



Departamento de Farmacología y Terapéutica  
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

## **Nifedipina de liberación estándar como medicamento de primera elección en las "Recomendaciones para el uso racional de uteroinhibidores en la práctica clínica".**

**Dra. Stephanie Viroga, Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas.**

En el año 2011 se elaboraron las guías "Recomendaciones para el uso racional de uteroinhibidores en la práctica clínica" en las que participaron los Servicios de Ginecología y el Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, y que fue publicada en el año 2012 en Archivos de Ginecología y Obstetricia (1).

Los esfuerzos en prevenir la prematuridad no constituyen un objetivo en sí mismo, ya que lo que complica la prematuridad son las patologías que acompañan a ésta y que provocan la morbilidad y mortalidad neonatal (síndrome de distress respiratorio, principal causa de muerte y de enfermedad pulmonar crónica y presente en 40% – 50% de los niños nacidos antes de las 32 semanas de gestación; hemorragia intraventricular, causa importante de parálisis cerebral y retraso mental y enterocolitis necrotizante) (2) El análisis de los datos del Sistema Informático Perinatal (SIP) —base de datos perinatal latinoamericana— de Uruguay muestra que la frecuencia del síndrome de distrés respiratorio en recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional es cercana a 30% y el riesgo de daño neurológico es 4 a 10 veces mayor en los recién nacidos antes de las 35 semanas que en aquellos nacidos con 35 o más semanas de edad gestacional. Como consecuencia de esta morbilidad más alta, el tiempo medio de hospitalización de los neonatos nacidos antes de las 35 semanas es de 10 días (3).

En nuestro país se utilizaba como principal medicamento para esta indicación fenoterol, que fue discontinuado comercialmente en el año 2011. A esto se sumó la incorporación al mercado de un nuevo medicamento uteroinhibidor llamado atosiban, más caro y con evidencia de eficacia limitada como se comenta más adelante.

En este contexto se realizó una actualización de la evidencia sobre el

manejo farmacológico de la uteroinhibición, que demostró la posibilidad de utilizar nifedipina como uteroinhibidor de primera línea. Este calcio antagonista tiene demostrado su evidencia como uteroinhibidor con ensayos clínicos desde la década del 90. En el año 2011 se publica el primer metanálisis que compara nifedipina con otros tocolíticos y demuestra diferencias estadísticamente significativas de eficacia comparado con los agonistas beta adrenérgicos para disminuir el riesgo de parto en 7 días (RR de 0,82 (IC 95% 0,70–0,97)) y disminución del riesgo de nacimiento antes de las 34 semanas (RR de 0,77 (IC 95% 0,66–0,91)) (4). Se agrega además que mejora los resultados neonatales, ya que en uno de los ensayos clínicos incluidos que compara nifedipina con beta adrenérgicos, reduce el riesgo de distrés respiratorio (RR 0,63 (IC 95% 0,46–0,86)). Estudios publicados posteriormente continúan confirmando estos hallazgos. Nifedipina es considerado por la OMS como medicamento esencial dentro del Listado de Medicamentos Esenciales para la Maternidad (5).

Frente a la evidencia disponible y la situación de uso de uteroinhibidores en nuestro país surgió la necesidad de optimizar el manejo terapéutico de la uteroinhibición y promover el uso racional de los medicamentos disponibles en nuestro medio. Las principales recomendaciones de este análisis se recogieron en la guía antedicha, de las cuales se destacan:

La uteroinhibición está indicada en paciente con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino (APP) con necesidad de realizar inducción de la maduración pulmonar (antes de 35 semanas) y/o necesidad de derivar a centro de referencia de tercer nivel con CTI neonatal. Una vez en centro de tercer nivel y con maduración pulmonar su uso NO es recomendable. (Recomendación A)

Existe evidencia de alta calidad para recomendar el uso de nifedipina e indometacina. En embarazos menores de 32 semanas de edad gestacional se recomienda utilizar nifedipina o indometacina. (Recomendación A)

En embarazos mayores de 32 semanas de edad gestacional se recomienda el uso de nifedipina. (Recomendación A)

Existe evidencia limitada para recomendar el uso de atosiban como tocolítico de primera elección. Según la evidencia disponible, atosiban no demostró superioridad con respecto a otros tocolíticos ni al placebo, no hay ECC de no inferioridad, la comparación con nifedipina es en base a datos indirectos. (Recomendación A) Se recomienda restringir el uso de atosiban para aquellos embarazos mayores de 32 semanas de edad gestacional con contraindicación para el uso de nifedipina y para embarazos menores de 32 semanas con contraindicación para el uso de nifedipina e indometacina. Esta restricción se basa en los datos de eficacia disponibles, su alto costo y el menor tiempo de

uso (ausencia de datos de farmacovigilancia) (Recomendación del grupo de trabajo de la Guía)

Existe evidencia de alta calidad que no demuestra mayor eficacia de los agonistas beta adrenérgicos comparados con los demás uteroinhibidores. Dado que los agonistas beta adrenérgicos no han demostrado ser más eficaces y presentan un inadecuado perfil de seguridad no se recomienda su uso como uteroinhibidores (Recomendación A). En caso de no disponer en el centro asistencial de las tras alternativas farmacológicas previamente descritas, y tener disponibilidad de betamiméticos (por ejemplo fenoterol) utilizar estos medicamentos solo con el fin de realizar el traslado o comenzar la terapia de inducción de la maduración pulmonar fetal (Recomendación del grupo de trabajo de la Guía)

La esquema de dosificación recomendado en la guía el siguiente:

Dosis de nifedipina

10 a 20 mg dosis inicial
10 mg cada 15 min según actividad contráctil (dosis máxima de 40 mg en la primera hora)
20 mg cada 6 u 8 horas por 48 horas
Recordar SUSPENDER si PA < 90/50 mmHg

Una vez que la guía fue difundida, una de las principales limitaciones para la aplicación de estas recomendaciones fue la interrupción de la comercialización en nuestro país de esta presentación de nifedipina a partir del año 2013. Este hecho constituyó un gran problema en la pretendida optimización del manejo de esta situación obstétrica.

En el último trimestre de 2014 y luego de intensas tratativas entre el Departamento de Farmacología y Terapéutica, el Ministerio de Salud Pública y la industria farmacéutica, se reintrodujo en el mercado una marca comercial de nifedipina de liberación estándar, que llegó al país por la vía del uso compasivo que tiene previsto el Ministerio de Salud Pública (dado que es una indicación que no figura en el prospecto de este fármaco)

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica parecía oportuno recordar sobre la existencia de la guía, la posibilidad de volver a utilizar nifedipina de liberación estándar como está recomendada en la misma y la necesidad de que todos los clínicos, en este caso los ginecólogos, basen sus prácticas clínicas en la mejor evidencia disponible y de manera racional.

## Bibliografía

1. Clínica Ginecotocológica A Prof. Dr. Leonel Briozzo. Clínica Ginecotocológica B Prof. Dr. Washington Lauría. Clínica Ginecotocológica C Prof. Dr. Justo Alonso. Departamento de Farmacología y Terapéutica Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Recomendaciones para el uso racional de los uteroinhibidores en la práctica clínica. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2012: Volumen 50, número 2: 103–117

2. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability afer extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med 2000 Aug 10;343(6):378–84

3. Matjasevich A, Barros FC, Forteza CA, Díaz–Rossello JL. [Health care of very low birth weight infants in Montevideo, Uruguay: a comparison between public and private sectors]. J Pediatr (Rio J) 2001 Jul;77(4):313–20

4. Conde–Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematc review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2011 Feb;204(2):134–20.

5. OMS. Priority medicines for mothers and children 2011.<http://www.who.int/medicines/publications/A4prioritymedicines.pdf>