

128 Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino

Sr. Director:

En el pasado número de enero de 2008, De la Fuente y De la Fuente¹ publicaron los resultados de una encuesta sobre el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino (APP) en los hospitales españoles. En los 41 centros que respondieron al cuestionario, el fármaco más empleado como agente tocolítico de primera línea es el atosibán (73,7%), mientras que el nifedipino es empleado sólo en 2 (4,9%) hospitales. Los autores exponen que el nifedipino es un buen agente tocolítico, con menos efectos secundarios que ritodrina, barato y de fácil administración, que tiene el inconveniente de que se han descrito casos puntuales de efectos secundarios graves y de que la tocólisis no es una indicación aprobada en su ficha técnica. Este hecho puede explicar el escaso uso de este fármaco en los hospitales que participaron.

En nuestro hospital, el tocolítico de primera elección es el nifedipino. Su incorporación en el protocolo de tratamiento de APP, aprobado por la comisión de farmacia y terapéutica del centro, se realizó en el año 2003² y se actualizó en 2006³, después de evaluar los diferentes fármacos disponibles y aplicar los criterios básicos para posicionar un fármaco en una guía o protocolo terapéutico: eficacia, seguridad, conveniencia y coste. En los 4 criterios mencionados, la valoración del nifedipino es positiva con respecto a otros tocolíticos. Desde el punto de vista de la eficacia, el nifedipino es el único tocolítico que ha demostrado efectos beneficiosos neonatales, presenta un buen perfil de seguridad, tiene la facilidad de su administración por vía oral y su coste es inferior a otras alternativas⁴⁻¹².

Se han publicado 2 metaanálisis de gran interés en la Biblioteca Cochrane. En el primero de ellos¹³ se valoran casi 1.700 gestaciones obtenidas de 6 ensayos clínicos: dos que comparan el atosibán con placebo y cuatro que comparan el atosibán con otros tocolíticos. En esta revisión se concluye que el atosibán causó menos efectos adversos que los

betamiméticos, pero no logró demostrar la superioridad sobre éstos o sobre el placebo en cuanto a la eficacia tocolítica, y tampoco en los resultados neonatales. El segundo metaanálisis⁴ concluye que se prefieren los bloqueadores de los canales de calcio a otros agentes, debido a que se asocian a menos efectos secundarios maternos que los betamiméticos y presentan un mejor resultado neonatal. Aunque las evidencias aportadas por estos estudios se han discutido^{14,15}, otros expertos han puesto de manifiesto su alta calidad metodológica¹⁶. Las revisiones más recientes^{11,17,18}, como por ejemplo la de UpToDate¹¹, recomiendan el nifedipino como primera línea de tratamiento en cualquier edad gestacional y el atosibán sólo en segunda línea, en embarazos de 32 a 34 semanas. Otras revisiones recomiendan el uso de nifedipino o atosibán, sin decantarse por ninguno de los dos¹⁹⁻²¹, dada la ausencia de ensayos clínicos comparativos directos de calidad adecuada.

Hemos revisado las publicaciones sobre reacciones adversas al nifedipino empleado en APP y se han descrito casos de edema agudo de pulmón²²⁻²⁵, infarto agudo de miocardio^{26,27}, hipoxia²⁸, hipotensión²⁹, fibrilación auricular³⁰ y disnea^{17,25}. Estudiados las características de las pacientes y el tratamiento recibido, en todos los casos se había obviado alguna de las precauciones de uso de nifedipino, que se describen en las publicaciones y que recoge nuestro protocolo de APP^{2,3}: criterios estrictos de indicación de la tocólisis, administración por vía oral, no sublingual, respetar la dosis y la posología recomendadas, vigilancia de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, registro cardiotocográfico 1 h después de la primera dosis de nifedipino y mantener o repetir, según la evolución de la dinámica uterina y siempre a las 24 h. No se deben asociar otros fármacos vasoactivos, especialmente ritodrina o sulfato de magnesio, ni tampoco atosibán. No debe prescribirse en caso de cardiopatía (incluso estable), situaciones de alto gasto (hipertiroidismo), hipertensión arterial, presión arterial sistólica ≤ 90

mmHg y en infección intrauterina. Debe usarse con precaución en embarazos múltiples (la mayoría de las complicaciones graves asociadas al uso de nifedipino se han producido en gestaciones múltiples), valorando la relación entre el beneficio fetal y el riesgo materno. En caso de falta de respuesta a un agente tocolítico, no se administrará un segundo tocolítico ni se asociarán entre ellos.

Siguiendo las precauciones mencionadas, el uso de nifedipino puede considerarse seguro. En este sentido, nuestra experiencia³¹ nos muestra que en una serie de 56 gestantes tratadas con nifedipino por APP se observaron 3 casos de efectos adversos maternos (hipotensión leve) que no necesitaron ningún tratamiento. No se observó ninguna muerte materna ni fetal. Fallecieron 9 nacidos vivos, pero en ninguno de los casos se consideró al nifedipino relacionado con el desenlace.

El laboratorio fabricante del nifedipino no tiene intención de gestionar su autorización en APP debido a la falta de interés comercial¹. En nuestro país, la regulación de los usos de medicamentos en indicaciones no incluidas en ficha técnica viene contemplada en la Ley 29/2006 de 26 de julio, de «Garantías y uso racional de los medicamentos y

productos sanitarios»³², siguiendo los criterios de la Agencia Europea de Medicamentos³³. De acuerdo con estas orientaciones, algunos servicios de salud autonómicos han publicado normativas³⁴ y protocolos³⁵ para el uso de medicamentos en indicaciones no formalmente aprobadas, cuando hay evidencias científicas suficientes para avalar su uso. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria elaboró unas recomendaciones para su regulación³⁶ y está prevista la publicación de un Real Decreto al respecto que, sin duda, ayudará a un uso más apropiado de una realidad reconocida en diferentes países³⁷. Esta regulación pasa por la redacción de guías y protocolos clínicos³⁸, elaborados según los criterios de evidencia científica y de eficiencia, y con el soporte de las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales.

**Francesc Puigventós^a, Lourdes González^b
y María José Gibert^c**

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Islas Baleares. España.

^cServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Comarcal d'Inca. Inca (Mallorca). Islas Baleares. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Fuente P, De la Fuente L. Encuesta SEGO. Tratamiento de la amenaza de parto pretérmino en los hospitales españoles. *Prog Obst Ginecol.* 2008;51:28-37.
2. Gonzalez L, Goegue R, Usandizaga M, Puigventós F. Protocolo de tratamiento de amenaza de parto prematuro, 2003. Portal Farmacoterapia Hospital Universitario Son Dureta. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO.doc> [consultada:10/04/2008]
3. González L, Goegue R, Usandizaga M, Puigventós F. Protocolo de tratamiento de amenaza de parto prematuro. Actualización 2006. Portal Farmacoterapia Hospital Universitario Son Dureta. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTNifedipinoAnexoEne2006.doc> [consultada:10/04/2008]
4. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro (revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2008, N.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
5. Tsatasaris V, Papatsoniss D, Goffinet F, Dehkoker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists; a meta-analysis. *2001 Obstet Gynecol.* 2001;97:840-7.
6. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG.* 2003;110:1045-9.
7. Pryde PG, Janeczek S, Mittendorf R. Risk-benefit effects of tocolytic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3:639-54.
8. King JF. Tocolysis and preterm labour. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2004;16:459-63.
9. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG.* 2005;112 Suppl 1:74-8.
10. Hayes E, L, Freehill N, Pizzi LT, Baxter J. Nifedipine is the most cost effective tocolytic. SMFM abstracts. *Am J Obstet Gynecol.* 2006
11. Simhan HN, Caritis SN. Inhibition of acute preterm labour. En: Barss VA, editor. *UpToDate*, enero 2008. [Accedido 10 Abril 2008.] Disponible en: <http://www.uptodateonline.com/>

130

12. Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samson JF, Van Geijn HP, Bleker OP, et al. Long term follow of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG*. 2006;113:324-31.
13. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Antagonistas de receptores de oxitocina para la inhibición del trabajo de parto prematuro (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus 2008, N.º 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
14. Lamont RF. A quality assesment tool to evaluate tocolytic studies. *BJOG*. 2006;113 Suppl 3:96-9.
15. Van Geijn HP, Joris E, Lenglet JE, Annemieke C, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects *BJOG*. 2005;112 Suppl 1:79-83.
16. Neilson JP. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Obstet Gynecol*. 2007;110:180-1.
17. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Eng J Med*. 2007;357:477-87.
18. Giles W, Bisits A. The present and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:857-68.
19. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RI. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbility and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:164-75.
20. Groom KM. Preterm labour. Pharmacological prevention of prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:843-56.
21. Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Singapore Med J*. 2006;47:361-6.
22. Nassar AH, Ghazeeri G, Usta IM. Nifedipine-associated pulmonary complications in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;97:148-9.
23. Abbas OM, Nassar AH, Kanj NA, Usta IM. Acute pulmonary edema during tocolytic therapy with nifedipine . *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:e3-4.
24. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:687-704.
25. Oei SG. 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;126:137-45.
26. Verhaert D, Van Acker R. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol*. 2004;59:331-9.
27. Oei SG, Oei SK, Brodmann HA. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labour. *N Engl J Med*. 1999;340:154.
28. Hodges R, Barkehall-Thomas A, Tippett C. Maternal hypoxia associated with nifedipine for threatened preterm labour. *BJOG*. 2004;111:380-1.
29. Van Veen AJ, Pelinck MJ, Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG*. 2005;112:509-10.
30. Parasuraman R, Ghandi MM, Liversedge NH. Nifedipine tocolysis associated atrial fibrillation responds to DC cardioversion. *BJOG*. 2006;113:844-5.
31. Ramis M, Febles M, Le-Senne C, Tejedor A, Usandizaga M. Resultados de la experiencia de uso de nifedipino en el Hospital Son Dureta. Comunicación a Congreso SEGO, junio 2005. [Accedido 10 Abril 2008.] En: Informe: nifedipino para el tratamiento tocolítico en amenaza de parto prematuro como indicación no recogida en ficha técnica. 2005;32-41. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALNIFEDIPINODossierCompletoMayo2005.doc>
32. Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado de 27 de julio de 2006, N.º 178.
33. Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, DOCE de 30 de abril, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Artículo 83.2 [Accedido 10 Abril de 2008.] Disponible en: <http://www.ub.es/legmh/disposici/reg726.htm>
34. Servicio Andaluz de Salud. Armonización de criterios de utilización de medicamentos en los centros del Servicio Andaluz de Salud. Resolución sc 0089/08 de 21 de febrero de 2008. Rsc 0089/08 (21-02).
35. Martínez C, Aguaron A, Giménez A, Ortiz L. Protocolos de medicamentos fuera de indicación. Misoprostol en obstetricia y ginecología. [Accedido 10 Abril de 2008.] Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid. 2007;1:1-7. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1181264580324&ssbinary=true>
36. Ferrandiz J, Duran E, Gomis R, Pla R. Propuesta de la SEFH a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso compasivo de medicamentos y en indicaciones no contempladas en ficha técnica. Enero 2006. [Accedido 12 Abril de 2008.] Disponible en: <http://www.sefh.es/boletin/01noticiaversefhp?Num=2049>
37. Stafford RS. Regulating off-label drug use —rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358:1426-9.
38. Ansari N, Sirio C, Smitherman T, Fedutes-Henderson B, Skledar S, Weber RJ, et al. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. *Am J Med Qual*. 2006;21:255-61.