

## Comité Provincial de Medicamentos Informe de Evaluación- 2011

### **Nifedipina comprimidos versus agonistas beta adrenérgicos endovenosos para el tratamiento de la amenaza de parto prematura**

|  |
|--|
| Identificación del fármaco y autores del Informe |
|--|

Fármaco: Nifedipina 10 mg comprimidos

Indicación clínica solicitada: Amenaza de parto prematuro

Autores:

Santiago Hasdeu-Marcela Fontana-Noemí Alemany

Comité Provincial de Medicamentos

Contacto: [hasdeusanti@gmail.com](mailto:hasdeusanti@gmail.com)

Declaración de conflictos de interés de los autores: Ninguna (Ver anexo)

Revisores:

Servicio de Obstetricia de Hospital Castro Rendón, Servicio de Toco-Ginecología de Hospital Centenario.

Fecha de Inicio del Informe: Marzo de 2011

Fecha de finalización del informe: Abril de 2011

Objetivo del Informe: Manejo farmacológico seguro y eficaz de la amenaza del parto prematuro en la Provincia de Neuquén.

Se define como amenaza de parto prematuro cuando se desencadena el inicio de un trabajo de parto en embarazos menores de 37 semanas de gestación cumplida. Sin embargo el mayor riesgo se encuentra en aquellos partos que ocurran antes de las 34 semanas de gestación, donde se presentan aumentos importantes en la morbilidad y mortalidad. Por este motivo la mayoría de los estudios analizan pacientes con embarazos de menos de 34 semanas. Los objetivos del tratamiento farmacológico de la amenaza de parto prematuro son dos: retrasar el parto al menos 48 hrs para poder alcanzar la maduración pulmonar con corticoides, y en caso de ser necesario, derivar a la embarazada hacia un centro de la complejidad adecuada para la atención del niño. En la provincia de Neuquén 8,4% de los nacimientos son prematuros (menores a 37 semanas de edad gestacional). Dentro de éstos 975 nacimientos prematuros por año, 122 presentan un peso al nacer menor a 1500 gramos, lo que los sitúa en el grupo de mayor riesgo de mortalidad y complicaciones. El medicamento utilizado en el subsector público de Neuquén es el agonista beta adrenérgico endovenoso Ritodrine.

Se realizó una evaluación de tecnología para responder a la siguiente pregunta de investigación: En mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro, la Nifedipina comprimidos de 10 mg es superior al Ritodrine ampollas, en términos de efectividad y seguridad para la madre y el niño? Distintos investigadores realizaron búsquedas bibliográficas independientes en diversas bases de datos. Se encontraron revisiones sistemáticas y meta-análisis de múltiples estudios randomizados y controlados comparando la Nifedipina con los agonistas beta adrenérgicos. También se hallaron guías de práctica clínica y recomendaciones de la OMS.

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis establecen que Nifedipina prolongaría el embarazo 3,8 días en promedio, lo que sería suficiente para lograr la maduración pulmonar y derivar a la paciente, en caso de ser necesario. Nifedipina es superior a Ritodrine, y sería necesario tratar a doce pacientes con Nifedipina en lugar de agonistas beta adrenérgicos para prevenir un parto pre término dentro de los siete días de tratamiento (IC 95%, 7–63). Nifedipina se asoció con un menor riesgo de parto antes de la semana 34 de gestación (48.4% vs 62.2%; RR, 0.77; IC 95% 0.66–0.91); Número necesario para obtener un beneficio (NNT) 7; IC 95% 5–24). Se observó también que con Nifedipina hubo un incremento significativo en la edad gestacional al momento del parto de 0.7 semanas; IC 95% 0.3–1.2), un mayor intervalo entre el ingreso al estudio y el momento del parto (5.8 días; IC95%, 1.4 –10.2), y un mayor peso de nacimiento (178.8 gramos; IC95% 84.1–273.6).

Nifedipina comparada con Ritodrine se asoció con un menor riesgo de eventos adversos maternos (19.5% vs 56.1%; RR, 0.31; IC 95% 0.18–0.54) y discontinuación del tratamiento por efectos adversos (0.6% vs 8.8%; RR, 0.14; IC 95% 0.06–0.31)

Las Guías de Sociedades Científicas reconocidas y la OMS recomiendan la Nifedipina como primera línea terapéutica en la amenaza de parto prematuro, desplazando al Ritodrine. Se interpreta que hay suficiente evidencia científica que sostiene que la Nifedipina comprimidos es superior al Ritodrine endovenoso en términos de efectividad y seguridad para la madre y el niño. Estas diferencias son estadísticamente significativas, clínicamente relevantes, y los resultados muestran coherencia entre las múltiples investigaciones realizadas en distintas poblaciones, por lo que el Comité Provincial de Medicamentos de Neuquén realiza la recomendación fuerte de incorporar a la Nifedipina comprimidos de 10 mg como medicamento de elección en la amenaza de parto prematuro, reemplazando al Ritodrine. No se recomienda el uso de Nifedipina en forma ambulatoria ni en tratamiento de mantenimiento, una vez completado el tratamiento en la fase aguda de la amenaza de parto prematuro.

## Solicitud, Contexto y Pregunta de investigación

**Definición:** En la literatura se define como amenaza de parto prematuro cuando se desencadena el inicio de un trabajo de parto en embarazos menores de 37 semanas de gestación cumplida. Sin embargo el mayor riesgo se encuentra en aquellos partos que ocurran antes de las 34 semanas de gestación, donde se presentan aumentos importantes en la morbilidad y mortalidad neonatal. Por este motivo la mayoría de los estudios analizan pacientes con embarazos de menos de 34 semanas.

Servicio que solicitó la incorporación de la indicación y contexto:

Iniciativa del Comité Provincial de Medicamentos (CPM) ante la discontinuidad transitoria en la provisión de Ritodrine ampollas. Ritodrine ampollas es el medicamento autorizado por el Formulario Terapéutico Provincial para el tratamiento de la Amenaza de Parto Prematuro (APP), y es el tratamiento que se utiliza en el subsector público de la provincia de Neuquén desde hace años. El CPM analizó las alternativas terapéuticas disponibles y se realizó un informe rápido recomendando la utilización de Nifedipina comprimidos. Pese a que la provisión de Ritodrine se normalizó posteriormente, la evidencia hallada en el informe rápido puso en duda cual era el mejor tratamiento disponible para la APP.

Pregunta de Investigación:

En mujeres embarazadas con amenaza de parto prematuro, la Nifedipina comprimidos de 10 mg es superior al Ritodrine ampollas, en terminos de efectividad y seguridad para la madre y el niño?

## Epidemiología del problema:

La amenaza de parto prematuro, definida como aquella que ocurre en gestaciones menores a las 37 semanas, es un problema de salud:

**- Prevalente:** La OMS estima que 9,6% de los partos son pretérmino

Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88:31-8.

En la Provincia de Neuquén, los datos estadísticos del año 2009 arrojan un resultado similar, con 8,4% de los nacimientos prematuros (menores a 37 semanas de edad gestacional). Dentro de éstos 975 nacimientos prematuros por año, 122 presentan un peso al nacer menor a 1500 gramos, lo que los sitúa en el grupo de mayor riesgo. Otros 398 niños nacieron con pesos de entre 1,5 y 2,499 kg, y 455 nacieron con pesos mayores a los 2,5 kg.

Estadísticas vitales. Subsecretaría de Salud de la Provincia de Neuquén TABLA F3

NACIDOS VIVOS POR PESO, EDAD GESTACIONAL SEGÚN LUGAR DE ATENCION.  
PROVINCIA DEL NEUQUEN - AÑO 2009. Disponible en  
[http://www.saludneuquen.gov.ar/images/archivo/Sala\\_de\\_situacin/Estadsticas\\_Vitales\\_2009/](http://www.saludneuquen.gov.ar/images/archivo/Sala_de_situacin/Estadsticas_Vitales_2009/)

**- Presenta una tendencia en aumento:** En algunos países se ha detectado una tendencia en aumento de los partos prematuros

Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. Pediatrics 2010;125:4-15. Raju TN. Epidemiology of late preterm (nearterm) births. Clin Perinatol 2006;33:751-63

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75-84.

**- De gran magnitud.** La APP tiene alta morbilidad y mortalidad. Se estima que es la principal causa de mortalidad perinatal, y una de las principales causas de mortalidad infantil. Como se mencionó más arriba, el peso al nacer es un factor pronóstico importante.

Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet 2008;371:261-9. Heron M, Sutton PD, Xu J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. Pediatrics 2010;125:4-15. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet 2008;371:75-84.

**- Responsable de altos costos en salud.** Las complicaciones clínicas que presentan estos pacientes, principalmente distress respiratorio del recién nacido, enterocolitis necrotizante, y hemorragias ventriculares, requieren entre otras cosas, internaciones prolongadas en la Terapia Intensiva, uso de ARM, cirugías, uso de antibióticos. Muchos de estos pacientes pueden quedar con secuelas graves que requieren cuidados especiales de por vida.

**- Es (al menos en parte) un problema vulnerable o disminuible** con el tratamiento farmacológico oportuno. Según la OMS “En lo que respecta al tratamiento del trabajo de parto prematuro, los médicos tienen dos inquietudes inmediatas: disponer del tiempo suficiente para administrar corticosteroides, con el fin de acelerar la maduración pulmonar fetal y brindar un traslado materno seguro y oportuno a un centro que cuente con una unidad de cuidados intensivos neonatales”.

Özmen . Tocolíticos para el trabajo de parto prematuro: Comentario de la BSR (última revisión: 27 de enero de 2006). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

#### Descripción del medicamento

La Nifedipina es un bloqueante cálcico dihidropiridínico con efectos relajantes sobre el músculo liso vascular y miometrial.

#### Mecanismo de acción

Actúan sobre los canales de calcio tipo L desde el exterior celular, provocando su inactividad. Si bien estos canales se encuentran distribuidos en el aparato cardiovascular, utero, musculo esquelético, neuronas y células secretoras, el efecto de Nifedipina es relevante solamente en los primeros dos.

**Efecto tocolítico:** Puesto que el Ca<sup>2+</sup> es responsable del acoplamiento excitación-contracción en todos los músculos del organismo y los antagonistas del calcio bloquean también los canales de tipo L y la entrada de calcio en el músculo liso uterino, pueden ser útiles para inhibir las contracciones musculares del mismo.

**Sobre el aparato cardiovascular:** Al provocar vasodilatación preferentemente en el lecho arterial (muscular, coronario, y en menor medida cerebral y esplácnico). A dosis usuales no afectan la frecuencia cardiaca o la conducción auriculo-ventricular. Sin embargo la vasodilatación, en ausencia de inhibición sobre el sistema de conducción, puede provocar taquicardia simpática refleja. Esta es más intensa cuanto más brusca sea la oscilación de la presión arterial, y en ocasiones puede ocasionar aumento del consumo de oxígeno miocárdico.

**Otros efectos:** La Nifedipina puede aumentar la secreción de renina, pero esto no se acompaña de aumento en la secreción de aldosterona. Puede provocar una ligera

natriuresis y diuresis en los primeros momentos del tratamiento, que no suele compensarse con retención de sodio, como ocurre con otros antihipertensivos. Se sospecha que esto es debido a un efecto sobre las células tubulares renales.

### **Farmacocinética**

Administración oral. **Está contraindicada la administración sublingual.** Esta es empírica y conlleva un gran riesgo para la paciente.

Presenta metabolismo hepático y tiene alta unión a proteínas plasmáticas y elevado volumen de distribución. El metabolito conjugado no es activo y es eliminado a nivel renal.

### **Efectos adversos:**

Cardiovasculares: Por su mecanismo de acción pueden provocar hipotensión, síncope, cefaleas, mareos, rubor facial, edema maleolar, taquicardia refleja.

Otros: Constipación, náuseas, epigastralgias, mialgias, calambres, hepatotoxicidad o insuficiencia renal. Estos últimos son poco frecuentes.

### **Contraindicaciones y Advertencias**

Su uso está contraindicado en encefalopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrofica obstructiva, y en la angina inestable de alto riesgo. Al igual que el resto de los tocolíticos, su uso se contraindica en pre-eclampsia severa, infección intrauterina, abrupcio placentae, dilatación cervical avanzada, malformaciones congénitas o cromosómicas letales, evidencia de compromiso fetal o insuficiencia placentaria.

No se recomienda en APP el uso de Nifedipina de acción prolongada.

Está contraindicado su uso por vía sublingual, ya que puede desencadenar o agravar hipotensión brusca, cuadros anginosos, ACV isquémico e infarto retiniano. Su uso en pacientes con antecedentes coronarios o infarto deberá ser consultado con el especialista en cardiología, dado que el aumento de la actividad simpática refleja puede provocar taquicardia con incremento en el gasto cardiaco y riesgo de isquemia. En pacientes con insuficiencia renal su uso debe ser monitoreado por el riesgo de hipotensión arterial.

Se contraindica el uso conjunto con sulfato de Magnesio.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2003 May. 9 p. (ACOG practice bulletin; no. 43).

## Usos aprobados por el Comité de Medicamentos

Forma farmacéutica comprimidos 20 mg retard:

- Tratamiento de la hipertensión arterial
- Tratamiento de la hipertensión pulmonar
- Tratamiento del fenómeno de Raynaud

## Proceso de Búsqueda y Evaluación

Proceso de elaboración: Búsqueda bibliográfica realizada en forma independiente por distintos investigadores. Se consultó Bibliografía en:

- Medline
- Lilacs
- Biblioteca Cochrane
- Tripdatabase

- Centre for Reviews and Dissemination University of York
- Dahceta
- National Institute for Health and Clinical Excellence
- Clinical Guidelines
- Otras fuentes facilitadas por los revisores externos

**Motores de búsqueda bibliográfica:**

**Palabras clave:** Bloqueantes de canales de calcio, Nifedipina, Nifedipino, morbilidad neonatal, embarazo, parto prematuro, parto pretermino, trabajo de parto prematuro, tocolisis, tocolíticos, contractilidad uterina, agonistas beta adrenérgicos, Ritodrine.

En inglés: “nifedipine”, “calcium channel blocker”, “calcium antagonist”, “tocolysis”, “preterm labor”, “premature,” y sus subencabezados relacionados.

En Medline se combinaron distintas estrategias de búsqueda por Clinical Queries y Mesh, limitando la búsqueda a estudios en humanos, estudios randomizados y controlados, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Luego se amplió el espectro buscando evaluaciones de tecnologías, Guías de Práctica Clínicas y otros diseños de estudios de investigación.

**Resultados de la búsqueda bibliográfica:**

|  | Pubmed-Medline | Lilacs | Cochrane |
|--|----------------|--------|----------|
| Trabajos randomizados y controlados:     | 39             | 8      | 38       |
| Revisiones sistemáticas y Meta-análisis: | 7              | 0      | 3        |

Otros

Estudios de cohortes, Evaluaciones de tecnología sanitaria, Guías de Práctica clínica

**Análisis de la información:**

Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis :

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011;204:134.e1-20.

Para evaluar la efectividad y seguridad de la Nifedipina en APP se realizó una revisión Sistemática y meta-análisis, que incluyó 26 estudios (total 2179 mujeres).

**Eficacia:** Nifedipina, comparada con los agonistas beta2 adrenérgicos, se asoció a una reducción significativa del riesgo de parto prematuro dentro de los siete días de iniciado el tratamiento y antes de las 34 semanas de gestación. Sería necesario tratar a doce mujeres (NNT) con amenaza de parto prematuro con Nifedipina en lugar de agonistas beta adrenérgicos para prevenir un parto pretérmino dentro de los siete días de tratamiento (IC 95%,7–63).

Nifedipina se asoció con un menor riesgo de parto antes de la semana 34 de gestación (48.4% vs 62.2%; RR, 0.77; IC 95% 0.66–0.91); Número necesario para obtener un

beneficio (NNT) 7; IC 95% 5–24). Se observó también que con Nifedipina hubo un incremento significativo en la edad gestacional al momento del parto de 0.7 semanas; IC 95% 0.3–1.2); U mayor intervalo entre el ingreso al estudio y el momento del parto (5.8 días; IC95%, 1.4 –10.2), y el peso de nacimiento (178.8 gramos; IC95% 84.1–273.6). No hubo diferencias significativas entre Nifedipina y sulfato de magnesio en cuanto a eficacia tocolítica.

Efectos adversos: La Nifedipina se asoció con menos eventos adversos maternos que los agonistas beta 2 adrenérgicos y que el sulfato de magnesio. Nifedipina comparada con Ritodrine se asoció con un menor riesgo de eventos adversos maternos (19.5% vs 56.1%; RR, 0.31; IC 95% 0.18–0.54); NNT para obtener un beneficio 3; IC 95%, 2–5), y discontinuación del tratamiento por efectos adversos (0.6% vs 8.8%; RR, 0.14; IC 95% 0.06–0.31); Número necesario a tratar (NNT) para obtener un beneficio 13; IC 95% 12–21).

No se encontraron diferencias en el riesgo de parto dentro de las 48 hrs de iniciado el tratamiento o antes de la semana 37 de gestación.

Nifedipina también se asoció con menor riesgo de distress respiratorio del neonato, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, ictericia neonatal, y admisión a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal comparada con Ritodrine.

El mantenimiento de la tocólisis con nifedipina fue inefectivo para prolongar la gestación o mejorar los puntos finales neonatales al comparar con placebo o con no tratar.

Como conclusión Nifedipina es superior a los agonistas beta 2 adrenérgicos y al Sulfato de Magnesio como tratamiento tocolítico en mujeres con APP.

Cochrane: Bloqueantes cálcicos en tratamiento tocolítico agudo:

King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003;1:CD002255.

La revisión y Meta-análisis de Cochrane no está tan actualizada como la Conde Agudelo et al, pero tiene el sello de la rigurosidad metodológica que caracteriza a Cochrane. Incluyó 12 estudios randomizados y controlados (de los cuales 10 utilizaban la Nifedipina) incluyendo 1029 patients. La revisión concluyó que los bloqueantes cálcicos (principalmente Nifedipina) reducen el riesgo de APP dentro de los siete días de iniciado el tratamiento antes de la semana 34 de gestación, con mejoría en algunos puntos finales neonatales de importancia (como distress respiratorio del neonato, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante e ictericia neonatal), al compararlo con otros tocolíticos (principalmente agonistas beta 2 adrenérgicos).

Revisión de Cochrane para evaluar el tratamiento de mantenimiento con Bloqueantes cálcicos en la APP:

Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3:CD004071.

Esta revisión encontró que el uso de Nifedipina no reduce el riesgo de parto prematuro antes de las 37 semanas de gestación, y tampoco mejora puntos finales clínicamente importantes en el neonato. Una debilidad de ésta revisión es que incluyó solo un estudio con 74 mujeres, por lo que puede haberle faltado poder para detectar diferencias.

### Otras revisiones sistemáticas:

Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:840-7.  
King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:192-8.

Además se encontraron revisiones sistemáticas y meta-análisis sobre agonistas beta 2 adrenérgicos

Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD003927

### Revisión sistemática centrada en la seguridad de la Nifedipina:

Khan K, Zamora J, Lamont RF, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1030-8

### **Estudios randomizados y controlados que comparan Nifedipina (u otro bloqueante cálcico) con Ritodrine (u otro agonsita beta 2 adrenérgico):**

Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:933-7.

Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Schutz 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.

Janky E, Leng JJ, Cormier PH, Salamon R, Meynard J. A randomized study of the treatment of threatened premature labor. Nifedipine versus ritodrine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1990;19:478-82.

Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N, Tejani N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991;8:365-9.

Kupfermanc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1090-4.

Papatsonis DN, Van Geijn HP, Adèr HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-4.

Koks CA, Brölmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:171-6.

García-Velasco JA, González González A. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:239-44.

Ganla KM, Shroff SA, Desail S, Bhide AG. a prospective comparison of nifedipine and isoxsuprine for tocolysis. *Bombay Hosp J* 1999;41:259-62.

Al-Qattan F, Omu AE, Labeeb N. A prospective randomized study comparing nifedipine versus ritodrine for the suppression of preterm labour. *Med Principles Pract* 2000;9: 164-73.

Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoravut S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76:311-3.

Rayamajhi R, Pratap K. A comparative study between nifedipine and isoxsuprine in the suppression of preterm labour. *Kathmandu Univ Med J* 2003;1:85-90.

Cararach V, Palacio M, Martínez S, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:204-8.

Laohapojanart N, Soorapan S, Wacharaprechanont T, Ratanajamit C. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thai* 2007;90:2461-9.

Mawaldi L, Duminy P, Tamim H. Terbutaline versus nifedipine for prolongation of pregnancy in patients with preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100:65-8.

Van De Water M, Kessel ET, De Kleine MJ, Oei SG. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:340-5.

## Reportes sobre efectos adversos de Nifedipina:

- Oei SG, Oei SK, Brölmann HA. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 1999;340:154.
- Verhaert D, Van Acker R. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol* 2004;59:331-9.
- van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *BJOG* 2005;112(Suppl 1):79-83.
- Hodges R, Barkehall-Thomas A, Tippett C. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. *BJOG* 2004;111:380-1.
- van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005;112:509-10.
- Parasuraman R, Gandhi MM, Liversedge NH. Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG* 2006;113:844-5.
- de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.

## **Guías de Práctica Clínica:**

La GPC de los Británicos recomienda como “grado A” en el tratamiento tocolítico de elección los medicamentos Nifedipina o Atosiban. Y sugiere que éstos reemplacen al Ritodrine, basándose en que tienen menos efectos adversos y efectividad comparable. (TOCOLYTIC DRUGS FOR WOMEN IN PRETERM LABOUR. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Miss LMM Duley FRCOG, Oxford. Clinical Guideline No. 1(B) October 2002.).

Tanto la GPC de los Británicos como la de los norteamericanos (ACOG) recomiendan como “grado A” que no se realice tratamiento de mantenimiento ambulatorio de la APP. Tampoco se recomienda repetir el tratamiento tocolítico para mejorar los resultados neonatales. El tratamiento tocolítico puede aumentar en 2 a 7 días el tiempo in utero, con lo que se podría lograr la maduración fetal pulmonar con corticoides, y/o facilitar el traslado de la madre con su bebe in útero.

## **Recomendación de la OMS:**

Teniendo en cuenta estas mismas fuentes bibliográficas (revisiones sistemáticas de Cochrane), la OMS menciona lo siguiente: “Los bloqueantes del canal de calcio pueden prolongar el embarazo en promedio 3.83 días (IC 95%: 3.04 a 10.70). Este retraso podría proporcionar el tiempo suficiente para administrar corticosteroides y trasladar a la madre a un hospital de referencia de nivel terciario. Según la evidencia presentada en las dos revisiones, los bloqueantes del canal de calcio deberían reemplazar a los agentes betamiméticos como agentes tocolíticos de primera línea. Sin embargo, los agentes betamiméticos son los únicos agentes autorizados para tocólisis en el parto prematuro en muchos países. Dado que los bloqueantes del canal de calcio son un grupo establecido de fármacos indicados y autorizados para el tratamiento de la hipertensión, debería existir la posibilidad de registrarlos también como agentes tocolíticos. La nifedipina ha sido incluida recientemente como un antiocitócico en la Lista de Fármacos Esenciales de la OMS (WHO Essential Medicines List)”

Özmen . Tocolíticos para el trabajo de parto prematuro: Comentario de la BSR (última revisión: 27 de enero de 2006). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Dosis y duración del tratamiento según distintos estudios(\*):

| Autor              | Dosis de carga  | Dosis de Mantenimiento  | Duración del tto   |
|--------------------|---|---|--------------------|
| Van De Water 2008  | 20 mg vo +/- 20 mg en 30 min                                | 90-120 mg vo/día por 48 hrs<br>Luego 90 vo/día                                    | 7 días             |
| Al-Qattan 2000     | 30 mg vo +/- 20 mg en 2 hrs                                 | 20 mg vo c/6 hrs  | hasta semana 34    |
| Kupferminc 1993    | 30 mg vo +/- 20 mg en 90 min                                | 20 mg vo c/8 hrs  | hasta semana 34-35 |
| Bracero 1991       | 30 mg vo  | 20 mg vo c/6 hrs por 24 hrs<br>20 mg vo c/8 hrs por 24 hrs<br>20 mg vo c/8-12 hrs | Sin datos          |
| Read 1986          | 30 mg vo  | 20 mg vo c/8 hrs  | 3 días             |
| Taherian 2007      | 10 mg vo c/20 min (maximo 40 mg en la primer hora)          | 10-20 mg vo c/6 hrs   | Sin datos          |
| Laohapojanart 2007 | 10 mg vo +/-10 mg c/ 4 hrs (maximo 40 mg en la primer hora) | 20 mg vo c/4 hrs  | 3 días             |

(\* No se incluyen estudios que utilizaron Nifedipina por vía sublingual.

Costos

|                              | Costo por unidad(*) | Costo promedio por tratamiento de 48 hrs (x) |
|------------------------------|---------------------|--|
| Ritodrine ampollas           | \$ 24.50            | \$98   |
| Nifedipina 10 mg comprimidos | \$0,633             | \$9,495                                      |

(\* El costo por unidad de Ritodrine ampollas fue obtenido de la licitación de principios del año 2011, mientras que el costo de Nifedipina comprimidos 10 mg fue obtenido de Kairos on line. Dado que éste último refleja el precio de venta al público, es esperable que en licitación se reduzca aún más el costo unitario de Nifedipina que el reflejado en la tabla superior.

(x) El costo promedio sólo tiene en cuenta el número de ampollas o comprimidos utilizados en un tratamiento estándar de 48 hrs. No se incluye en el análisis el material descartable necesario para la administración del Ritodrine ampollas (catéter sobre aguja, guía de suero, sachets de soluciones parenterales, jeringas, agujas, guantes descartables, gasa estéril, solución de iodopovidona utilizada), así como tampoco el tiempo de enfermería necesario para la colocación y cuidados de vía endovenosa.

Como promedio se calcularon tratamientos por dos días, lo que implicó 150 mg de Nifedipina (15 comprimidos de 10 mg, siguiendo el esquema de Read 1986) y cuatro ampollas de Ritodrine (siguiendo el esquema actualmente utilizado en el servicio de Ginecología del H. Centenario).

## **Conclusiones:**

### **Recomendación del Comité Provincial de Medicamentos:**

En base a abundante evidencia disponible de alta calidad (proveniente de estudios randomizados y controlados y de revisiones sistemáticas con meta-análisis de buena calidad metodológica) se recomienda fuertemente la incorporación de la indicación de Nifedipina comprimidos de 10 mg como tratamiento de primera línea en el tratamiento de la Amenaza de parto prematuro. En base a los mismos fuentes consultadas se recomienda fuertemente dejar de utilizar los agonistas beta 2 adrenérgicos como tratamiento de primera línea para la APP, basándonos para esta recomendación en aspectos de efectividad y de seguridad para la madre y el neonato.

### **Nivel de la evidencia científica disponible: Clase A (Alta Calidad)**

**Grado de Recomendación: Recomendación fuerte a favor de reemplazar los betamiméticos (Ritodrine) por la Nifedipina comprimidos de 10 mg en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro en pacientes hospitalizadas.**

Ver anexo para la interpretación de la calidad de evidencia y la fuerza de la recomendación.

Sistema GRADE de Niveles de evidencia y grados de recomendación. BMJ 3 may 2008 Vol 336; 995-8

## **Proceso de implementación de la incorporación en la Provincia:**

Siendo la APP un problema de salud prevalente que hace muchos años es tratado en el subsector público de Neuquén con agonistas beta 2 adrenérgicos endovenosos, se prevé que la modificación en la conducta terapéutica pueda traer algunas dificultades y resistencias.

Como sugerencias para facilitar el proceso de incorporación se sugiere:

- Elaborar encuestas a médicos generales y obstetras para conocer sus conocimientos sobre la APP, la medicación que indican habitualmente, identificar resistencias al cambio.
- Elaboración de Guías de Práctica Clínica por parte del servicio de referencia de Obstetricia del Hospital Provincial Neuquén, y/o por la Asociación de Medicina Rural de Neuquén y/o por los Programas Provinciales de Salud Sexual y Reproductiva o de Maternidad e Infancia.
- Charlas y talleres dirigidos a Médicos Generales y Obstetras de la provincia brindando información actualizada sobre el tratamiento de la APP
- Difusión de este informe de evaluación a través de la página web y en formato escrito, a través de las zonas sanitarias y centros de atención.
- Disminución gradual y progresiva del volumen de compra de Ritodrine ampollas, acompañada de un aumento progresivo en el volumen de compra de Nifedipina comprimidos.

### Nivel de la Evidencia Científica Disponible:

- Alta calidad A
- Moderada calidad B
- Baja calidad C
- Muy baja calidad D

#### Definiciones:

- **Alta calidad:** Es poco probable que futuras investigaciones modifiquen nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Moderada calidad:** Es probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Baja calidad:** Es muy probable que futuras investigaciones modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto.
- **Muy baja calidad:** Cualquier estimación de efecto es incierta.

### Grados de Recomendación:

- **Recomendación fuerte para utilizar una intervención** 1
- **Recomendación débil para utilizar una intervención** 2
- **Recomendación débil para no utilizar una intervención** 2
- **Recomendación fuerte para no utilizar una intervención** 1

#### Definiciones e implicancias de una recomendación fuerte:

- Para los pacientes:
  - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, y sólo una pequeña proporción de los pacientes no.
- Para los médicos:
  - La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado.
- Para las autoridades sanitarias:
  - La recomendación puede adoptarse como política en la mayoría de las situaciones.

#### Definiciones e implicancias de una recomendación débil:

- Para los pacientes:
  - La mayoría de los pacientes en su situación desearían que se lleve adelante el curso de acción recomendado, pero muchos pacientes no.
- Para los médicos:
  - Debe reconocerse que las distintas opciones no son igualmente adecuadas para todos los pacientes. Deben ayudar a sus pacientes a elegir una opción adecuada a sus valores y preferencias.
- Para las autoridades sanitarias:
  - La decisión de cobertura requiere un importante debate, y que se involucren los distintos interesados.

Anexo. Declaración de conflictos de interés de los autores del informe de evaluación.