

Tocólisis con clorhidrato de isoxuprina o nifedipina en la amenaza de parto pretérmino

Drs. Duly Torres-Cepeda, Mery Guerra-Velásquez, Eduardo Reyna-Villasmil, María Colmenares-Vega, Oneida Delgado-Delgado, Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

RESUMEN

Objetivo: Comparar la eficacia del clorhidrato de isoxuprina o la nifedipina en la tocólisis de la amenaza de parto pretérmino.

Métodos: Se seleccionaron 82 pacientes con edad gestacional entre 24 y 34 semanas y diagnóstico de amenaza de parto pretérmino. Las pacientes se dividieron al azar en 2 grupos para recibir clorhidrato de isoxuprina (grupo A) o nifedipina (grupo B). Se determinaron el tiempo de cese de las contracciones, tensión arterial materna, concentraciones de glucosa y efectos adversos maternos.

Ambiente: Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Estado Zulia.

Resultados: Se logró una tocólisis efectiva en las primeras 24 horas en 61,0 % y 70,7 % de las pacientes del grupo A y B, respectivamente ($P = ns$). Después de 7 días de tratamiento, 36,6 % de las pacientes en el grupo A y 31,7 % de las pacientes en el grupo B aun permanecían sin contracciones ($P = ns$). Se logró un retraso del parto hasta las 34 semanas o más en 26,8 % y 29,3 % de las pacientes de los grupos A y B, respectivamente. En el grupo de pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina se observó un aumento significativo de las concentraciones séricas de glucosa ($P < 0,001$). Los efectos adversos maternos fueron significativamente más frecuentes en el grupo de clorhidrato de isoxuprina después de 2 y 24 horas de tratamiento ($P < 0,05$).

Conclusión: La nifedipina es igual de efectiva que el clorhidrato de isoxuprina en la tocólisis de la amenaza de parto pretérmino y produce menos efectos adversos.

Palabras clave: Isoxuprina. Nifedipina. Amenaza de parto pretérmino.

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy of isoxuprine clorhydrate or nifedipine in tocolysis of threatened preterm labor.

Methods: 82 patients with a gestational age between 24 and 34 weeks and threatened preterm labor diagnosis were selected. Patients were randomly divided in 2 groups to receive isoxuprine clorhydrate (group A) or nifedipine (group B). Time of cease of contractions, maternal blood pressure, glucose concentrations and maternal adverse effects were determined.

Setting: Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo. Estado Zulia.

Results: An effective tocolysis was obtained within 24 hours in 61.0 % and 70.7 % for patients in group A and B, respectively ($P = ns$). After 7 days of treatment, 36.6 % of patients in group A and 31.7 % of patients in group B were still without contractions ($P = ns$). A delay in labor till 34 weeks or more was made in 26.8 % and 29.3 % of patients in group A and B, respectively. In the group of patients treated with isoxuprine clorhydrate a significant raise of glucose concentrations was observed ($P < 0.001$). Maternal adverse effects were significant more frequent in isoxuprine clorhydrate group after 2 and 24 hours of treatment ($P < 0,05$).

Conclusion: Nifedipine has a similar effectivity than isoxuprine clorhydrate for tocolysis in threatened preterm labor and produces less adverse effects.

Key words: Isoxuprine. Nifedipine. Threatened preterm Labor.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es la principal causa de mortalidad neonatal, así como de una parte considerable de la

morbilidad a corto y largo plazo relacionada con el nacimiento (1,2). El parto pretérmino espontáneo es responsable de más del 50 % de los nacimientos pretérmino, y su etiología así como su manejo,

sigue siendo causa de discusión. El resto de estos nacimientos resultan de la rotura prematura de membranas (RPM) (25 %- 40 %) y de indicaciones de interrupción del embarazo antes del término (20 %- 25 %) (1,3-5). La tasa de prematuridad en EE.UU es de 11 %, mientras que en Europa varía entre 5 % a 7 % (6,7). A pesar de los avances en la atención obstétrica, estas cifras no han disminuido en los últimos 40 años. El riesgo de morbilidad en los nacimientos cercanos al término es bajo, la mayor atención está focalizada en el parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas). Si bien los nacimientos en este grupo representan del 1 %-2 % de todos los partos, son responsables de cerca del 50 % de la morbilidad neurológica a largo plazo y el 60 % de la mortalidad neonatal (1,4,6).

La tocólisis se recomienda en pacientes que presentan parto pretérmino, a menos que esté contraindicado por una condición materna o neonatal (6). Diferentes agentes tocolíticos han sido utilizados para inhibir las contracciones durante el parto pretérmino con el propósito de posponer el parto. Los agentes tocolíticos más comúnmente utilizados son los betamiméticos. Los meta-análisis han demostrado que los betamiméticos especialmente la ritodrina, están asociados con un retardo del parto de 24 a 48 horas (8). Tal retraso no está asociado con una reducción significativa tanto del trabajo de parto pretérmino como con la morbilidad y mortalidad perinatal (9,10). Otra investigación concluyó que la ritodrina no tenía un efecto benéfico significativo sobre la mortalidad perinatal, prolongación del embarazo hasta el término, morbilidad neonatal o peso al nacer (11). Por lo tanto la eficacia clínica de los betamiméticos está en duda, mientras que al mismo tiempo el uso de estos agentes está asociado con varios efectos adversos, lo cual limita su utilidad (8,12,13). Se han realizado gran cantidad de investigaciones con otras formas de tratamiento como la administración oral de betamiméticos a diferentes dosis y en combinación con otras drogas (7). Además, la eficacia y los efectos adversos de otras drogas han sido comparados con la ritodrina (14).

La nifedipina, una dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio, es un relajante efectivo de la musculatura lisa con baja toxicidad y teratogenicidad (10,13,15,16). No solo bloquea el influjo de calcio extracelular a la membrana celular miometrial, también actúa con las proteínas fijadoras del calcio intracelular (17). Las contracciones uterinas, al igual que en cualquier otro músculo liso, depende del calcio libre en el citoplasma (7,18). Su uso como

agente tocolítico ha sido restringido debido a las preocupaciones relacionadas a los efectos adversos sobre el flujo placentario. La efectividad de estos agentes ha sido comprobada por investigaciones previas (19,20). Algunos estudios en animales sugirieron que los bloqueadores de los canales de calcio estaban asociados con alteración del flujo sanguíneo uterino, lo cual podría resultar en hipoxemia y acidemia fetal (14,21,22). Sin embargo, estudios en humanos no mostraron ninguna alteración específica en el flujo sanguíneo uterino luego del uso de nifedipina (8,16,22,23).

El objetivo de la investigación fue comparar la eficacia del clorhidrato de isoxuprina o la nifedipina en la tocólisis en la amenaza de parto pretérmino.

MÉTODOS

La muestra de esta investigación fue de tipo probabilística. Se incluyeron a todas las pacientes con edad gestacional entre 28 y 35 semanas y diagnóstico de amenaza de parto pretérmino, la cual se definió como la presencia de contracciones uterinas regulares (6 o más por hora y con una duración de más de 30 segundos) con o sin evidencia de dilatación y / o borramiento cervical y membranas íntegras que acudieron a la Maternidad "Dr. Nerio Beloso" del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Se excluyeron las pacientes con gestaciones múltiples, con condiciones médicas que contraindiquen el uso de cualquiera de los medicamentos, presencia de infección intrauterina, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, hemorragia anteparto o polihidramnios.

El clorhidrato de isoxuprina (grupo A) se preparó en una infusión de 4 ampollas (40 mg) en una solución glucosada al 5 %, y se inició con una dosis de carga de 200 µg por minuto por vía endovenosa. Tan pronto como se consiguió la tocólisis, el goteo de la infusión se disminuyó lo suficiente para mantenerla. La dosis máxima fue de 400 µg por minuto, o dependiendo de la frecuencia cardíaca materna (máximo 110 latidos por minuto). Las pacientes que recibieron nifedipina (grupo B) iniciaron el tratamiento con una dosis de ataque de 30 mg sublinguales seguida por una dosis oral de 20 mg dos a cuatro veces al día. La dosis máxima fue de 40 mg cada 8 horas. A todas las pacientes se les administró hidrocortisona o betametasona, para asegurar la maduración pulmonar. La medicación tocolítica se interrumpió a la semana 36 de gestación.

Una vez que se le realizó el diagnóstico de parto pretérmino se le practicó a la paciente 3

electrocardiogramas (antes del tratamiento, a las 24 horas después del inicio del tratamiento y al momento de omitir el tratamiento). La presión arterial y la frecuencia cardíaca fueron monitorizadas al inicio del tratamiento y cada 15 minutos durante las primeras dos horas y luego cada 8 horas. Se tomaron muestras de sangre antes del inicio del tratamiento y a las 24 horas y al final del tratamiento. Se determinó hematología completa, proteína C reactiva, electrolitos séricos, glucosa, y pruebas de funcionalismo hepático y renal. También se realizó un ecograma antes de iniciar el tratamiento.

Los efectos adversos (taquicardia, calores, cefalea, edema periférico, dolor torácico, náuseas, vómitos) de las pacientes fueron medidos a las 2 horas, 24 horas y 7 días de tratamiento.

Los datos cuantitativos de las pacientes de ambos grupos se analizaron con la prueba t de Student para muestras no relacionadas y los datos cualitativos fueron analizados mediante la prueba exacta de Fisher. Se fijó la significancia estadística en $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se seleccionó un total de 82 pacientes las cuales se asignaron al azar para recibir clorhidrato de isoxuprina (grupo A; $n = 41$) o nifedipina (grupo B; $n = 41$). La duración promedio del tratamiento en el grupo A fue de $5,6 \pm 2,1$ días y en el grupo B de $4,8 \pm 1,5$ días ($P = ns$). El promedio de edad gestacional de las pacientes al momento del ingreso fue de $32,4 \pm 2,4$ semanas para el grupo A y $32,1 \pm 2,6$ semanas para el grupo B. Las características maternas al momento del inicio del estudio se muestran en el Cuadro 1.

Los resultados del tratamiento tocolítico se muestran en el Cuadro 2. Se logró una tocolisis efectiva en las primeras 24 horas en 61,0 % de las pacientes del grupo tratado con clorhidrato de isoxuprina y 70,7 % de las pacientes que recibieron nifedipina ($P = ns$). Después de 7 días de tratamiento, 36,6 % de las pacientes en el grupo A y 31,7 % de las pacientes en el grupo B aún permanecían sin contracciones ($P = ns$). Se logró un retraso del parto hasta las 34 semanas o más en 26,8 % de las pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina y 29,3 % de las pacientes tratadas con nifedipina ($P = ns$).

Cuadro 1
Características maternas generales

	Grupo A Clorhidrato de isoxuprina ($n = 41$)	Grupo B Nifedipina ($n = 41$)	P
Edad, años	$26,5 \pm 4,2$	$26,1 \pm 5,1$	ns
Edad gestacional al momento del ingreso, n (%)			
24-28 semanas	10 (24,4)	14 (34,1)	ns
28-30 semanas	14 (34,1)	12 (29,3)	ns
30-34 semanas	17 (41,5)	15 (36,6)	ns
Paridad, n (%)			
Nulípara	18 (43,9)	19 (46,3)	ns
Multípara	23 (56,1)	22 (53,7)	ns
Tratamiento tocolítico previo, n (%)	17 (41,5)	20 (48,8)	ns
Dilatación cervical, n (%)			
< 2 centímetros	37 (90,2)	35 (85,4)	ns
> 2 centímetros	4 (9,8)	6 (14,6)	ns

Cuadro 2

Cese de las contracciones según grupo de tratamiento

Efecto tocolítico n (%)	Grupo A Clorhidrato de isoxuprina (n = 41)	Grupo B Nifedipina (n = 41)	P
24 horas	25 (61,0)	29 (70,7)	ns
7 días	15 (36,6)	13 (31,7)	ns
> 34 semanas	11 (26,8)	12 (29,3)	ns

Los efectos del clorhidrato de isoxuprina y la nifedipina sobre la presión arterial sistólica y diastólica, y la glucosa sérica se muestran en el Cuadro 3. En ambos grupos de tratamiento la presión arterial sistólica y diastólica mostraron una tendencia a la disminución en las primeras 2 horas de tratamiento. Sin embargo, ninguno de estos cambios fue significativo ($P = ns$). En el grupo de pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina se observó un aumento significativo de las concentraciones séricas de glucosa ($P < 0,001$) tanto en comparación con el grupo de nifedipina como con los valores previos a la administración del fármaco.

Los calorones, palpitaciones y temblores fueron significativamente más frecuentes en el grupo de

clorhidrato de isoxuprina después de 2 y 24 horas de tratamiento (Cuadro 4; $P < 0,05$). Después de 7 días de tratamiento, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos

Cuadro 4

Efectos maternos asociados al tratamiento

	Grupo A Clorhidrato de isoxuprina (n = 41)	Grupo B Nifedipina (n = 41)	P
Calorones			
Después de 2 horas	16 (39,0)	2 (4,9)	<0,01
Después de 24 horas	15 (36,6)	0	<0,01
Después de 7 días	1 (2,4)	2 (4,9)	ns
Palpitaciones			
Después de 2 horas	17 (41,5)	1 (2,4)	<0,01
Después de 24 horas	9 (22,0)	1 (2,4)	<0,01
Después de 7 días	2 (4,9)	0	ns
Temblores			
Después de 2 horas	15 (36,6)	1 (2,4)	<0,01
Después de 24 horas	10 (24,4)	0	<0,01
Después de 7 días	3 (7,1)	1 (2,4)	ns

Cuadro 3

Efectos del clorhidrato de isoxuprina y la nifedipina sobre la presión arterial materna y las concentraciones de glucosa

	Grupo A Clorhidrato de isoxuprina (n = 41)	Grupo B Nifedipina (n = 41)	P
Presión arterial sistólica			
Antes del tratamiento	116,4 ± 12,6	115,9 ± 13,8	ns
Después de 1 hora	114,5 ± 11,1	112,3 ± 11,2	ns
Después de 2 horas	115,1 ± 12,3	112,5 ± 12,5	ns
Presión arterial diastólica			
Antes del tratamiento	71,8 ± 8,9	72,1 ± 9,7	ns
Después de 1 hora	70,6 ± 6,7	69,4 ± 11,3	ns
Después de 2 horas	69,6 ± 7,9	68,0 ± 12,1	ns
Glucosa			
Antes del tratamiento	85,4 ± 9,5	88,7 ± 8,6	ns
Después de 24 horas	106,7 ± 12,7**	89,7 ± 5,1	<0,001

** $P < 0,001$ comparado las concentraciones antes y después del tratamiento

con relación a los efectos adversos. Ninguna paciente refirió la presencia de cefalea, edema periférico, dolor torácico, náuseas o vómitos.

DISCUSIÓN

En esta investigación no se pudo demostrar diferencias estadísticamente significativas en el efecto tocolítico entre el clorhidrato de isoxuprina y la nifedipina. La nifedipina produce menos efectos adversos y menores cambios en las concentraciones de glucosa comparada con el clorhidrato de isoxuprina.

Ulmstem y col. (14) fueron los primeros en tratar a las pacientes con diagnóstico de parto pretérmino con nifedipina. Todas las pacientes tenían embarazos simples entre 28 y 33 semanas con membranas íntegras. En 80 % de los casos el parto se pudo evitar en las primeras 72 horas. Estudios al azar han demostrado el logro de tocolisis efectiva en diferentes intervalos (16,21,23,24). Se retrasó el parto por 48 y 72 horas en 84 % y 68 % de los casos en las pacientes tratadas con nifedipina comparado con 77 % y 69 % en el grupo de pacientes tratadas con drogas betamiméticas. Para intervalos más largos, tales como más de 7 días y hasta más de 36 semanas, los porcentajes para los diferentes grupos de pacientes tratadas con nifedipina fue de 70 % y 50 %, respectivamente, comparado con 63 % y 43 % en el grupo de pacientes que fueron tratadas con agentes betamiméticos. El número de mujeres incluidas en estos estudios varió de 42 a 185 pacientes. Los criterios de inclusión fueron más o menos similares a lo de esta investigación. Algunos estudios incluyeron pacientes con RPM (25) y embarazos gemelares (16), pero varios de ellos no las incluyeron (21,23). También se usaron diferentes dosis de nifedipina (60 a 160 mg en 24 horas). En la gran parte de los estudios el tratamiento con nifedipina se inició con una dosis de carga sublingual.

Glock y col. (26) realizaron un estudio para establecer la eficacia y seguridad de la nifedipina comparado con el sulfato de magnesio para inhibir las contracciones en el parto pretérmino. Ambos medicamentos fueron igualmente efectivos para lograr el cese de las contracciones y retrasar el parto por más de 48 horas (92 % en el grupo de nifedipina comparado con 93 % en el grupo de sulfato de magnesio).

Esta investigación demostró un bajo porcentaje de partos que se lograron evitar por más de 48 horas, 7 días y 34 semanas de gestación. Sin embargo, los datos de esta investigación incluyeron pacientes que en algún momento ya habían recibido tratamiento tocolítico. Cerca de la mitad de las pacientes llegaron

referidas de otros centros o de la consulta del hospital, debido a que el tratamiento tocolítico previo no había alcanzado resultados satisfactorios, lo cual probablemente lleva a una selección de pacientes con contracciones más intensas. Con la exposición prolongada a drogas betamiméticas, el número de receptores β -adrenérgicos disminuye (27,28). Esto puede reducir los efectos del medicamento, resultando en la ausencia de diferencias en las pacientes referidas, previamente tratadas con medicamentos betamiméticos. La pregunta si se debe continuar el tratamiento con betamiméticos en pacientes que ya lo han utilizado con anterioridad o iniciar el tratamiento con nifedipina podría ser objeto de investigaciones futuras.

Aunque diferentes estudios han demostrado resultados contradictorios debido a los diferentes criterios de selección de las pacientes y a los diferentes conceptos usados por los investigadores para definir el concepto de parto pretérmino, todos ellos demostraron que la nifedipina es un agente tocolítico comparable en eficacia a ritodrina (22,29) o terbutalina (19). En un artículo de revisión, Sayin y col. (8) concluyeron que los betamiméticos pueden detener el trabajo de parto pretérmino por 24 a 48 horas. Sólo tres estudios han reportado una eficacia mayor de los betamiméticos que el placebo con respecto a la prolongación del embarazo por más de 48 horas (30-32). En un estudio con ritodrina, se observó que el medicamento reducía la tasa de parto en las primeras 48 horas pero no producía efecto benéfico sobre la mortalidad perinatal, prolongación del embarazo hasta el término y peso al nacer (33). Esos resultados fueron evaluados cuidadosamente y pudieran ser debidos a la baja frecuencia de administración de corticosteroides y al hecho de que el estudio fue realizado en un hospital terciario.

Aunque no existen beneficios verificados sobre la madre o el feto posterior a la terapia a largo plazo con cualquier medicamento betamimético, aún estas drogas son utilizadas por más de 48 horas. Una vez que esta práctica es utilizada, es difícil detenerla (9). El principal efecto de los tocolíticos es retrasar el parto por algunos días para producir o reforzar la maduración pulmonar fetal. La transferencia de las pacientes a centros especializados y el uso de corticosteroides ha demostrado que produce una reducción significativa en la mortalidad neonatal (8). En un estudio que comparó la ritodrina con la nifedipina, se encontró una disminución significativa en el número de recién nacidos de madres tratadas con nifedipina admitidos en la unidad de cuidados neonatales (68,4 % comparado

con 82,1 % en el grupo de ritodrina) (17).

Los efectos adversos de las pacientes en esta investigación fueron significativamente menores en el grupo de nifedipina comparado con el grupo de pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina. Esto coincide con resultados de estudios previos (12,16,21,23-25), aunque en algunos estudios los calzones y la cefalea son más comunes posterior al tratamiento con nifedipina (23,24). Los efectos adversos hemodinámicos deben ser evaluados en todas las pacientes que reciben nifedipina, debido a que se conoce el efecto de vasodilatador de los bloqueadores de los canales de calcio y su efecto inotrópico negativo sobre el miocardio. La mayoría de los estudios reportan una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica posterior a la administración oral de nifedipina (8,16,21,23,26). Sin embargo, estos cambios no son siempre estadísticamente significativos y son menores a los observados con el uso de drogas betamiméticas (16,21,23,34). Estas variaciones han sido consideradas como de poca importancia fisiológica (16).

En forma similar a los hallazgos de esta investigación, García-Velasco y col. (35) y previamente Papatsonis y col. (16), reportaron una elevación significativa en las concentraciones de glucosa sérica en pacientes tratadas con betamiméticos. En otro estudio, las concentraciones de glucosa aumentaron en forma significativa en ambos grupos de tratamiento, aunque los valores en el grupo de pacientes tratadas con ritodrina fueron estadísticamente superiores a las concentraciones observadas en el grupo de nifedipina (34). En esta investigación se observó un aumento de las concentraciones séricas de glucosa en el grupo de pacientes tratadas con clorhidrato de isoxuprina comparado tanto con las concentraciones antes del inicio del tratamiento como al compararlas con el grupo de pacientes tratadas con nifedipina.

Se concluye que la nifedipina es igual de efectiva que el clorhidrato de isoxuprina en la tocolisis de la amenaza de parto pretérmino, pero ésta produce menor cantidad de efectos adversos.

REFERENCIAS

- Hack M, Fanaroff A. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol.* 2000;5:89-106.
- Faneite P, Rivera C, Amato R, Faneite J, Urdaneta E, Rodríguez F. Prematurez: resultados perinatales. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:213-218.
- Klebanoff M, Shiono P, Berendes H, Rhoads G. Facts and artifacts about anemia and preterm delivery. *JAMA.* 1989;262:511-515.
- Schieve L, Handler A. Preterm delivery and perinatal death among black and white infants in a Chicago-area perinatal registry. *Obstet Gynecol.* 1996;88:356-363.
- Faneite P, Gómez R, Guninad M, Faneite J, Manzano M, Marti A, et al. Amenaza de parto prematuro e infección urinaria. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:1-5.
- Horta B, Victora C, Menezes A, Halpern R, Barros F. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11:140-151.
- Goldenberg R, Andrews W, Guerrant R, Newman M, Mercer B, Iams J, et al. The preterm prediction study: Cervical lactoferrin concentration, other markers of lower genital tract infection, and preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:631-635.
- Sayin N, Varol F, Balkanli-Kaplan P, Sayin M. Oral nifedipine maintenance therapy after acute intravenous tocolysis in preterm labor. *J Perinat Med.* 2004;32:220-224.
- Koks C, Brölmann H, de Kleine M, Manger P. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;77:171-176.
- Rozenberg P. Tocolysis, use of beta-sympatomimetics for threatening preterm delivery: A critical review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2001;30:221-230.
- Li X, Zhang Y, Shi Z. Ritodrine in the treatment of preterm labour: A meta-analysis. *Indian J Med Res.* 2005;121:120-127.
- Cararach V, Palacio M, Martínez S, Deulofeu P, Sánchez M, Cobo T, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;127:204-208.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz A, Gaudier F, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:484-490.
- Ulmsten U, Andersson K, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol.* 1980;229:1-5.
- Zhang X, Liu M. Clinical observations on the prevention and treatment of premature labor with nifedipine. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2002;33:288-290.
- Papatsonis D, van Geijn H, Bleker O, Adèr H, Dekker G. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;82:5-10.
- Papatsonis D, Van Geijn H, Adèr H, Lange F, Bleker O, Dekker G. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: A randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol.* 1997;90:230-234.

18. Fernández J, Silva P, Shor V. Acción tocolítica de la nifedipina un antagonista del calcio. *Ginecol Obstet Mex.* 1987;55:8-15.
19. Cifuentes R, León J, Trochez L. Estudio comparativo entre nifedipina-terbutalina en el trabajo de parto pretérmino. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1994;45:117-121.
20. Cruz J, Crus A, Meneses N. Inhibición del trabajo de parto prematuro con nifedipina. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1988;39:38-40.
21. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2001;97:840-847.
22. Oei S. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:137-145.
23. King J, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2:CD002255.
24. Anotayanonth S, Subhedar N, Garner P, Neilson J, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4:CD004352.
25. Macones G, Bader T, Asch D. Optimising maternal-fetal outcomes in preterm labour: A decision analysis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105:541-550.
26. Glock J, Morales W. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:960-964.
27. Combs C, McCune M, Clark R, Fishman A. Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1723-1728
28. Ingemarsson I. Tocolytic therapy and clinical experience. *Combination therapy. BJOG.* 2005;112:89-93.
29. Tan T, Devendra K, Tan L, Tan H. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A systematic review. *Singapore Med J.* 2006;47:361-366
30. Carstensen M, Bahnsen J, Sterzing E. Tocolysis with beta sympathomimetics alone or combined with the calcium antagonist verapamil? I. Effect of verapamil on maternal cardiovascular parameters and the course of pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1983;43:431-437.
31. Carstensen M, Bahnsen J, Sterzing E. Tocolysis with beta sympathomimetics alone or combined with the calcium antagonist verapamil? Influence of verapamil on the fetus. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1983;43:481-485.
32. Berkman N, Thorp J, Lohr K, Carey T, Hartmann K, Gavin N, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1648-1659.
33. Moutquin J, Sherman D, Cohen H, Mohide P, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1191-1199.
34. Closset E, Vaast P, Subtil D. Tocolysis with nifedipine: Its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006;34:82-83.
35. García-Velasco J, González-González A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;61:239-244.

Correspondencia a:
 Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.
 Teléfono: 0416-2605233.
 E-mail: sippenbauch@gmail.com

La Biblioteca "Dr. M. A. Sánchez Carvajal"

La biblioteca suscribe 23 títulos de revistas internacionales.

- BMJ. British Medical Journal.
- Contemporary OB/GYN & Special Issues.
- Fertility & Sterility.
- Ginecología y Obstetricia de México.
- Gynecologic Oncology.
- JAMA
- Journal of Reproductive Medicine.
- Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology.
- Journal of Perinatal Medicine.
- Journal of Reproductive Medicine
- Journal Ultrasound in Medicine
- Lancet.
- New England Journal of Medicine.
- Obstetrical and Gynecological Survey.
- Obstetrics and Gynecology.
- Placenta.
- Postgraduate Obstetrics and Gynecology.
- Seminars in Perinatology.
- Ultrasound in Obstetrics and gynecology.