



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Comparación de la efectividad del nifedipino 10 mg y nifedipino 30 mg en el manejo de la amenaza de parto pretérmino y del trabajo de parto pretérmino. Revisión sistemática de la literatura**

**María Angélica Triana Borrero  
Mauricio Arturo Urrego Pachón**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Bogotá, Colombia  
2011



# **Comparación de la efectividad del nifedipino 10 mg y nifedipino 30 mg en el manejo de la amenaza de parto pretérmino y del trabajo de parto pretérmino. Revisión sistemática de la literatura**

**María Angélica Triana Borrero  
Mauricio Arturo Urrego Pachón**

Revisión sistemática presentada como requisito para optar al título de:  
**Especialista en Obstetricia y Ginecología**

Director:  
Jaime Arenas Gamboa  
Co director:  
Manuel Esteban Mercado

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Obstetricia Y Ginecología  
Bogotá, Colombia  
2011



**NOTA DE EVALUACION**

---

---

---

---

---

---

EVALUADOR 1

---

EVALUADOR 2

---



*A nuestros docentes por acompañarnos  
A nuestras pacientes por permitirnos aprender de ellas.*



## Resumen

El resumen es una presentación abreviada y precisa (la NTC 1486 de 2008 recomienda

### **Antecedentes**

El trabajo de parto pretérmino y la amenaza de parto pretérmino son complicaciones del embarazo que se presentan con frecuencia y son una importante causa de morbimortalidad neonatal. El objetivo del manejo farmacológico uteroinhibidor es permitir la maduración pulmonar del feto, en lo posible prolongar el embarazo y poder ubicar a la paciente donde se pueda brindar una unidad de cuidado intensivo neonatal. En Colombia se utilizan con frecuencia esquemas basados en el uso de nifedipino de 10 mg y de 30 mg, sin embargo se desconocen las diferencias en la efectividad entre estos dos.

### **Objetivo**

Comparar la efectividad del esquema de manejo basado en nifedipino 10 mg con el nifedipino 30 mg en el tratamiento de la amenaza y trabajo de parto pretérmino fase inicial.

### **Metodología**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con búsqueda a través de bases de datos (Pubmed, Embase, Ovid, LiLaCS, Scielo) de ensayos clínicos publicados entre los años 1998 y 2011 publicados en idiomas inglés y español, estudios en los cuales se comparó el nifedipino de 10 mg contra el de 30 mg.

### **Resultados**

No se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta de investigación.

### **Conclusión**

Dada la inexistencia de evidencia en este campo, no es posible evaluar estos esquemas de tratamiento para la uteroinhibición en pacientes con amenaza o en fase inicial de trabajo de parto pretérmino. Deben desarrollarse ensayos clínicos que permitan dar respuesta a esta pregunta clínica.

**Palabras clave (MeSH):** Nifedipino, Bloqueadores de canales de calcio, trabajo de parto prematuro, parto pretérmino.

## 1. Abstract

### **Background**

Preterm labor and preterm labor threat are frequent pregnancy complications and represent an important cause of neonatal morbidity. The objective of the uteroinhibitor pharmacological management is to enable fetal lung maturity, to prolong the pregnancy as far as possible and be able to locate the patient where a neonatal intensive care unit

- X Comparación de la efectividad del nifedipino 10 mg y nifedipino 30 mg en el manejo de la amenaza de parto pretérmino y del trabajo de parto pretérmino. Revisión sistemática de la literatura
- 

can be provided. In Colombia, schemes based on the use 10 mg and 30 mg nifedipine are frequently used, however the difference in effectiveness between the the two are unknown.

### **Objective**

To compare the effectiveness of the management scheme based on 10 mg nifedipine with that of 30 mg nifedipine in the treatment of threat and initial phase of preterm labor.

### **Methodology**

A systematic review of the literature was carried out searching through data bases (Pubmed, Embase, Ovid, LiLaCS, Scielo) clinical trials published between 1998 and 2001, in English and Spanish languages, studies in which 10 mg nifedipine versus 30 mg nifedipine were compared.

### **Results**

No clinical trials answering the research question were found.

### **Conclusion**

Given the missing evidence on this field, it is not possible to evaluate these uteroinhibition schemes in patients with threat or initial phase of pre-term labor. Clinical trials should be developed in order to answer this clinical question.

**Keywords (MeSH):** Nifedipine, Calcium Channel Blockers, Obstetric Labor, Premature, Premature Birth

# Contenido

	<b>Pág.</b>
Resumen	IX
1. Justificación	1
2. Planteamiento del problema	3
3. Objetivos	7
3.1 Objetivo general	7
3.2 Objetivos específicos	7
4. Marco conceptual	9
4.1 Definición clínica	9
4.2 Impacto epidemiológico	10
4.3 Fisiopatología	11
4.4 Diagnóstico	13
4.5 Tratamiento y descripción de la tecnología	13
4.6 Bases de datos	16
5. Metodología	17
5.1 Criterios para considerar estudios en esta revisión	17
5.1.1 Tipos de estudios	17
5.1.2 Tipos de participantes	17
5.1.3 Tipos de intervenciones	18
5.1.4 Desenlaces	18
5.2 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios	19
5.2.1 Búsqueda en bases de datos	19
5.2.2 Otras fuentes de búsqueda	21
5.3.1 Selección de estudios	21
5.3.2 Evaluación de la calidad metodológica (riesgo de sesgos en los estudios incluidos)	22
5.3.3 Extracción y manejo de los datos	23

5.3.4 Evaluación del sesgo de publicación	23
5.3.5 Medición de los efectos del tratamiento	23
5.3.6 Evaluación de la heterogeneidad	23
5.4 Consideraciones éticas	24
6. Resultados	25
6.1 Búsqueda de la literatura	25
7. Discusión	27
7.1 Implicaciones de los resultados de esta revisión	30
7.2 Limitaciones	30
8. Conclusiones y recomendaciones	31
9. Referencias	33

# 1. Justificación

El uso del nifedipino como tocolítico es muy extendido(1). Su perfil de efectividad y seguridad lo han convertido en un medicamento de primera línea en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino (2).

Uno de los problemas en el manejo de esta entidad clínica es la falta de consenso sobre los esquemas de tratamiento tocolíticos que deben utilizarse. En nuestro sistema de salud se encuentra la dificultad de la falta de inclusión del nifedipino de 10mg en el plan obligatorio de salud (sólo se encuentra incluida la presentación de 30 mg de liberación prolongada) (3), lo que ha modificado de facto los esquemas de dosificación en la práctica clínica, sin que realmente se llegue a conocer si el uso de la presentación de 30 mg de liberación prolongada tiene un perfil de seguridad y efectividad similar al reportado para la presentación de 10 mg de liberación rápida. El uso que se da a la presentación incluida en el POS es empírico y se desconoce si tiene algún efecto ventajoso, o por el contrario, perjudicial para el manejo de la condición y para la integridad y salud del feto.

Dado el desconocimiento que existe sobre el uso de esta dosificación se justifica la realización de esta revisión sistemática para identificar la evidencia en la cual se compara el uso de estas dos dosificaciones del medicamento. Así, los resultados de este trabajo servirán como punto de partida para discusiones académicas o científicas de los profesionales de la salud directamente implicados en el tema, sobre las formas de uso y administración de este medicamento. Igualmente esta revisión sistemática permitirá identificar vacíos conceptuales dentro de la literatura y áreas de análisis y trabajo para realizar en el corto, mediano y largo plazo. Esta revisión se convierte también en un referente a tener en cuenta dentro del proceso de análisis de los tratamientos de la amenaza y trabajo de parto pretérmino desde el marco de la medicina basada en la evidencia.



## 2. Planteamiento del problema

El parto pretérmino es el determinante más importante sobre el resultado perinatal medido como supervivencia y morbilidad neonatal. El parto pretérmino produce una importante carga de enfermedad. La incidencia del problema en el mundo es del 9.6%, llegando a ser del 12% en países del África y Norteamérica (4). El parto pretérmino afecta directamente la calidad de vida relacionada con la salud principalmente por la afectación que produce sobre el aprendizaje y la atención (5). La importancia que tiene esta condición hace entonces necesaria la focalización de esfuerzos para lograr su manejo adecuado y la disminución de sus secuelas (6).

Los medicamentos uteroinhibidores se encuentran dentro de las herramientas farmacológicas más valiosas en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino por cuanto permiten llegar al tiempo necesario para la maduración pulmonar del feto. Dentro de ellos el nifedipino es de los medicamentos que más se utilizan con este fin (7). Aunque existen controversias sobre los esquemas de dosificación que deben utilizarse, siendo la presentación del nifedipino de 10 mg la que se utiliza con mayor frecuencia que otras presentaciones (8). Sin embargo en nuestro país se ha utilizado el nifedipino de 30 mg de liberación prolongada. Hasta el momento no se han encontrado revisiones sistemáticas para explorar esta comparación sobre los parámetros de efectividad.

Esta revisión buscó dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Qué diferencias existen en la efectividad de los esquemas de tratamiento basadas en la presentación de nifedipino de 10 mg y el nifedipino de 30 mg de liberación prolongada el manejo de mujeres gestantes con diagnóstico de amenaza y trabajo de parto pretérmino?



## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo general**

Comparar la efectividad del uso del esquema de tratamiento para la amenaza de parto pretérmino basado en el nifedipino de 10 mg con el basado en nifedipino de 30 mg de liberación prolongada sobre la morbilidad y mortalidad materna y neonatal.

### **3.2 Objetivos específicos**

Identificar los estudios clínicos controlados aleatorizados a través de una búsqueda sistemática de la literatura.

Realizar la evaluación de calidad de los estudios incluidos

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con proporción de mujeres que tuvieron parto a las 48 horas y a los 7 días después del manejo.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con la proporción de mujeres que detuvieron el trabajo de parto pretérmino a las 48 horas y a los 7 días después del manejo.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con la proporción de mujeres que tuvieron necesidad de un tratamiento alternativo a las 24 y 48 horas.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con las horas necesarias para detener las contracciones uterinas.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con la proporción de pacientes con detención de las contracciones uterinas.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con la proporción de mujeres que abandonan el tratamiento por reacciones adversas.

Evaluar la efectividad de los esquemas de tocolisis con nifedipino según sus diferentes presentaciones de acuerdo con la estancia del recién nacido en unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, necesidad de ventilación mecánica, incidencia de síndrome de dificultad respiratoria del neonato, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante.

## **4.Marco conceptual**

Una revisión extensa de los aspectos conceptuales importantes dentro del tema de la amenaza y trabajo de parto pretérmino escapa a los objetivos de este documento. Sin embargo en esta sección se presentan los elementos teóricos necesarios para entender y enfocar la enfermedad. Se hará un recuento de la definición clínica, epidemiología, clínica y tratamiento.

### **4.1 Definición clínica**

El nacimiento pretérmino se define como el fruto de la gestación de menos de 37 semanas de gestación el cual ha sido relacionado con una menor supervivencia y mayores desenlaces adversos sobre el neonato (9).

La definición de estos cuadros clínicos amenaza y trabajo de parto pretérmino son variables y se encuentran varias definiciones en la literatura.

El cuadro de amenaza de parto pretérmino se define como:

- La presencia de actividad uterina mayor de 1 contracción en 10 minutos, con cambios cervicales menores a una dilatación de 2 centímetros y a un borramiento menor al 80 % y cervicometría menor a 25 milímetros (10).

El trabajo de parto pretérmino fase inicial se define como:

- Cuatro o más contracciones en 20 minutos u 8 contracciones en 60 minutos con cambios progresivos del cuello uterino, dilatación de más de 2 centímetros, borramiento mayor o igual al 80% (12).

## 4.2 Impacto epidemiológico

El parto pretérmino se presenta con cierta frecuencia en la población. En Estados Unidos en 1981 la prevalencia era de 9.4% de todos los embarazos, en 2006 del 12.6% y en el 2008 de 12.3% (13). En Colombia la prevalencia del parto pretérmino se calculó como del 7.3%, sin embargo este indicador puede estar influenciado por factores de subregistro y es probable que el verdadero registro estadístico tenga un valor mayor (14).

El parto pretérmino está directamente relacionado con un aumento en el riesgo de muerte del neonato (15). La prematurez es también la principal causa de morbilidad neonatal y es responsable del 70% de las muertes neonatales y genera cerca del 50% de las secuelas neurológicas que pueden presentarse en el neonato (16). Las secuelas que pueden ocurrir como consecuencia del parto pretérmino producen una importante carga para las familias y en general para los sistemas de salud y la sociedad (17, 18).

Se han identificado varios factores relacionados con el parto pretérmino. Entre ellos se encuentran la no realización de controles prenatales, ruptura prematura de membranas, embarazo múltiple, antecedente de parto prematuro e infecciones como la corioamnionitis que es una de las causas más importantes detectables de estos eventos (19-21).

### 4.3 Fisiopatología

Son varios los mecanismos que han sido identificados como desencadenantes del parto pretérmino. Una diferencia fundamental entre éste y el trabajo de parto normal radica en que en el trabajo de parto pretérmino, la activación de la vía que conduce al parto se produce por la activación patológica de algún componente del mecanismo del trabajo de parto (22). La vía común que conduce al parto está definida por modificaciones anatómicas, fisiológicas, bioquímicas, endocrinas e inmunológicas que incluyen aspectos como el aumento de la contractilidad del miometrio, modificaciones del cuello uterino, activación de la decidua y de las membranas ovulares, cambios en el gasto metabólico y modificaciones en la liberación del factor liberador de la corticotropina y el cortisol (23-25).

Existen varios modelos que han permitido explicar la presentación del trabajo de parto pretérmino en una buena proporción de los casos. Uno de los más importantes y estudiados ha sido la infección intrauterina. Particularmente, este es el único caso en el cual han podido establecerse varios de los criterios de causalidad y se considera el modelo más sólido desde el punto de vista de su construcción conceptual y evidencia científica. La infección puede colonizar el útero a través de la vía ascendente, por diseminación hematológica, linfática o través de las trompas desde el peritoneo (26).

*Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium* y *Gardnerella vaginalis* son especies de microorganismos que con frecuencia se documentan como causantes de las infecciones que desencadenan el trabajo de parto pretérmino (27). La presencia de microorganismos desencadena entonces la respuesta inflamatoria que al parecer es la conductora de la activación del trabajo de parto pretérmino. La activación de la fosfolipasa A2 que hidroliza fosfolípidos de la membrana celular conduce el aumento del ácido araquidónico que lleva a su vez el aumento en la expresión de la ciclooxigenasa inducible, relacionada con la síntesis de prostaglandinas, potentes activadoras de la función del miometrio (28). La respuesta inflamatoria incluye también el reclutamiento de células del sistema inmunológico quienes producen mediadores como el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, IL-6, IL-8, estimulando así la producción de enzimas proteasas, la liberación de la fibronectina fetal y la pérdida de

continuidad de los tejidos (29, 30). La infección y la respuesta inflamatoria conducen también a la respuesta de estrés en el feto con activación del eje hipotálamo pituitario adrenal que, entre otros mecanismos, estimulan la liberación de oxitocina y la producción de otros mediadores de la inducción del trabajo de parto (31).

Otro modelo ha sido relacionado con parto pretérmino es el proceso de isquemia uteroplacentaria. Se producen fallas en la transformación de las arterias espirales, trombosis y disminución en el número de arteriolas de las vellosidades coriales. Al parecer la activación del eje renina angiotensina sería la responsable del aumento de la contractilidad endometrial, necrosis decidual y la hemorragia y la trombina generada en este evento también podría desencadenar el trabajo de parto (32, 33).

La sobredistensión del útero ha sido también relacionada con el trabajo de parto pretérmino. Condiciones como el polihidramnios y embarazo múltiple aumentan el riesgo de que éste se presente (34). La distensión del miometrio aumenta la potencia de las contracciones del músculo, liberación de prostaglandinas y aumento en la expresión de los receptores para la oxitocina (35, 36).

Otros modelos son la respuesta de rechazo a la unidad fetoplacentaria desencadenada por el sistema inmunológico de la madre ante antígenos fetales, respuestas alérgicas del feto ante alérgenos a los que ha estado expuesto durante el embarazo que conducirían a eventos similares a los descritos por la respuesta inflamatoria por infección y la reducción en la biodisponibilidad de la progesterona lo cual facilitaría el inicio del trabajo de parto (37-39).

## 4.4 Diagnostico

A nivel clínico pueden encontrarse en las mujeres con amenaza o trabajo de parto pretérmino, contracciones verdaderas (de más de 30 segundos) en cantidad variable, dolor en hipogastrio, aumento del flujo vaginal y dolor lumbar (40). El diagnóstico es por lo general clínico y se efectúa con los criterios presentados en la sección de definiciones. Dados los procesos fisiopatológicos que pueden dar lugar al trabajo de parto pretérmino la valoración de la paciente con amenaza de parto pretérmino debe incluir el cuadro hemático, proteína C reactiva, uroanálisis, frotis vaginal, monitoria fetal, ecografía obstétrica y perfil biofísico y en casos en donde esté disponible cervicometría y los niveles de la fibronectina fetal (41-43).

La cervicometría ha jugado un papel importante en el diagnóstico de la amenaza de parto pretérmino, y ha permitido disminuir el número de intervenciones innecesarias, debido a que muchas veces el diagnóstico es subjetivo, por lo que en diferentes estudios se ha podido predecir de manera importante con medidas menores de 25 mm en la longitud cervical hasta en un 60 % en las mujeres con embarazos menores de 34 semanas quienes tendrán parto en la siguiente semana a la sintomatología, y asociado presenta un valor predictivo negativo de 95.8%, por lo que la cervicometría se ha convertido en un método auxiliar diagnóstico importante en el intento de objetivizar el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. (78)

## 4.5 Tratamiento y descripción de la tecnología

El manejo de las pacientes con amenaza o trabajo de parto pretérmino incluye varias conductas. La paciente debe ser hospitalizada con el fin de lograr la disponibilidad de una unidad de cuidados intensivos neonatales en caso de ser necesaria (10). Habitualmente se recomienda el reposo aunque no existe evidencia que permita concluir sobre la utilidad o no utilidad de esta práctica (44).

Se realiza la hidratación de la paciente (10) y se administra el esquema de maduración pulmonar con betametasona 12 mg IM cada 24 horas dos dosis o dexametasona 6 mg IM cada 12 horas por cuatro dosis (45).

La antibioticoterapia está indicada en casos en los cuales se identifique un agente específico como causante de la enfermedad. No existe evidencia que soporte su uso en mujeres con ruptura prematura de membranas, ni existe evidencia sobre la utilidad o no utilidad del uso de antibióticos en mujeres sin ruptura de membranas y riesgo de trabajo de parto pretérmino (46, 47).

El papel que puede jugar la progesterona dentro del manejo de la amenaza de parto pretérmino aún sigue en estudio. Hasta el momento no existe evidencia concluyente que sustente el uso preventivo de la progesterona en mujeres con riesgo de desarrollar un trabajo de parto pretérmino. Por otra parte la progesterona podría ser útil en el manejo de las mujeres con amenaza o trabajo de parto pretérmino establecido (48, 49).

En cuanto a los procedimientos se ha encontrado que el cerclaje tiene utilidad en el manejo de mujeres en las cuales se ha comprobado que existe incompetencia cervical (mujeres con antecedente de tres o más partos pretérmino) (50).

Los medicamentos tocolíticos (uteroinhibidores) se utilizan con el objetivo de permitir la maduración pulmonar. En los casos de la ruptura prematura de membranas no se han reportado beneficios sobre la utilidad de su uso (52). El atosiban es un medicamento que ha mostrado en infusión continua prolonga el tiempo entre el inicio del tratamiento y la recurrencia de los síntomas nuevamente. No se ha visto efecto en disminuir la tasa de parto pretérmino ni los efectos neonatales (53). El sulfato de magnesio fue un medicamento utilizado en el pasado para esta indicación sin embargo a caído en desuso. No existe evidencia de efectividad de uso en el manejo de la amenaza de parto pretérmino y al contrario podría aumentar los desenlaces negativos sobre el neonato. Este medicamento podría ser útil como neuroprotector aunque la evidencia para esta indicación aún no es sólida (54, 55). Por otra parte los betamiméticos con la evidencia disponible hasta la actualidad muestran que sólo son útiles en el tratamiento agudo y no tienen utilidad en la terapia de mantenimiento. Son eficaces en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino aunque tienen mayores efectos adversos maternos que los bloqueadores de canales de calcio (56, 57).

Otros de los medicamentos utilizados son de la familia de los bloqueadores de canales de calcio. El uso de esta clase de medicamentos es eficaz en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino, por lo menos para completar el tiempo necesario para el esquema de maduración pulmonar, con una menor proporción de eventos adversos comparado con los betamiméticos (51).

El nifedipino es un medicamento de la familia de antagonistas de los canales de calcio, de las 1, 4-dihidropiridinas. Como el nombre de su familia farmacológica lo indica, el medicamento actúa mediante la inhibición de la entrada de calcio dentro de la célula muscular disminuyendo su capacidad de contracción. El nifedipino se absorbe de forma rápida (concentración máxima a los 30 minutos, preparaciones de liberación retardada a las 6 horas) y casi completa luego de su administración por vía oral (90%). Experimenta metabolismo hepático de primer paso que altera su biodisponibilidad llegando a ser de entre el 50 y 70%. La biodisponibilidad del medicamento no se afecta con el consumo de alimentos pero si por la presencia de alteraciones de la función hepática. La biodisponibilidad es directamente proporcional a la dosis de 10 o 30 mg, es decir, a mayor dosis, mayor biodisponibilidad del fármaco, sin embargo no existen diferencias significativas en la vida media de las dosis. El medicamento puede ser administrado en solución por vía sublingual pero los datos sobre la absorción por esta vía muestran que puede ser pequeña. El metabolismo del medicamento es hepático, allí se producen dos metabolitos inactivos que son excretados a través de la orina (58).

La frecuencia del uso del nifedipino como agente tocolítico ha aumentado en los últimos años y ha llegado a posicionarse incluso como uno de los más importantes medicamentos de primera línea en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino (59). Aunque existe poca evidencia sobre los efectos del uso del medicamento sobre parámetros de seguridad en el feto, algunos estudios han mostrado que el uso del nifedipino vía oral, no altera de manera significativa parámetros del perfil biofísico ni se relaciona con desenlaces negativos sobre el feto o recién nacido (60,61). El uso del nifedipino sublingual se encuentra en desuso por aumentar el riesgo de hipotensión materna y muerte fetal in-útero.

## 4.6 Bases de datos

Existen dos bases de datos muy importantes en el mundo (PUBMED y EMBASE) las cuales han sido estudiadas por expertos en indexación y documentación bibliográfica y se reconocen como eficientes para la identificación de ensayos clínicos (62, 63).

Pubmed es la plataforma del MEDLINE del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y en ella se encuentran registrados más de 10 millones de citas desde el año 1966 y más de 3600 revistas de todo el mundo.

Por su parte Embase pertenece al grupo Elsevier Science, incluye cerca de 3 millones de citas y más de 3600 revistas.

Ovid es otra base de datos amplio que incluye más de 200 revistas y que tiene en su base de datos resultados del Medline y premedline y especialidades de la medicina basada en la evidencia.

LiLaCS es el resultado de un proyecto colaborativo que intenta agrupar toda la producción bibliográfica de los países latinoamericanos y del Caribe en ciencias de la salud. Por su parte Scielo es una iniciativa de BIREME que intenta el desarrollo de una metodología común para la preparación, almacenamiento, disseminación y evaluación de la literatura científica en formato electrónico.

La inclusión de otras bases de datos distintas a PUBMED es importante porque permite una aproximación más real del efecto del tratamiento y evitar sesgos por sobreestimación del mismo (64).

## **5. Metodología**

### **5.1 Criterios para considerar estudios en esta revisión**

#### **5.1.1 Tipos de estudios**

Se incluyeron ensayos clínicos controlados con un grupo control real (es decir, no se incluyeron estudios con diseños cross over o estudios cuasi experimentales) y se definieron los idiomas francés, inglés y español publicados entre los años 1998 y 2011. Se escogió arbitrariamente esta fecha ya que la disponibilidad de artículos anteriormente publicados en internet es menor.

#### **5.1.2 Tipos de participantes**

Se incluyeron los estudios cuyas participantes fueran mujeres con gestaciones entre 26 y 34 semanas, con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino definida como la presencia de actividad uterina mayor de 1 contracción en 10 minutos, con cambios cervicales menores a una dilatación de 2 centímetros y a un borramiento menor al 80 % y cervicometría menor a 25 milímetros o mujeres con diagnóstico de trabajo de parto pretérmino definido como cuatro o más contracciones en 20 minutos u 8 contracciones en 60 minutos con cambios progresivos del cuello uterino, dilatación de más de 2 centímetros, borramiento mayor o igual al 80%.

### 5.1.3 Tipos de intervenciones

Se incluyeron los estudios con las siguientes comparaciones en dosis de carga o en el tratamiento de mantenimiento:

1. Nifedipino 10 mg versus nifedipino 30 mg de liberación prolongada.
2. Nifedipino 10 mg más otros medicamentos con acción tocolítica versus nifedipino 30 mg de liberación prolongada.
3. Nifedipino 10 mg versus nifedipino 30 mg de liberación prolongada más otros medicamentos con acción tocolítica.
4. Nifedipino 10 mg más otros medicamentos con acción tocolítica versus nifedipino 30 mg de liberación prolongada más otros medicamentos con acción tocolítica.

### 5.1.4 Desenlaces

#### Desenlaces primarios

Proporción de mujeres que tuvieron parto a las 48 horas y a los 7 días después del manejo.

Proporción de mujeres que detuvieron el trabajo de parto pretérmino a las 48 horas y a los 7 días después del manejo.

Mortalidad neonatal.

#### Desenlaces secundarios

Necesidad de un tratamiento alternativo a las 24 y 48 horas.

Horas necesarias para detener las contracciones uterinas.

Proporción de pacientes con detención de las contracciones uterinas.

Proporción de mujeres que abandonan el tratamiento por reacciones adversas.

Estancia en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

Necesidad de ventilación mecánica.

Incidencia de síndrome de dificultad respiratoria del neonato, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante.

## 5.2 Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

### 5.2.1 Búsqueda en bases de datos

La búsqueda se realizó utilizando los siguientes términos o palabras clave MeSH Nifedipine, calcium Channel Blockers, Obstetric Labor, Premature, Premature Birth, perinatal, neonatal, mortality, respiratory distress síndrome, enterocolitis, intraventricular hemorrhage, neonatal sepsis, premature birth, delivery/obstetric, en las siguientes bases de datos

-PUBMED (Nifedipine, calcium Channel Blockers, Obstetric Labor, Premature, Premature Birth, perinatal, neonatal, mortality, respiratory distress síndrome, enterocolitis, intraventricular hemorrhage, neonatal sepsis, premature birth, delivery/obstetric)

-EMBASE (Nifedipine, calcium Channel Blockers, Obstetric Labor, Premature, Premature Birth, perinatal, neonatal, mortality, respiratory distress síndrome, enterocolitis, intraventricular hemorrhage, neonatal sepsis, premature birth, delivery/obstetric)

-OVID (Nifedipine, calcium Channel Blockers, Obstetric Labor, Premature, Premature Birth, perinatal, neonatal, mortality, respiratory distress síndrome, enterocolitis, intraventricular hemorrhage, neonatal sepsis, premature birth, delivery/obstetric)

-LiLaCS (con palabras clave en español) y – Scielo

Se siguió la siguiente estrategia de búsqueda en PUBMED, unidas con los conectores AND.

Poblacion

("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]) OR ("obstetric labor, premature"[MeSH Terms] OR ("obstetric"[All Fields] AND "labor"[All Fields] AND "premature"[All Fields]) OR "premature obstetric labor"[All Fields] OR ("preterm"[All Fields] AND "labor"[All Fields]) OR "preterm labor"[All Fields])

## Intervención:

((("calcium channel blockers"[MeSH Terms] OR ("calcium"[All Fields] AND "channel"[All Fields] AND "blockers"[All Fields]) OR "calcium channel blockers"[All Fields] OR "calcium channel blockers"[Pharmacological Action]) OR (nifedipidine[All Fields] OR nifedipie[All Fields] OR nifedipiini[All Fields] OR nifedipin[All Fields] OR nifedipin/mefrusid[All Fields] OR nifedipina[All Fields] OR nifedipinapplikation[All Fields] OR nifedipind[All Fields] OR nifedipindauerinfusion[All Fields] OR nifedipindroppar[All Fields] OR nifedipine[All Fields] OR nifedipine/30[All Fields] OR nifedipine/54[All Fields] OR nifedipine/acebutolol[All Fields] OR nifedipine/analysis[All Fields] OR nifedipine/atenolol[All Fields] OR nifedipine/avp[All Fields] OR nifedipine/beta[All Fields] OR nifedipine/blood[All Fields] OR nifedipine/celecoxib[All Fields] OR nifedipine/chemistry[All Fields] OR nifedipine/classification[All Fields] OR nifedipine/contraindications[All Fields] OR nifedipine/day[All Fields] OR nifedipine/digoxin[All Fields] OR nifedipine/dihydroergotoxine[All Fields] OR nifedipine/diuretic[All Fields] OR nifedipine/dmsol[All Fields] OR nifedipine/economics[All Fields] OR nifedipine/felodipine[All Fields] OR nifedipine/flunarazine[All Fields] OR nifedipine/history[All Fields] OR nifedipine/ica[All Fields] OR nifedipine/immunology[All Fields] OR nifedipine/isosorbide[All Fields] OR nifedipine/kg[All Fields] OR nifedipine/kg/day[All Fields] OR nifedipine/l[All Fields] OR nifedipine/mannitol[All Fields] OR nifedipine/mefruside[All Fields] OR nifedipine/metabolism[All Fields] OR nifedipine/metoprolol[All Fields] OR nifedipine/naloxone[All Fields] OR nifedipine/nimodipine[All Fields] OR nifedipine/nimodipine/verapamil/diltiazem[All Fields] OR nifedipine/oxidized[All Fields] OR nifedipine/peg[All Fields] OR nifedipine/pharmacokinetics[All Fields] OR nifedipine/pharmacology[All Fields] OR nifedipine/physiology[All Fields] OR nifedipine/placebo[All Fields] OR nifedipine/poisoning[All Fields] OR nifedipine/pvp[All Fields] OR nifedipine/pvp/sls/cetab[All Fields] OR nifedipine/standards[All Fields] OR nifedipine/toxicity[All Fields] OR nifedipine/urine[All Fields] OR nifedipine/vehicle[All Fields] OR nifedipine/verapamil[All Fields] OR nifedipine'[All Fields] OR nifedipine's[All Fields] OR nifedipinei[All Fields] OR nifedipineinduced[All Fields] OR nifedipinem[All Fields] OR nifedipinemia[All Fields] OR nifedipines[All Fields] OR nifedipingabe[All Fields] OR nifedipinia[All Fields] OR nifedipinina[All Fields] OR nifedipininfusion[All Fields] OR

nifedipininjektion[All Fields] OR nifedipino[All Fields] OR nifedipinom[All Fields] OR nifedipins[All Fields] OR nifedipinu[All Fields] OR nifedipinut[All Fields] OR nifedipiny[All Fields] OR nifedipium[All Fields])) AND (dose[All Fields] OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) OR ("tocolysis"[MeSH Terms] OR "tocolysis"[All Fields]) OR "administration and dosage"[All Fields])

Desenlaces

((perinatal[All Fields] OR neonatal[All Fields]) AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms])) OR "respiratory distress syndrome"[All Fields] OR "enterocolitis"[All Fields] OR "intraventricular hemorrhage"[All Fields] OR "neonatal sepsis"[All Fields] OR (premature[All Fields] AND (("parturition"[MeSH Terms] OR "parturition"[All Fields] OR "birth"[All Fields]) OR ("delivery, obstetric"[MeSH Terms] OR ("delivery"[All Fields] AND "obstetric"[All Fields]) OR "obstetric delivery"[All Fields] OR "delivery"[All Fields])))

## 5.2.2 Otras fuentes de búsqueda

Se realizó la búsqueda manual de ensayos clínicos a través del registro de ensayos clínicos del instituto nacional de salud de Estados Unidos ([www.clinicaltrials.gov.co](http://www.clinicaltrials.gov.co)).

## 5.3 Recolección de información y análisis

### 5.3.1 Selección de estudios

Los autores de manera independiente realizaron la evaluación de los estudios obtenidos mediante la búsqueda. Se identificaron los criterios de inclusión examinando los títulos y los abstracts de los artículos obtenidos.

### 5.3.2 Evaluación de la calidad metodológica (Riesgo de sesgos en los estudios incluidos)

Cada evaluador de manera independiente realizaría el análisis de sesgo y calidad de los estudios mediante la aplicación de las listas de chequeo recomendadas por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) presentadas a continuación:

- ¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de Paciente, Intervención-comparación y Resultados (*Outcomes*)
- ¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?
- ¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?
- ¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto el tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados
- ¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?
- ¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?
- ¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?
- ¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inicia el estudio se incluye en el análisis? Más del 80%
- ¿Es seguro que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?
- ¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignado? (análisis por intención de tratar)
- Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?
- ¿Los resultados del estudio son aplicables a la población objeto?

### 5.3.3 Extracción y manejo de los datos

Los estudios fueron clasificados en dos grupos, los que evalúan la amenaza de parto pretérmino y los que exploraban el trabajo de parto pretérmino.

De cada estudio seleccionado se extraería la siguiente información en una tabla de resumen con los siguientes datos: autor principal, fecha de publicación, revista, diagnóstico y forma de realización, número de sujetos estudiados, grupos, esquemas de intervención farmacológica, desenlaces y fuentes de financiación.

En caso de información perdida o incompleta se planteó la realización de la solicitud de la información por vía correo electrónico al autor principal del estudio y se esperaría por un plazo de 15 días.

### **5.3.4 Evaluación del sesgo de publicación**

Se planteó la evaluación del sesgo de publicación mediante la construcción de una gráfica de embudo siguiendo el método previamente publicado (65).

### **5.3.5 Medición de los efectos del tratamiento**

Para desenlaces dicotómicos se planteó la estimación del efecto del tratamiento mediante riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%. Para desenlaces continuos se planteó la estimación mediante diferencias de promedios o diferencias estandarizadas de promedios y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

### **5.3.6 Evaluación de la heterogeneidad**

Se planeó la evaluación de la heterogeneidad con los estadísticos  $I^2$  y la aplicación de la prueba  $\chi^2$ . Un valor de  $p$  significativa ( $<0.05$ ) o un valor  $I^2 > 50\%$  serían considerados como indicadores de la presencia de heterogeneidad significativa. En los casos de heterogeneidad se planteó la realización de un análisis para detectar sus posibles fuentes. Si no se encontraba una causa de heterogeneidad aparente se aplicaría el modelo de efectos aleatorios para la estimación del efecto del tratamiento.

En los casos en los cuales no existiera heterogeneidad se había planteado la estimación del efecto del tratamiento mediante la aplicación de un modelo de efectos fijos.

## **5.4 Consideraciones éticas**

Con base en la Resolución 8430 de 1.998, en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, esta revisión se consideró como una investigación sin riesgo.

## 6.Resultados

### 6.1 BUSQUEDA DE LA LITERATURA

A través de bases de datos se encontraron 1892 resultados y por otras fuentes de búsqueda (registro de ensayos clínicos) se documentaron 23 estudios. Luego de eliminar resultados duplicados se examinaron para criterios de inclusión un total de 1447 artículos de los cuales ninguno cumplió con los criterios de inclusión. La figura 1 presenta el diagrama de flujo prisma de la revisión.

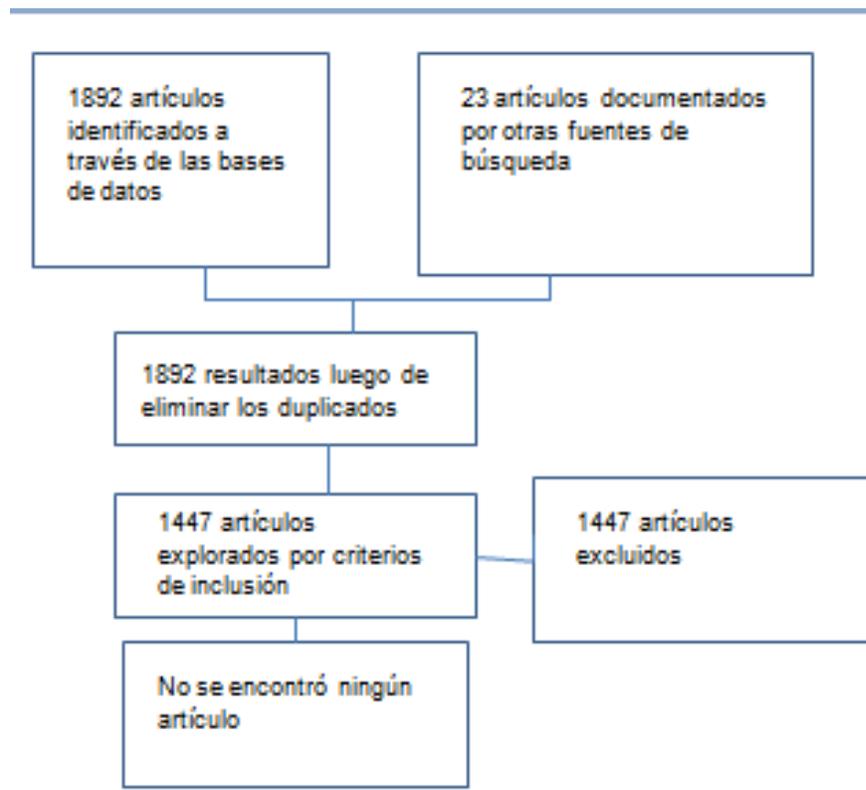


Figura 1. Diagrama Prisma de la revisión sistemática.

A pesar de las estrategias sensibles utilizadas, de la variedad en las bases de datos y de la búsqueda en otras fuentes de datos no se encontraron referencias que permitieran realizar una comparación de la eficacia lograda con los esquemas basados en nifedipino de 10 mg con los de nifedipino 30 mg de liberación prolongada.

A pesar de no haberse encontrado estudios que hagan directamente la comparación objeto de esta revisión se han realizado ensayos clínicos en los cuales se evalúa el nifedipino como tocolítico.

## 7. Discusión

La revisión sistemática de la literatura con una búsqueda intensiva de información no permitió detectar estudios que cumplieran con los criterios de inclusión que exploraran la comparación propuesta entre nifedipino de 10 mgs y la nifedipino de 30 mgs de liberación prolongada.

Una aproximación interesante a la pregunta que ha intentado responder esta revisión sistemática puede darse desde el análisis de las dosis que han mostrado ser eficaces en los ensayos clínicos realizados que exploran el nifedipino en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino. Se identificaron 12 ensayos clínicos a través del registro de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud en los cuales se había explorado la eficacia y seguridad del nifedipino en el manejo de mujeres gestantes con esta condición.

La tabla 1 presenta los grupos de comparación, un comentario sobre la eficacia y el nivel de evidencia que aporta cada uno de los estudios. La calificación fue realizada por los autores de esta revisión según el instrumento SIGN y su escala para la calificación de la evidencia. El desenlace tenido en cuenta fue la detención de la amenaza o trabajo de parto pretérmino a las 48 horas.

**Tabla 1.** *Ensayos clínicos y dosis utilizadas en las cuales se ha realizado manejo con nifedipino.*

<b>Comparación</b>	<b>Eficacia</b>	<b>NE</b>	<b>Ref.</b>
Nifedipino 20 mg cada 6 horas, sulfato de magnesio 6 g en bolo y 1 g/hora.	Similar eficacia al sulfato de magnesio, acción más rápida.	1+ A	66
Nifedipino 30 mg carga y 20 mg cada 6 horas. Indometacina 50 mg carga y luego 25 mg cada hora.	No se han publicado resultados de este estudio.		67
Nifedipino 10 mg cada 20 minutos por 1 hora y luego 20 mg cada 6 horas. Sulfato de magnesio en bolo y luego 2 g en infusión.	Igual perfil de eficacia pero menor proporción de eventos adversos en el grupo nifedipino.	1+ A	68
Nifedipino 20 mg cada 20 minutos por 3 dosis. Mantenimiento de 20-40 mg cada 6 horas. Atosiban bolo 6.75 mg e infusión de 300 mcg por 3 horas. Mantenimiento de 100 mcg/min.	No se presenta información sobre los resultados y las publicaciones vinculadas no tienen relación con la comparación. No se han reportado resultados del estudio.		69
Nifedipino 20 mg cada 6 horas. Placebo cada 6 horas. Este tratamiento era de mantenimiento.	No hubo diferencias en el efecto de los tratamientos de mantenimiento sobre la proporción de mujeres que continuaron su evolución clínica.	1++ A	70
Nifedipino 20 mg cada 30 minutos. Mantenimiento diario de nifedipino 120 mg-160 mg. Luego del control de contracciones se dió nifedipino 80-120 mg día hasta semana 36. Nifedipino 10 mg, 10 mg a los 15 minutos, luego 10 mg cada 15 minutos (máximo 40 mg hora). Mantenimiento con nifedipino de liberación retardada 60-80 mg por 48 horas. Cuando se controlaran las contracciones se uso el nifedipino de mantenimiento a 60 mg hasta la semana 36.	La edad gestacional alcanzada fue mayor en el grupo que recibió la mayor dosis del nifedipino. El grupo con menor dosis del medicamento necesito una mayor cantidad de medicación de rescate. No hubo diferencias en el perfil de seguridad. Pero realizaron dosis de mantenimiento hasta semana 36.	1+ A	71
Nifedipino 20 mg dosis inicial y mantenimiento 20 mg cada 6 horas. Atosiban 7.5 mg/mL en bolo más infusión de 7.5 mg/ml por 48 horas.	En fase de reclutamiento. No se han publicado resultados del estudios.		72
Nifedipino 20 mg dosis inicial y luego 10 mg cada 8 horas. Indometacina 50 mg dosis inicial y luego 25 mg cada 6 horas.	En fase de reclutamiento. No se han publicado resultados del estudios		73
Sulfato de magnesio carga 6 g y	Estudio completado. No se han		74

mantenimiento 2-4 g/hora. Nifedipino 30 mg carga inicial, mantenimiento 10-20 mg cada 6 horas. Indometacina 100 mg rectales, mantenimiento 25-50 mg cada 6 horas.	publicado aún sus resultados		
Nifedipino 10 mg cada 20 minutos hasta el efecto. Luego 20 mg cada 4 horas. Sulfato de magnesio 6 gramos en bolo e infusión de 3 g/hora	Estudio completado pero sin publicaciones identificables		75
Atosiban bolo 6.7 mg e infusión de 18 mg/h por 3 horas seguido de 6 mg/hora por 48 horas. Nifedipino 10 mg cada 15 minutos hasta detener contracciones (máximo 40 mg) y mantenimiento de 10 mg cada 6 horas por 48 horas.	No se encontraron diferencias en el perfil de eficacia entre los grupos. Se presentaron a mayor número de efectos secundarios maternos en el grupo del nifedipino.	1+ A	76
Nifedipino de liberación extendida 30 mg dos veces al día hasta semana 34. No intervención	No se han publicado resultados del estudio, pero según el diseño, evalúan dosis de mantenimiento. Lo cual según la evidencia actual no ha demostrado utilidad.		77

\*Identificados a través de la base de datos de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. .

Abreviaciones: N.E. nivel de evidencia G: gramos. Mcg: microgramos. Mg: miligramos.

En la tabla puede apreciarse que en los estudios en los cuales se han publicado ya resultados, la gran mayoría utiliza dosis de carga de 20 mg y mantenimiento entre 10 y 20 mg. Las dosis de sostenimiento que han mostrado ser eficaces son:

-20 mg cada 6 horas, en cinco estudios.

-10 mg cada 6 horas, en tres estudios.

Hay un estudio que evalúa 30 mg cada 6 horas, con dosis de mantenimiento, pero aún no se han publicado los resultados.

Los reportes muestran que cualquiera de estas tres dosis es eficaz en el manejo del trabajo de parto pretérmino, sin embargo la mayor cantidad de estudios fueron hechos con una dosis de sostenimiento de 20 mg y de 10 mg. La dosis de 30 mg sólo fue

explorada en un ensayo. Siempre se utiliza una dosis de carga en los estudios realizados. Una mayor cantidad de estudios que evalúan las dosis de 20 mg y de 10 mg no significa que estas dosis son más eficaces, sencillamente muestran tendencias de formulación y de usos. Desde la lógica de la DOSIS-RESPUESTA una mayor concentración de nifedipino podría generar mayores reacciones adversas, sin embargo, ante la falta de evidencia comparativa entre dosis esta afirmación sólo es especulativa y no puede ser evaluada con la evidencia recolectada.

## **7.1 IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS DE ESTA REVISIÓN**

A través de esta revisión no fue posible documentar evidencia alguna que permitiera una aproximación a la pregunta de investigación trazada. Por este motivo no es posible evaluar la eficacia del nifedipino de 10 mg contra el nifedipino de 30 mg de liberación prolongada.

Es necesario desarrollar ensayos clínicos de buena calidad metodológica que permitan responder esta pregunta de investigación.

## **7.2 LIMITACIONES**

La no inclusión de otros idiomas (diferentes al francés, inglés y español) y año (inferiores a 1998) podría constituir una limitación de esta revisión. Sin embargo durante la revisión de los resultados de la búsqueda no se documentaron ensayos clínicos en otros idiomas o en fechas de publicación diferentes que potencialmente hubieran podido ser incluidos.

## **8. Conclusiones y recomendaciones**

El nifedipino es un medicamento que se utiliza en el manejo de la amenaza y trabajo de parto pretérmino. Existen varios esquemas de tratamiento basados en el uso de este medicamento.

No existe evidencia en la comparación puntual que se evaluó a través de esta revisión sistemática (nifedipino de 10 mg contra nifedipino de 30 mg).

Por este motivo no es posible evaluar la efectividad de estas dos formas de presentación y de dosificación del medicamento.

Es necesario desarrollar un ensayo clínico de buena calidad metodológica y bajo riesgo de sesgos que permita establecer si existen diferencias en el perfil de seguridad o eficacia entre estos dos esquemas de tratamiento con nifedipino.



## Bibliografía

1. Nassar AH, Aoun J, Usta IM. Calcium channel blockers for the management of preterm birth: a review. *Am J Perinatol* 2011; 28 (1): 57-66.
2. De Heus R, Mulder EJ, Visser GH. Management of preterm labor: atosiban or nifedipine?. *Int J Womens Health* 2010; 2: 137-142.
3. Ministerio de la protección social. Plan obligatorio de salud POS. Disponible desde URL [http://www.pos.gov.co/Lists/LISTADO%20DE%20MEDICAMENTOS%20POS%20CONT RIBUTIVO%20ACUERDO%20/AllItems.aspx?Paged=TRUE&p\\_ID=500&View={A803D25A-CC94-4DF1-91F9-D1DB4EB362A3}&PageFirstRow=501](http://www.pos.gov.co/Lists/LISTADO%20DE%20MEDICAMENTOS%20POS%20CONT RIBUTIVO%20ACUERDO%20/AllItems.aspx?Paged=TRUE&p_ID=500&View={A803D25A-CC94-4DF1-91F9-D1DB4EB362A3}&PageFirstRow=501) (Consultada el 13 de noviembre del 2011).
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88 (1): 31-38.
5. Vederhus BJ, Markestad T, Eide GE, Graue M, Halvorsen T. Health related quality of life after extremely preterm birth: a matched controlled cohort study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8: 53
6. The Lancet. The global burden of preterm birth. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1214.
7. Koucký M, Germanová A, Hájek Z, Parížek A, Kalousová M, Kopecký P. Prenatal and perinatal management of preterm labour. *Prague Med Rep* 2009; 110 (4): 269-277.
8. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (2): 134. e1-e20.
9. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371: 261–269.
10. Arbeláez Gallego J, Cortés Díaz D. Trabajo de parto pretérmino y amenaza de parto pretérmino. En *Obstetricia integral siglo XXI*. Parra Pineda M, Müller EA (EDs). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina. Bogota. Páginas 100-121.

11. Ochoa A, Pérez J. Amenaza de parto prematuro. Rotura prematura de membranas. Corioamnionitis. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 (supl 1): 105-119.
12. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Parto pretérmino. *Obstetricia de Williams*. Editorial McGraw Hill, México DF. Páginas 855-880.
13. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19 (12): 773-782. Klebanoff MA, Keim SA. Epidemiology: the changing face of preterm birth. *Clin Perinatol* 2011; 38 (3): 339-350.
14. Monterrosa A. Incidencia del parto pretérmino y factores de riesgo. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1991; 42 (3): 199-207.
15. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2011. En prensa
16. Latorra C, Andina E, Di Marco I. Guía de prácticas clínicas. Amenaza de parto pretérmino. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2003; 22 (1): 28-43
17. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88 (1): 31-38.
18. Treyvaud K, Doyle LW, Lee KJ, Roberts G, Cheong JL, Inder TE, et al. Family functioning, burden and parenting stress 2 years after very preterm birth. *Early Hum Dev* 2011; 87 (6): 427-431.
19. Okun ML, Schetter CD, Glynn LM. Poor Sleep Quality is Associated with Preterm Birth. *Sleep* 2011; 34 (11): 1493-1498.
20. Jaramillo-Prado JJ, López-Giraldo IR, Arango-Gómez F. Factores asociados con parto pretérmino en el tercer nivel de atención en salud en manizales. Julio 2004-Junio 2005. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 57 (2): 74-81.
21. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6 (1): 153-163.
22. Romero R, Mazor M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734: 414-429.
23. Challis JR. CRH, a placental clock and preterm labour. *Nat Med* 1995; 1: 416.

24. McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat Med* 1995; 1: 460-463.
25. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Trabajo de parto y parto normales. En *Obstetricia de Williams*. Editorial Mcgraw Hill edición 22. México DF. Páginas 409-442
26. Randis TM. Progress toward improved understanding of infection-related preterm birth. *Clin Perinatol* 2010; 37 (3): 677-688
27. Espinoza J. Fisiopatología dle síndrome de parto pretérmino. *Rev Per Ginecol Obstet* 2008; 54: 15-21.
28. Reisenberger K, Egarter C, Knöfler M, Schiebel I, Gregor H, Hirschl A, Heinza G, Husslein P. Cytokine and prostaglandin production by amnion cells in response to the addition of different bacteria. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 50-53
29. Vadillo Ortega F, Beltrán Montoya J, Zaga Clavellina V. Infección intrauterina y nacimiento pretérmino. *Rev Invest Clín* 2004; 56 (1): 93-102.
30. Holt R, Timmons BC, Akgul Y, Akins ML, Mahendroo M. The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology* 2011; 152 (3): 1036-1046
31. Kajantie E. Fetal origins of stress-related adult disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083: 11-27.
32. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuroendocrinol* 1998; 19: 232-252.
33. Lalanne C, Mironneau C, Mironneau J, Savineau JP. Contractions of rat uterine smooth muscle induced by acetylcholine and angiotensin II in Ca<sup>2+</sup>-free medium. *Br J Pharmacol* 1984;81:317-326
34. Phelan JP, Park YW, Ahn MO, Rutherford SE. Polyhydramnios and perinatal outcome. *J Perinatol* 1990; 10: 347-350.
35. Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert D, Rodeck CH. Normal amniotic pressure throughout gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 18-22.
36. Ou CW, Chen ZQ, Qi S, Lye SJ. Increased expression of the rat myometrial oxytocin receptor messenger ribonucleic acid during labor requires both mechanical and hormonal signals. *Biol Reprod* 1998; 59: 1055-1061.
37. Aksel S. Immunologic aspects of reproductive diseases. *JAMA* 1992; 268: 2930-2934.

38. Menzies FM, Shepherd MC, Nibbs RJ, Nelson SM. The role of mast cells and their mediators in reproduction, pregnancy and labour. *Hum Reprod Update* 2011; 17 (3): 383-396.
39. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (3): 219-224.
40. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol* 2008; 35 (1): 53-67.
41. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007235.
42. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD006843.
43. Moore ML. Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women?. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1999; 24 (2): 80-86.
44. Sosa C, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2.
45. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2
46. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001058. DOI: 10.1002/14651858.CD001058.pub2.
47. King JF, Flenady V, Murray L. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD000246. DOI: 10.1002/14651858.CD000246.
48. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
49. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 10.1002/14651858.CD006770.pub2.

50. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (4): 375. e1-e8.
51. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.
52. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J, Baxter JK, Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007062. DOI: 10.1002/14651858.CD007062.pub2.
53. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub2.
54. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD001060.
55. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004661.
56. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub2.
57. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (5 Pt 2): 840-847.
58. Haas DM, Quinney SK, McCormick CL, Jones DR, Renbarger JL. A pilot study of the impact of genotype on nifedipine pharmacokinetics when used as a tocolytic. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011. En prensa
59. Kim A, Shim JY. Emerging tocolytics for maintenance therapy of preterm labour: oxytocin antagonists and calcium channel blockers. *BJOG* 2006; 113 Suppl 3: 113-115.
60. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22 (6): 485-490.

61. Silberschmidt AL, Kühn-Velten WN, Juon AM, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. *BJOG* 2008; 115 (4): 480-485
62. Watson RJD, Richardson PH. Identifying randomized controlled trials of cognitive therapy for depression: comparing the efficiency of Embase, Medline and PsycINFO bibliographic databases. *Br J Med Psychol* 1999; 72: 535–542.
63. Kleijnen J, Knipschild P. The comprehensiveness of Medline and Embase computer searches: searches for controlled trials of homeopathy, ascorbic acid for common cold and ginkgo biloba for cerebral insufficiency and intermittent claudication. *Pharm Weekbl Sci* 1992; 14: 316–320.).
64. Sampson M, Barrowman NJ, Moher D, Klassen TP, Pham B, Platt R, et al. Should meta-analysts search embase in addition to Medline?. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 943-955.
65. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in metaanalysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–634.
66. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169 (4): 960-964.
67. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Indomethacin Versus Nifedipine for Preterm Labor Tocolysis. Disponible desde URL <http://http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486824?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=2> (consultada el 12 de noviembre del 2011).
68. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin ML, Chitkara U, et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (1): 61-67.
69. Instituto de Salud de Estados Unidos. Nifedipine Compared to Atosiban for Treating Preterm Labor. Disponible desde URL <http://http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00599898?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=4> (Consultada el 12 de noviembre del 2011).
70. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (6): 1221-1226.

71. Nassar AH, Abu-Musa AA, Awwad J, Khalil A, Tabbara J, Usta IM. Two dose regimens of nifedipine for management of preterm labor: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2009; 26 (8): 575-581.
72. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Nifedipine Treatment in Preterm Labor. Disponible desde <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314859?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=7> (consultado el 12 de noviembre del 2011).
73. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Nifedipine Versus Indomethacin in the Treatment of Preterm Labour. Disponible desde URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01360034?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=8> (consultado el 12 de noviembre del 2011).
74. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Tocolysis for Preterm Labor. Disponible desde URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811057?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=9> (consultado el 12 de noviembre del 2011).
75. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Intravenous (IV) Magnesium Versus Oral Nifedipine in Fetal Fibronectin (FFN) Positive Population. Disponible desde URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00641784?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=10> (consultada el 12 de noviembre del 2011).
76. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128 (1-2): 129-134.
77. Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Extended Release Nifedipine Treatment as Maintenance Tocolysis to Prevent Preterm Delivery. Disponible desde URL <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00525486?term=nifedipine+AND++preterm+labor&rank=12> (consultado el 12 de noviembre del 2011).
78. A. Sotiriadis, S. Papatheodorou, A. Kavvadias and G. Makrydimas. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 54–64