

NIFEDIPINO VERSUS RITODRINA EN LA AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO

José Sandoval, Maricela Sosa

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la eficacia, tolerancia y seguridad del nifedipino con la ritodrina, en la amenaza del parto pretérmino. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Ensayo clínico aleatorio que, entre los años 1998 y 1999, estudió 70 mujeres con gestación única a quienes se les distribuyó al azar en 2 grupos de 35 pacientes, para ser tratadas con ritodrina o nifedipino. **LUGAR:** Hospital Sergio E Bernales de Collique, hospital docente. **RESULTADOS:** El tiempo de prolongación de la gestación fue de $13,3 \pm 9,8$ días para ritodrina y $16,9 \pm 10,4$ días para nifedipino. La edad gestacional del RN fue de $34,9 \pm 3,8$ semanas y $35,3 \pm 4,1$ semanas para ritodrina y nifedipino, respectivamente. Los pesos del recién nacido fueron 2259 ± 805 g para ritodrina y 2392 ± 828 g para nifedipino ($p = NS$). El 94% de pacientes tratados con ritodrina tuvo uno o más efectos colaterales, mientras sólo 28,5% del grupo nifedipino tuvo molestias ($p = 0,00001$). Fueron efectos colaterales producidos por ritodrina taquicardia materna y fetal, temblores, cefalea, palpitaciones, mareos; el nifedipino produjo hipotensión, cefalea y mareos. **CONCLUSIÓN:** En el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, el nifedipino es tan efectivo como la ritodrina y está asociado a mucho menos efectos colaterales.

Palabras claves: Nifedipino; Ritodrina; Parto pretérmino.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 50: 103-107

SUMMARY

OBJECTIVE: To compare efficacy, tolerance and safety nifedipine with ritodrine in the treatment of preterm labor. **DESIGN:** Randomised clinical essay. **SETTING:** "Sergio E Bernales" Hospital teaching hospital. **MATERIAL AND METHODS:** Between 1998 and 1999 70 women with single pregnancy were randomly assigned to two 35 patients groups to be treated with either nifedipine or ritodrine. **RESULTS:** Gestation was prolonged $13,25 \pm 9,8$ days with ritodrine and $16,9 \pm 10,4$ days with nifedipine. Gestational age at birth were respectively $34,9 \pm 3,8$ weeks and $35,3 \pm 4,1$ weeks with ritodrine and nifedipine; newborn weights were 2259 ± 805

g for ritodrine and 2392 ± 828 g for nifedipine ($p=NS$). One or more collateral effects were found in 94% of patients treated with ritodrine (maternal and fetal tachycardia, shakings, palpitations, headache, vertigo) and only in 28,5% in the nifedipine group, including hypotension, dizziness and headache ($p= 0,00001$). **CONCLUSION:** Nifedipine is as effective as ritodrine in the treatment of preterm labor, but is associated to less collateral effects.

Key words: Nifedipine; Ritodrine; Preterm labor.

Rev Per Ginecol Obstet 2003; 50: 103-107

INTRODUCCIÓN

El parto pretérmino es un problema obstétrico común. La incidencia mundial se calcula en 7 a 9% de los embarazos y es causa de tres cuartas partes de la mortalidad y morbilidad de los recién nacidos (RN),

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Sergio E. Bernales de Collique
 Financiamiento: Autofinanciado
 Correspondencia: Dr. José Sandoval Paredes
 Av General Garzón 1064 – H, Jesús María. Teléfonos: 904 1839, 330 5193



sin considerar las anomalías congénitas¹. Ha habido un gran avance en disminuir la mortalidad perinatal, pero a expensas de los recién nacidos a término^{2,3}.

En el Hospital Sergio Bernales, la prematuridad es un problema latente, como en la mayoría de hospitales del país. La incidencia de amenaza de parto prematuro es 9%, 5,8% de los partos es prematuro y se la considera causante de 48% de las muertes perinatales.

Se emplea diversas drogas tocolíticas para detener las contracciones uterinas, con resultados controversiales y aún no bien definidos en poblaciones de países subdesarrollados como el nuestro.

El clorhidrato de ritodrina es un estimulante beta adrenérgico, con predominantes efectos sobre receptores beta 2, desarrollado de manera específica para ser empleado como relajante uterino. No obstante, sus propiedades farmacológicas son similares a las de otros betamiméticos. Por vía oral, la ritodrina se absorbe con rapidez, pero de manera incompleta (30%); y por la vía intravenosa, se excreta sin cambios alrededor de 50%. Las propiedades farmacocinéticas de la ritodrina son complejas y no han sido definidas en su totalidad. Los efectos adversos más frecuentes son el temblor del músculo estriado, taquicardia, inquietud, aprensión y ansiedad⁴. En el feto, el efecto más importante es la taquicardia, aunque se produce en una intensidad menor del 50%, respecto al incremento en la frecuencia cardíaca materna. No se ha reportado alteraciones bioquímicas en el seguimiento de RN hasta 18 meses.

Los bloqueadores de vías de calcio, constituyen un grupo heterogéneo de compuestos que actúan fundamentalmente inhibiendo la penetración de los iones calcio por la membrana celular. El nifedipino inhibe la contractilidad uterina con menor efecto sobre el sistema de conducción cardíaca que los otros calcioantagonistas. Por vía oral, se absorberá rápida y completamente en el tracto gastrointestinal, alcanzando niveles plasmáticos en un lapso de 5 minutos. Por la vía sublingual, la absorción es mucho más rápida, pero menos completa. Los efectos cardiovasculares maternos son mínimos (taquicardia e hipotensión arterial) y bien tolerados. Parisi y col. (1986) informaron el desarrollo de hipercapnia, acidosis y posiblemente hipoxemia en fetos de ovejas hipertensas tratadas con nifedipino, pero no se ha reportado en humanos efectos fetales secundarios hasta la fecha, con excepción de leve taquicardia^{4,8}.

El objetivo del presente trabajo es comparar dos fármacos tocolíticos, con la finalidad de encontrar el de mayor efectividad y de más bajos efectos colaterales, que, adaptado a nuestro tipo de pacientes, permita controlar el trabajo de parto pretérmino, contribuyendo de esta manera a disminuir la primera causa de morbimortalidad perinatal, que es la prematuridad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio experimental tipo ensayo clínico, comparativo, entre dos drogas, en donde uno es el control del otro, asignado al azar por un muestreo aleatorio simple. Se realizó en el Hospital Sergio E. Bernales de Collique, en el año 1999. Se incluyó gestantes de 28 a 36 semanas, contracciones uterinas regulares en 10 minutos, trabajo de parto en progreso, con modificaciones cervicales. Se excluyó a las gestantes con infección urinaria, sangrado vaginal, polihidramnios, corioamnionitis, óbito fetal, sufrimiento fetal agudo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa, rotura prematura de membranas, cardiopatías, dilatación cervical mayor de 3 cm.

En el grupo con nifedipino, se inició cloruro de sodio (ClNa) al 0,9%, 200 mL, vía endovenosa a chorro; luego se continuó con 30 gotas por minuto. Se administró nifedipino, 30 mg, sublingual, 10 mg cada 15 minutos; se continuó a los 90 minutos, nifedipino 20 mg v.o. cada 8 horas durante 2 días. Si persistía la dinámica uterina (DU) a los 60 minutos después de la segunda dosis, se suspendía el nifedipino.

En el caso del clorhidrato de ritodrina, se inició ClNa al 0,9%, 300 mL a chorro, luego 200 mL a 60 gotas por minuto. Se administró 50 mg (5 mL) de ritodrina en 500 mL de ClNa 0,9%; se empezó a 10 gotas por minuto, se aumentó 3 gotas cada 15 minutos, de acuerdo a la DU (máximo 300 ug = 60 gotas por minuto). Se mantuvo la vía por 12 horas y se pasó la ritodrina vía oral 10 mg cada 8 horas durante 24 horas; se inició la vía oral media hora antes de terminar la infusión.

En la tabulación de datos y confección de cuadros se utilizaron los programas Microsoft Word y Microsoft Excel. Empleando los paquetes estadísticos Epi Info 6 y SPSS, se ha realizado los análisis mediante la prueba paramétrica de significación estadística "t de Student" y la prueba no paramétrica "chi cuadrado". El nivel de significancia utilizado fue 95% ($p < 0,05$).



Tabla 1. Características clínicas de gestantes en trabajo de parto pretérmino, según droga administrada.

Características	Ritodrina n = 35	Nifedipino n = 35	p
• Edad materna	23,7 ± 5,8	23,2 ± 5,3	0,6
• Edad gestacional	32,3 ± 2	32,5 ± 2,2	0,6
• Primaria	3	6	
• Secundaria	29	27	0,8
• Nulípara	22	18	
• Multípara	6	8	0,6
• Control prenatal	9	13	0,3
• Dilatación cervical < 1 cm	26	28	0,6
• Borramiento cervical > 50%	25	27	0,6

RESULTADOS

Las características clínicas de ambos grupos de estudio no tuvieron diferencias estadísticamente significativas, a juzgar por los valores de p; esto confirma el criterio de aleatoriedad que se ha tomado para formar los dos grupos de estudio.

Han sido 11 los efectos colaterales producidos por ritodrina, siendo los más frecuentes la taquicardia materna y fetal, en 94% de las pacientes; hubo molestias que provocaron situaciones de mucha alarma, como fueron los temblores y la sensación de falta de aire, en tres de las cuales hubo necesidad de instalar medidas de soporte, además de, por supuesto, suspender la droga.

Tabla 2. Gestante en labor de parto pretérmino, por droga administrada, según efectos colaterales.

Efectos colaterales	Ritodrina n = 35	Nifedipino n = 35
• Taquicardia materna	33	
• Taquicardia fetal	33	
• Temblores	21	
• Cefalea	19	9
• Palpitaciones	14	
• Mareos	9	5
• Falta de aire	6	
• Fiebre	6	
• Hipotensión	5	10
• Escalofríos	5	
• Náuseas	4	

Tabla 3. Gestante en trabajo de parto pretérmino por droga administrada, según tiempo de prolongación de la gestación.

Tiempo (días)	Ritodrina		Nifedipino	
	N = 35	%	N = 35	%
• < 2	7	20	5	14,3
• 2 a 7	5	14,3	2	5,7
• 7,1 a 14	7	20	8	22,9
• > 14	16	45,7	20	57,1
Significancia	x = 17,4 S = 14,6		x = 19,9 S = 13,8	
	p < 0,20			

El nifedipino sólo provocó hipotensión en 29% de pacientes, cefalea en 26% y mareos en 14%.

Por efecto de la tocólisis con ritodrina, la gestación se prolongó en más de 14 días en 45,7%, mientras con nifedipino fue 57,1%. De igual manera se evidencia una ligera diferencia del nifedipino en cuanto a la prolongación de la gestación, al comparar las medias de los tiempos: 19,9 frente a 17,4 horas; pero no hay diferencias estadísticas significativas.

La media de la edad gestacional del RN evaluado por el método de Capurro en el grupo de gestantes tratadas con nifedipino fue 35,3 ± 4,1 semanas, la cual es ligeramente mayor al grupo de ritodrina, que tuvo una media de 34,9 ± 3,8 semanas.

Tabla 4. Gestantes en trabajo de parto pretérmino por droga administrada, según edad gestacional del recién nacido.

Edad gestacional del recién nacido (semanas)	Ritodrina		Nifedipino	
	N = 35	%	N = 35	%
• 28 a 30	6	17,1	6	17,1
• 31 a 32	7	20,0	5	14,0
• 33 a 34	2	5,7	3	8,6
• 35 a 36	9	25,7	5	14,3
• > 37	11	31,4	6	45,7
Significancia	* = 34,9 S = 3,8		* = 35,3 S = 4,92	
	P = 0,20			

**Tabla 5.** Gestantes en trabajo de parto pretérmino por droga administrada, según peso del recién nacido.

Peso (gramos)	Ritodrina n= 35 %	Nifedipino n= 35 %
• 1000 a 1500	9 25,7	7 20
• 1501 a 2000	6 17,1	7 20
• 2001 a 2500	8 22,9	6 17,1
• 2501 a 3000	2 5,7	5 14,1
• 3001 a 3500	8 22,9	7 20
• 3501 a 4000	2 5,7	3 8,6
Significancia	S = 2259 S = 805,7	S = 2392 S = 828,4
	p < 0,20	

La media de los pesos en el grupo de gestantes tratadas con nifedipino fue 2392 gramos, ligeramente mayor al grupo de ritodrina, sin diferencias estadísticas significativas.

DISCUSIÓN

Hay varios estudios realizados en poblaciones de países desarrollados, como el de Ulmsten y col⁹, en 1980; Ulmstem¹⁰ en 1984; Read y Wellby¹¹ en 1986; Ferguson y col¹², en 1990; Meyer y col¹³, en 1990; Kupferminc¹, en 1993; Katinke¹⁴, en 1995 y Papatsonis¹⁵, en 1997.

Resulta importante comparar la dosificación de ambas drogas a través de los diversos estudios. En nuestra investigación administramos el nifedipino a razón de 30 mg, como dosis de ataque (10 mg cada 15 minutos), luego 20 mg cada 8 horas durante 2 días. Similar dosificación utilizaron Read y Wellby¹¹, Meyer y col¹³ y Kupferminc¹. Ferguson¹² utilizó una dosis inicial máxima de 40 mg y prosiguió con 20 mg cada 4 a 6 horas como dosis de mantenimiento. Papatsonics¹⁵ usó 40 mg en la primera hora (10 cada 15 minutos) y una dosis de mantenimiento de 60 a 160 mg por día por 3 días. Igual dosificación utilizó Katinke¹⁴.

La ritodrina fue administrada por vía endovenosa, la infusión se inició a 50 ug/min y aumentó hasta 300 ug por minuto; luego, se mantuvo el tratamiento por vía oral. Igual esquema utiliza Kupferminc¹. En otros estudios, por ejemplo Katinke¹⁴, se empezaba con dosis más alta, 160 ug por minuto.

El nifedipino es conocido como un inhibidor uterino desde la publicación de Ulmsten⁹, en 1980; describe que la dinámica uterina cedió en todos los pacientes a quienes se les administró la droga; por ello el parto se postergó considerablemente. En otro estudio de Ulmsten¹⁰, publicado en 1984, se muestra que el nifedipino se asoció con una postergación del parto por más de 3 días en 80% de las pacientes estudiadas.

Hemos medido la eficacia tocolítica de las drogas utilizadas mediante el análisis de los resultados neonatales comprendidos en el tiempo de prolongación de la gestación, edad gestacional del recién nacido y el peso del recién nacido.

En nuestro estudio, el tiempo de prolongación de la gestación tuvo una media de $13,3 \pm 9,8$ días para ritodrina, $p < 0,10$ (más de 48 h = 80%) y $16,9 \pm 10,4$ días para nifedipino (más de 48 h = 86%). Katinke¹⁴ encontró 3 días para ritodrina y 10 días para nifedipino, $p = 0,0005$ (fueron gestantes de 21 a 34 semanas, en un estudio retrospectivo). Kupferminc¹ describe tiempo mayor de 48 h en 77% para ritodrina y 83% para nifedipino, $p > 0,05$ (gestantes de 28 a 34 semanas). Papatsonis¹⁵ prolongó el parto en más de 48 h en 73% para ritodrina y 81% para nifedipino ($p = 0,03$).

La edad gestacional del recién nacido en nuestro estudio tuvo una media de $34,9 \pm 3,8$ semanas y $35,3 \pm 4,1$ semanas para ritodrina y nifedipino, respectivamente.

El peso del recién nacido en nuestro estudio resultó con medias de $2259 \pm 805,7$ y 2392 ± 828 g para ritodrina y nifedipino, respectivamente. Katinke¹⁴ publica medias de 1430 ± 569 y 1892 ± 822 g, Kupferminc¹ 2392 ± 721 y 2471 ± 738 g y Papatsonics¹⁵ 1830 ± 847 y 2120 ± 920 g para ritodrina y nifedipino, respectivamente.

Read y Wellby¹¹ en un estudio por primera vez al azar, compararon la eficacia tocolítica del nifedipino con la ritodrina, incluyendo un grupo control; utilizaron 20 pacientes en cada grupo y encontraron que el grupo de nifedipino fue más efectivo que el grupo de la ritodrina y el grupo control, asociándose a menos efectos colaterales que la ritodrina.

Los efectos colaterales fueron mucho más frecuentes en el grupo tratado con ritodrina que en el de



nifedipino; esto coincide con la totalidad de los estudios similares, aunque estadísticamente en nuestra población los efectos indeseables producidos por el betamimético fueron más frecuentes. Los efectos colaterales para ritodrina se han producido según los autores Papatsonics¹⁵, Kupfermenc¹, Katinke¹⁴ y el presente trabajo en 33/54, 23/77, 13/32 y 33/35, respectivamente. Para nifedipino, los efectos colaterales descritos por los autores Papatsonics¹⁵, Kupfermenc¹, Smith¹⁶, Katinke¹⁴ y el nuestro son muy similares: 18/68, 8/27, 9/28, 7/29 y 10/35, respectivamente.

Papatsonics¹⁵ encuentra a la nifedipino más efectiva que la ritodrina en posponer el parto; él lo relaciona con dosis más altas de nifedipino usada en el estudio. Otros estudios realizados por Ferguson y col¹², Meyer¹³ y Kupfermenc¹ encuentran una eficacia tocolítica similar entre nifedipino y ritodrina, pero con menos efectos colaterales al tratar con nifedipino. Publicaciones últimas realizadas por García Velasco¹⁶, Koks-Ca¹⁷, y sobre todo Oei-SG¹⁸ en un metaanálisis, obtienen resultados muy parecidos a los nuestros.

En conclusión, en la presente investigación se demuestra que en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino, el nifedipino es tan efectivo como la ritodrina y está asociado a menos efectos colaterales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kupfermenc JB, Lessing Yaron MR, Reysner. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 1090-4.
- Miles J, Novy MD, Janes A, Mc Gregor CM, Jayd L. Nuevas perspectivas en la prevención de la prematuridad extrema. *Rev Clin Ginecol Obstet* 1995; 4:761-73.
- Ferrando JM, Gallo JM, Chalo MO, González. Resultados perinatales del parto pretérmino en cefálica. *Toko-Gin Pract* 1992; 51(8):387-94.
- Rall TW, Schleifer LS. Agentes tocolíticos. En: Goodman A, Goodman LS, Rall TW. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª edición. Buenos Aires: Ed Interamericana. 1996: 821-9.
- Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ. Parto pretérmino. En: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ Editores. *Williams Obstetricia*. 20ª edición. Buenos Aires: Ed Panamericana. 1998: 744-65.
- Ciuentes R, Ortiz J, Martínez A. Aspectos perinatales del BPN en Cali, Colombia. *Rev Latin Perinat* 1987; 7: 11.
- Szwarcz RL, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH. Parto prematuro. En: Szwarcz RL, Duverges CA, Díaz AG, Fescina RH, editores. *Obstetricia*. 5ª edición. Buenos Aires: Ed. Ateneo. 1995: 218-28.
- Ray D, Donald D. Bloqueadores de la vía de calcio. *Rev Clin Obst Ginecol* 1995; 7: 685-91.
- Ulmstein V, Andersson K, Wingerup L. Tratamiento de parto pretérmino de los calcioantagonistas (nifedipino). *Arch Gynecol* 1980; 229: 1-5.
- Ulmstein U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* 1984; 236: 69-72.
- Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 933-7.
- Ferguson JE, Dyson DC, Shultz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105-11.
- Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990; 35: 649-53.
- Katinke VD, Gustaaf AD, Herman P. Ritodrine and nifedipine as tocolytic agents: preliminary comparison. *J Perinatal Med* 1995; 23: 405-15.
- Papatsonics DN, Van Giejn HP, Ader HJ. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor. *Rev Obstet Gynecol* 1997; 90: 230-3.
- García JA. A prospective, randomized trial of nifedipine vs ritodrine in threatened preterm labor, Madrid Spain. *Int J Gynaecol-Obstet* 1998; 61(3): 239-44.
- Koks CA, Brolmann HA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet-Gynecol Reprod Biol* 1998; 77(2): 171-6.
- Oei SG, Mol BW, Kleine MJ. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor; a meta analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(9): 783-8.
- Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *AJ Perinatol* 1991; 8: 365-9.
- Pernoll ML, Ralph C, Benson M. Trabajo de parto prematuro. En: Ralph C, Benson M, editores. *Diagnóstico y Tratamiento en Ginecoobstetricia*. 5ª edición. Mexico DF: Editorial Manual Moderno S.A. 1989: 309-15.
- Smith C, Woodland M. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993; 10: 280-4.
- Cuadros RE. Utilización de la nifedipina como inhibidor de parto pretérmino en el hospital IPSS Arequipa (Tesis de especialista). Arequipa, Perú: UN San Agustín, 1995. 97pp.
- Morales W, Harrish M. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstetric Gynecol* 1993; 169: 97-102.
- Oei SG, Oei SK, Brolman. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. (preterm). *N England J Med* 1999; 340(2): 154.
- Barreda A. Parto pretérmino. En: Pacheco J, editor. *Ginecología y Obstetricia*. 1ª edición. Lima, Perú: MAD Corp. S.A. 1999: 1107-12.
- Roy Uk, Pan S. Use of a calcioantagonist (nifedipine) in premature labor. *J Indian Med Assoc* 1993; 1: 8-10.
- Steve NC, Pittaburgh P. Un acercamiento farmacológico a la infusión de ritodrina. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 158: 380-4.
- Washington CH. Riesgo y complicaciones de la tocolisis. *Clin Obst Gynecol* 1995; 4: 697-711.