DE MAGNESIO

ESTUDIO				Riesgo Relativo	INTERVALO DE COFIAN		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	12 3 4 5 6 7 8 9
Año	Autor	Pais	n		INFERIOR	SUPERIOR		
93	Glock	USA	80	0.40	0.16	1.03	=====	

Fuente: Calculos realizados por los autores. Universidad del Valle Abril de 1999

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 12 3 4 5 6 7 8 9

1

Tabla 5a
ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA NIFEDIPINA VS. DILTIAZEM

MAYOR DE 37 SEMANAS

ESTUDIO				Riesgo Relativo	INTERVALO DE COFIAN		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	12 3 4 5 6 7 8 9
Año	Autor	Pais	n		INFERIOR	SUPERIOR		
98	Yasser	USA	69	2.75	1.12	6.73	=====	

Fuente: Calculos realizados por los autores. Universidad del Valle Abril de 1999

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 12 3 4 5 6 7 8 9

1

Tabla 5b
ESTUDIO DE LA EFICACIA DE LA NIFEDIPINA VS. DILTIAZEM
RETocolisis con sulfato de magnesio

ESTUDIO				Riesgo Relativo	INTERVALO DE COFIAN		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	12 3 4 5 6 7 8 9
Año	Autor	Pais	n		INFERIOR	SUPERIOR		
98	Yasser	USA	69	0.79	0.43	1.45	=====	

Fuente: Calculos realizados por los autores. Universidad del Valle Abril de 1999

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 | 12 3 4 5 6 7 8 9

1

guarda relación directa con los cambios en la concentración del calcio citoplasmático. La concentración del calcio libre en el citoplasma puede aumentar por la penetración de dicho mineral a través de las vías (conductos) que dependen de voltaje o son operados por receptores.

El calcio también puede ser liberado de los sitios de unión en el interior de la célula como sería la superficie interna de la membrana celular y también el retículo sarcoplásmico y las mitocondrias. El incremento en el calcio libre ocasiona la unión del mineral a la calmodulina, que más adelante se fosforila y activa la cinasa de cadena ligera de miosina, que a su vez activa la miosina y ocasiona su contracción. El sitio principal de acción de los

bloqueadores de vías de calcio, según algunos investigadores, son los conductos que dependen de voltaje, en los que la inhibición de la penetración del calcio extracelular ocasiona desacoplamiento de la excitación de la contracción. La inhibición de la penetración de dicho mineral, además de disminuir de manera directa la concentración en que está en el citoplasma, también puede causar un decremento en la liberación del calcio de reservas intracelulares. Así mismo, se han sugerido otros efectos relajantes de dichos fármacos en etapas posteriores del proceso de acoplamiento de excitación/contracción.

Existen diversos tipos de bloqueadores de vías de calcio que se clasifican con base en su estructura química

central; todos inhiben la penetración de calcio, pero tienen una gran diversidad de acciones. El verapamilo es un bloqueador de tipo papaverínico que puede relajar el miometrio in vitro. Sin embargo, también muestra efectos inhibidores en la conducción del nodo auriculoventricular y en la contracción de músculos cardíaco y liso. Los efectos del verapamilo en el corazón, que incluyen más bien merma de la conducción auriculoventricular, limitan en grado significativo la dosis tolerable, y se ha demostrado que no es eficaz para combatir el trabajo de parto pretérmino. Algunos investigadores han recomendado agregar verapamilo a los **B** miméticos para llevar al mínimo los efectos adversos en el árbol cardiovascular que son propios del uso de éstos últimos. Sin embargo en estudios de laboratorio y clínicos no se ha demostrado efecto cardio protector alguno del verapamilo. Los bloqueadores de vías de calcio del tipo de la 1,4 dihidropiridina, como son la nifedipina y la nicardipina, son inhibidores más selectivos de las contracciones uterinas. Los efectos que ellos tienen en la conducción auriculoventricular son menos intensos en el caso de la nifedipina, y no se observan con las dosis utilizadas en seres humanos. La nifedipina es el bloqueador prototipo de vías de calcio que se utiliza en investigaciones clínicas como tocolítico. (13)

Los estudios revisados permitieron establecer comparaciones en el tiempo logrado de uteroinhibición siendo demostrado que la nifedipina tiene similar eficacia que las otras drogas tocolíticas (ritodrina, sulfato de magnesio) y no hubo diferencias estadísticamente significativa a las 48 horas, 7 días, 36 semanas de uteroinhibición.

Al comparar los efectos adversos es claro que la nifedipina tiene una menor incidencia de efectos adversos al compararla con los otros tocolíticos (ritodrina) siendo estos resultados estadísticamente significantes.

En el caso particular del estudio con sulfato de magnesio hubo menos incidencia de efectos adversos en el grupo de nifedipina al compararlo con el grupo de sulfato de magnesio. Pero estas diferencias no fueron estadísticamente significantes. Aunque en el grupo que recibió sulfato de magnesio los efectos adversos fueron de mayor gravedad, hasta el punto de tener que suspender la medicación en algunas de las pacientes (6).

Los efectos adversos en el grupo de sulfato de magnesio más frecuentes fueron dolor torácico, edema pulmonar, hipotensión transitoria. Los efectos más indeseables en el

grupo que recibió nifedipina fueron cefalea, hiperemia facial y náusea. (6)

En el grupo que recibió ritodrina (beta-simpaticomimético) los efectos adversos más frecuentes fueron taquicardia, falta de aire, dolor retroesternal, náusea, hiperglicemia, etc. (14)

El estudio de nifedipina vs diltiazem se distribuyeron al azar dos grupos después de una tocolisis inicial con sulfato de magnesio, en pacientes con trabajo de parto pretérmino. Se comparó la eficacia de nifedipina como droga de mantenimiento o sosten después de una tocolisis de emergencia.

Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo de nifedipina que alcanzaron parto después de las 37 ss, mayores días ganados en útero y mayor edad gestacional al momento del parto. Datos estadísticamente significantes.

Aunque ha sido una práctica dar terapia de mantenimiento en pacientes con trabajo de parto pretérmino, el debate continúa sobre la efectividad de esta conducta en los reportes de la literatura mundial. Algunos autores no reportan beneficios en la prolongación del embarazo ó en la reducción de la recurrencia del parto prematuro con terapia de mantenimiento oral comparada con placebo. (15,16). Otros investigadores han sugerido una ventaja significativa con la terapia de mantenimiento (17,18). Estos estudios se han realizado con terapia de mantenimiento utilizando beta-miméticos o magnesio oral vs placebo.

Los bloqueadores de canales de calcio como es sabido no inducen taquifilaxia y en este sentido podrían ser más efectivos que los beta-miméticos o placebo para realizar tocolisis de mantenimiento. Se necesitarían realizar estudios para dar respuesta a este interrogante.

Por lo anteriormente expuesto se puede concluir que los calcioantagonistas son una buena alternativa en el tratamiento de parto pretérmino comparada con los otros tocolíticos. Estas cualidades la podrían convertir como droga de primera línea en la prevención de trabajo de parto pretérmino. Esta conclusión sería válida si se descarta un problema importante del meta-análisis, que es la predisposición de la publicación (sesgo de publicación). Esto ocurre cuando los estudios que no tienen resultados significantes ó tienen resultados negativos son publicados con menos frecuencias que los estudios positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. Clin Obstet Gynecol. 1988; 27: 52-605.
2. Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. Br Obstet Gynaecol. 1986; 93: 933-937.
3. Ferguson JE, Dyson DC, Schutz T, Steven son DK, A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1990;163:105-111.
4. Bracero LA, LEIkin E, Kirshenbaum N, Tejani N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor Am J, Perinatol.1991; 8:365-369.
5. Kuptermine M. Lessing JB, Yaron Y, peyser MR, Nifedipine Versus ritodrine for suppression of preterm labour. Br Obstet Gynaecol 1993;100:1090-1094
6. Glock Jacob L., Morales Walther J., efficacy an safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study AM J. Obstet Gynecol 1993; 169: 960-963.
7. Cifuentes Rodrigo, Leon Jorge, Trochez Luz María, Estudio comparativo entre Nifedipina - Terbutalina en el trabajo de parto pretermin Revist Colomb de Obstetric y Ginecol. 1994; 45: 117- 121.
8. Velazco Garcia JA. -, Gonzalez Gonzalez A. a prospective, Randomized trial of nifedipine VS ritodrine in Threatened preterm labor. International Journal of Gynecol and Obstetric 1998; 61: 239-244.
9. Bletter María, Sauerbrei Willi. Traditional Reviews, meta analysis and Pooled analyses and Epidemiology. Intern jurnal of Epidemiology 1999; 28: 1-9.
10. Rothman Kenneth, Greenland Sander. Modern Epidemiology Second Edition. California Hippinnett Raven Publishers 1998

11. Yassery Elsayed, Harold Holbrook, Ronald Gibson. Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison of nifedipine in a randomized trial. *The Journal of maternal-fetal medicine*. 1998; 7: 217-221.
12. Rosemary Frei. Heart Drug may be preferable for preventing preterm labor. *European Journal of obstetrics y gynecology and reproduct biology*. 1998; 77: 171-176.
13. Ray Deborah, Dyson Donald. Bloqueadores de vías de calcio. *Clinicas obstetrics de nort* 1995; 4:685-691.
14. Hill Clark Washington. Riesgos y complicaciones de la tocolisis. *Clinics Obstetrics de Nort* 1995; 41: 697-709
15. Ricci JM, Seemanthini H, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ: Oral tocolysis with magnesium chloride: A randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603-610.
16. Ruts O, Eofill J, Arriola R, Andrew M, Morrison J: The clinical efficacy oral tocolytic therapy. *Am, Obstet Gynecol* 1996; 175:838-842.
17. Cresay RK, Golbus MS, Laros RK, parer J, Roberts: J: Oral ritodrine maintenance in treatment of preterm labor: *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:212-216
18. Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh MA, Sibai BM: Oral terbutaline after parental tocolysis: A randomized, double, blind, placebo, controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 834: 837.