



# PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

[www.elsevier.es/pog](http://www.elsevier.es/pog)



ORIGINAL

## Estudio observacional de la efectividad y seguridad de nifedipino en la amenaza de parto prematuro



Francesc Puigventós Latorre <sup>a,\*</sup>, Lourdes Carrillo Guivernau <sup>b</sup>, Marta Ramis Barceló <sup>c</sup>, Nuria Galán Ramos <sup>d</sup>, Lourdes González González <sup>b</sup> y Manuel Usandizaga Calparsoro <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

<sup>c</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital de Manacor, Manacor, España

Recibido el 2 de julio de 2014; aceptado el 4 de julio de 2014

Disponible en Internet el 6 de septiembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Parto prematuro;  
Tocólisis;  
Nifedipino;  
Efectos adversos

### Resumen

**Objetivos:** Analizar la efectividad y seguridad del nifedipino en gestantes con amenaza de parto prematuro (APP).

**Sujetos y métodos:** Estudio observacional prospectivo de abril de 2003 a diciembre de 2004 y retrospectivo de enero a diciembre de 2008. Se incluyeron 106 gestantes a las que se aplicó el protocolo de APP del hospital. Se excluyeron 33 por diferentes motivos, principalmente falsos diagnósticos de APP.

**Resultados:** La prolongación del parto fue superior a 48 h en el 56,2% (IC 95%: 44,8-67,5) y se administraron 2 dosis de betametasona en el 69,9% (IC 95%: 59,3-80,4). La incidencia de reacciones adversas maternas fue del 29,4% (IC 95%: 7,8-51,2), principalmente hipotensión leve. De los 99 recién nacidos hubo 10 fallecimientos, principalmente por complicaciones infecciosas y bajo peso, y hubo un caso de encefalopatía hipóxico-isquémica.

**Conclusiones:** La tocólisis con nifedipino es efectiva y segura si se respetan las precauciones de uso de forma estricta, registrando una baja incidencia de efectos adversos maternos y fetales.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Preterm labor;  
Tocolysis;  
Nifedipine;  
Adverse effects

**Observational study of the safety and effectiveness of nifedipine in pre-term labor**

### Abstract

**Objectives:** To determine the effectiveness and safety of nifedipine as a tocolytic agent in pregnant women with preterm labor (PL).

**Subjects and methods:** We performed a prospective observational study (April 2003 - December

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [francesc.puigventos@ssib.es](mailto:francesc.puigventos@ssib.es) (F. Puigventós Latorre).

2004) and a retrospective study (January- December 2008). A total of 106 pregnant women were included and the hospital PL protocol was applied. Thirty-three patients were excluded for different reasons, mainly because of a false PL diagnosis.

**Results:** Pregnancy was prolonged by more than 48 hours in 56.2% [95% CI: 44.8-67.5] and 2 doses of betametasone were administered in 69.9% [95% CI: 59.3-80.4]. The incidence of maternal adverse reactions was 29.4% (95% CI: 7.8-51.2), mainly mild hypotension. Of the 99 newborns, 10 died, mainly because of infectious complications and low birthweight and there was one case of hypoxic-ischemic encephalopathy.

**Conclusions:** Tocolysis with nifedipine is safe and effective if precautions for use are strictly respected. In this study, there was a low incidence of maternal and fetal adverse effects.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La incidencia de parto prematuro (PP) ha permanecido inmutable durante las 2 últimas décadas, a pesar de los avances perinatales. En 2011 la tasa de parto pretérmino en el mundo fue del 11%, con un rango del 5% (regiones de Europa) al 18% (regiones de África)<sup>1</sup> y en España del 6,70%. En 2013 en el Hospital Universitario Son Espases (antes Son Dureta), de Palma de Mallorca, centro de referencia de la Comunidad Autónoma de Baleares, la tasa de PP ha sido del 11,8%.

El diagnóstico del PP está basado en criterios clínicos de contracciones uterinas regulares y dolorosas acompañadas de dilatación cervical y borramiento del cérvix<sup>3,4</sup>. La medida de la longitud del cérvix ayuda a apoyar o a excluir el diagnóstico de amenaza de parto prematuro (APP), siendo una valoración clave para evitar la administración indiscriminada de tocolíticos<sup>3,5</sup>. El 50% de las pacientes hospitalizadas por APP tienen el parto a término<sup>3,5</sup>.

El principal objetivo del tratamiento de la APP es retrasar el parto al menos 48 h para poder administrar corticoides a la madre y conseguir una mejoría en los resultados perinatales<sup>4,7</sup>.

El nifedipino es un fármaco bloqueante de los canales del calcio que ha demostrado ser útil en la inhibición del PP. Su mecanismo de acción consiste en bloquear directamente el flujo de iones de calcio a través de la membrana celular. Es el único tocolítico que ha demostrado disminución de la morbilidad neonatal, buen perfil de seguridad, administración oral y coste inferior a otros tocolíticos<sup>8-10</sup>.

El Hospital Universitario Son Espases dispone desde el 2003 de un protocolo de atención a la APP aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica, que contempla nifedipino como tocolítico de elección en la APP<sup>11</sup>, con indicación no contemplada en la ficha técnica<sup>12</sup> y necesidad de la obtención del consentimiento informado de la paciente. Este protocolo se ha ido actualizando periódicamente<sup>13</sup>, incluyendo en 2014 estrategias preventivas (cerclaje, progestina vaginal y pesario cervical) para la prevención del PP.

Recientemente una especialidad de nifedipino ha sido formalmente aprobada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios con la indicación de APP<sup>14</sup>.

La experiencia en el tratamiento de la APP con nifedipino en el Hospital Universitario Son Espases aporta datos sobre de efectividad y efectos adversos maternos y neonatales<sup>15,16</sup>.

## Material y métodos

Estudio observacional prospectivo en un primer periodo y estudio observacional retrospectivo en un segundo periodo.

Desde abril de 2003 a diciembre de 2004 la población a estudio incluyó a todas las gestantes con APP que fueron elegibles según el protocolo de APP del hospital, y a las cuales se administró al menos la primera dosis de nifedipino, y fueron seguidas conjuntamente con sus RN hasta un mes después del parto.

En un segundo periodo la población a estudio incluyó a todas las gestantes diagnosticadas de APP según el protocolo del hospital y a las cuales se administró tocolisis con nifedipino durante enero a diciembre 2008. Los datos de esta población fueron obtenidos mediante revisión de la historia clínica e informe de alta de las madres y de los RN.

Los criterios de inclusión son pacientes entre las 24 y 34 semanas de gestación y con diagnóstico de APP, según los criterios de la American College of Obstetricians and Gynecologists<sup>17,18</sup>: 4 contracciones regulares o más durante 20 min objetivadas mediante registro cardiotocográfico junto con cambios cervicales documentados. Los cambios cervicales son: dilatación de 1-2 cm, borramiento cervical de al menos un 80% y, en caso de dudas, longitud del cérvix < 25 mm mediante ecografía transvaginal. La edad gestacional se calculó a partir de la fecha de la última regla o de la longitud craneo-caudal en una ecografía realizada en el primer trimestre de la gestación si existía una diferencia en el cálculo de la fecha probable de parto superior o igual a 7 días. Los principales criterios de exclusión de la madre gestante para la administración de nifedipino fueron tratamiento previo con otro tocolítico diferente al del protocolo, tensión arterial (TA)  $\leq$  95/50 mm Hg, registro cardiotocográfico no reactivo y sospecha de corioamnionitis.

La administración del tratamiento a la madre fue realizado por un ginecólogo. La dosis inicial de nifedipino fue de 30 mg, posteriormente una dosis de mantenimiento de 20 mg cada 4-6-8 h durante 2 días. Se emplearon cápsulas de 10 mg de liberación normal (Adalat®) y administración oral (no sublingual). El tratamiento se suspendió después de 24-48 h tras la administración de la segunda dosis de corticosteroides.

Como variables principales de eficacia se considera la prolongación de la gestación de al menos 48 h y la administración de las 2 dosis de betametasona contempladas en el protocolo. Se consideró fracaso inicial de la tocolisis con

nifedipino cuando a las 2 h de administrar la dosis de inicio persistía una dinámica uterina de mayor intensidad y frecuencia que al inicio, acompañada de una modificación cervical. Igualmente se consideró fracaso o no respuesta adecuada cuando el parto se produjo antes de 24 h y solo fue posible administrar una dosis de betametasona. No se realizaron tratamientos de mantenimiento ni repetición de ciclos de tratamiento, dado que no está contrastada su utilidad. Cuando la paciente venía de otro centro con otra tocólisis iniciada se continuó con la misma sin cambiar a nifedipino, por el riesgo potencial asociado a la acumulación de 2 tocolíticos y sus posibles efectos secundarios.

Se llevó a cabo un registro de los siguientes datos: diagnóstico de APP, semanas de gestación y duración de la prolongación del embarazo, datos clínicos, dosis de nifedipino y de betametasona recibidos. Se realizó un registro de efectos secundarios maternos y fetales. En el primer periodo de estudio el análisis de acontecimiento adversos se centró en los casos de los RN fallecidos. En el segundo periodo se realizó además un registro sistemático de los acontecimientos adversos, tanto en la madre como en el RN. Se presentan los resultados de efectividad y de seguridad de forma descriptiva. Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación típica y las cualitativas como valor absoluto, porcentaje e IC 95%.

## Resultados

Se incluyeron 80 mujeres del primer periodo de estudio y 26 del segundo. En total 106 gestantes de las que se excluyen 33 por diferentes motivos, siendo el más frecuente, con 20 casos (18,9%), el no cumplir los criterios objetivos de amenaza de parto. El estudio se realiza sobre las 73 mujeres gestantes que cumplieron los criterios ([tabla 1](#)).

La edad media de las mujeres fue de 29,8 (DE 5,9) años y la edad gestacional media en el momento de presentarse la APP fue de 29,7 (DE 2,8) semanas. Se presentaron 48 gestaciones únicas, 23 gemelares y 2 triples. El total de RN fue de 99 ([tabla 2](#)).

El parto se produjo antes de 24 h en 23 ocasiones, entre las 24 y las 48 h en 9, después de las 48 h en 15 y más de una

**Tabla 2** Características de las mujeres y tipo de parto incluidos en el estudio (n: 73)

	N.º de gestantes
<i>Edad de la madre (años)</i>	Media 29,8 (DE: 5,9)
< 20 años	4
21-25 años	13
26-30 años	22
31-35 años	21
36-40 años	11
> 40 años	2
<i>Edad gestacional (semanas)</i>	Media 29,7 (DE: 2,8)
24-25 semanas	6
26-27 semanas	12
28-29 semanas	12
30-31 semanas	18
32-33 semanas	25
<i>Tipo de gestación</i>	
Gestaciones únicas	48
Gemelares	23
Trillizos	2
<i>Total recién nacidos</i>	99

semana después de iniciar el tratamiento en 26 casos. La prolongación del parto más allá de las 48 h se produjo en 41 casos, es decir, un 56,2% [IC 95%: 44,8-67,5]. En 51 casos (69,9% [IC 95%: 59,3-80,4]) se administraron las 2 dosis de betametasona ([tabla 3](#)).

Durante el primer periodo del estudio los acontecimientos adversos maternos identificados fueron: 3 episodios de hipotensión leve en las madres al observarse una cifra de TA < 90/50 mm Hg. En una de ellas se había administrado la segunda dosis de nifedipino antes del plazo de tiempo mínimo previsto (< 4 h.).

Entre los 76 RN durante el primer periodo del estudio se registró un caso de mortalidad infantil (> 1 mes) y 8 casos de muerte neonatal (10,5%), 2 en el periodo neonatal precoz (< 7 días) y 6 en el periodo neonatal tardío (7-27 días): 4 tuvieron un peso al nacimiento menor de 750 g y 24 semanas de edad gestacional, otro pesó 825 g al nacer y 27 semanas de edad gestacional y el último caso correspondió a un RN de

**Tabla 1** Mujeres excluidas del estudio y motivo de la exclusión

	1.º periodo	2.º periodo	Total
<i>N.º mujeres gestantes inicial</i>	80	26	106
<i>N.º total mujeres estudiadas</i>	56	17	73
<i>N.º total de mujeres excluidas</i>	24	9	33
<i>Motivos de exclusión</i>			
Registro CTG no refleja dinámica uterina	6	0	6
Modificación cérvix uterino inferior a los criterios	11	9	20
Diagnóstico de incompetencia cervical	2	0	2
Corioamnionitis	1	0	1
Tratamiento iniciado en otro centro	4	0	4

**Tabla 3** Resultados de eficacia (n: 73)

	N (%)	IC 95%
<i>Variable: prolongación del parto</i>		
Menos de 24 h	23 (31,5)	20,9-42,2
De 24 a 48 h	9 (12,3)	4,8-19,9
Más o igual a 48 h y menos de 7 días	15 (20,5)	11,3-29,8
Más de 7 días	26 (35,6)	24,6-46,6
<i>Resultado global de eficacia</i>		
Prolongación del parto de 48 h o más	41 (56,2)	44,8-67,5
Betametasona administrada de 2 dosis	51 (69,9)	59,3-80,4

1.625 g y 31 semanas de edad gestacional, que falleció por sepsis y la madre tuvo un cuadro séptico debido a una apendicitis perforada.

La causa definitiva de muerte neonatal fue debida a complicaciones infecciosas en 6 casos (la mayoría sepsis

nosocomial por estancia prolongada en la UCI), hemorragia intraventricular en 2 casos y enterocolitis necrosante en un caso (tabla 4).

En el segundo periodo del estudio la incidencia de reacciones adversas maternas fue del 29,4% (IC 95%: 7,8-51,2),

**Tabla 4** Mortalidad de los recién nacidos

Caso	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacer (g)	Embarazo	Necropsia	Causa de muerte	Factores concomitantes
<b>Periodo 1 (n = 9)</b>						
<i>Neonatal precoz (<math>\leq 6</math> días)</i>						
1	24	680	Único	Sí	Neumonía intrauterina	Bolsa íntegra
2	24	640	Gemelar	No <sup>a</sup>	Sepsis por E. coli	Rotura prematura de la bolsa, FIV, cerclaje, diabetes gestacional, hermano del n.º 9
<i>Neonatal tardío (7-27 días)</i>						
3	27	825	Trillizos	Sí	Sepsis nosocomial <sup>b</sup>	Rotura prematura de la bolsa, FIV, hermano de n.º 8 (tercero vive sano)
4	24	675	Gemelar	Sí	Sepsis nosocomial <sup>b</sup>	Hermano del n.º 5
5	24	615		Sí	Sepsis nosocomial <sup>b</sup>	
6	31	1.665	Único	Sí	enterocolitis necrosante grave	Hemorragia intraventricular III, sepsis por E. coli, apendicitis materna complicada (peritonitis) que precisó cirugía durante la gestación
7	24	700	Único	No <sup>a</sup>	Hemorragia intraventricular III/IV	Sin rotura de membranas, corioamnionitis aguda y villitis incipiente, parto 3 h después de la 1.ª dosis de nifedipina
<i>Infantil (<math>\geq 28</math> días)</i>						
8	27	680	Trillizos	No <sup>a</sup>	Sepsis nosocomial <sup>b</sup>	Rotura prematura de la bolsa, FIV, hermano de n.º 3 (tercero vive sano)
<i>No clasificable (por peso <math>&lt; 500</math> g)</i>						
9	24	495	Gemelar	No <sup>a</sup>	—	$< 500$ g, rotura prematura de la bolsa, FIV, cerclaje, diabetes gestacional, hermano n.º 2
<b>Periodo 2 (n = 1)</b>						
10	25 + 5	730	Único	Sí	Encefalopatía hipóxico-isquémica/infartos bilaterales de los colículos superiores de la sustancia gris, asociados a períodos severos de hipotensión	Placenta: coriamnionitis aguda. Madre primigesta, esterilidad, con cerclaje por IC (día 9) Tratamiento de APP: Día 1: 16:45h: 30 mg nifedipino oral + 12 mg betametasona. 19:30 h: 2 amp. buscapina compositum (EV) 20:35 h: TA 91/42 20:45 h: TA 101/58 20 mg nifedipino Día 2: 01:00 h: TA 99/44 02:45 h: TA 99/49 20 mg nifedipino 08:45 h: TA 100/49 20 mg nifedipino 14:45 h: 20 mg nifedipino 16:45 h: TA 100/50 12 mg betametasona IM Día 4: parto espontáneo. APGAR 1-4/pHUA = 6,47

FIV: fecundación *in vitro*.

<sup>a</sup> Necropsia no autorizada por la familia.

<sup>b</sup> Asociada con estancia prolongada en cuidados intensivos neonatales.

**Tabla 5** Resultados de seguridad

	N (%)	IC 95%
<i>Acontecimientos adversos maternos (n: 17 gestantes)</i>		
Hipotensión leve	4	
Cefalea	1	
Total	5 (29,4)	7,8-51,1
<i>Acontecimientos adversos recién nacidos (n: 20 niños)<sup>a</sup></i>		
Complicaciones infecciosas	3	
Complicaciones respiratorias	3	
Complicaciones neurológicas	0	
Desaceleración fetal de evolución normal	1	
Encefalopatía isquémica	1	
Hemorragia intraventricular	0	
Enterocolitis necrosante	0	
No valoradas (nacimiento otro hospital)	3	
Sin complicaciones	10/20 (50%)	28,1-71,9

<sup>a</sup> Hubo 23 recién nacidos, 3 de ellos en otro hospital; se valoran 20 niños.

que corresponden a 4 casos de hipotensión leve y uno de cefalea. Entre los 20 RN valorados en este periodo la evolución fue normal en el 50% (IC 95%: 28,1-71,9). Los acontecimientos adversos que presentaron fueron 3 casos de complicaciones respiratorias y 3 de tipo infeccioso. Se presentó un caso de desaceleración fetal con evolución normal y una muerte neonatal tardía (9 días de vida) en un RN de 25 semanas y 730 g de peso al nacimiento, por encefalopatía hipoxico-isquémica (tabla 5). En este caso la gestante recibió también durante el tratamiento con nifedipino 2 ampollas de metamizol + escopolamina vía intravenosa (Buscapina compositum®), y aunque las cifras de TA registradas estuvieron al límite del protocolo y la gestante no tuvo clínica de hipotensión, no se puede descartar que nifedipino haya contribuido a la reacción adversa (tabla 4).

## Discusión

Para el tratamiento de la APP se han propuesto 4 grupos terapéuticos que han mostrado eficacia<sup>19-22</sup>: betamiméticos (ritodrine), antagonistas de los canales de calcio (nifedipino), antagonistas de la oxitocina (atosiban) e inhibidores de las prostaglandinas (indometacina). Hasta el momento la *Food and Drug Administration* (FDA) solo ha autorizado con esta indicación la utilización de betamiméticos, si bien en la bibliografía americana e internacional se constata una amplia utilización del nifedipino<sup>9,10,23,24</sup>. En Europa ni la indometacina ni el nifedipino contemplan esta indicación en su ficha técnica; debido a este hecho la indicación de nifedipino en APP ha sido *off label*. Ello ha contribuido a la amplia variabilidad clínica que se presenta en el manejo de la APP; así en EE. UU. (no está autorizado el nifedipino, ni el atosiban) predomina el uso de sulfato de magnesio, nifedipino e indometacina, por ese orden<sup>23</sup>. En Europa (con atosiban y betamiméticos autorizados, pero no el nifedipino) varía entre Francia<sup>25</sup>, en la que bloqueantes de los canales del calcio ocupan el primer lugar (53,7%), seguidos de los

betamiméticos (34,7%) y atosiban (8,8%), y España, en donde solo utilizan los bloqueantes de los canales del calcio el 2,9%<sup>26</sup>. Un quinto principio activo, el sulfato de magnesio, no ha demostrado su utilidad en la APP<sup>27</sup>.

La efectividad de nifedipino en nuestra serie se refleja en aproximadamente un 56% de gestantes que prolongan el parto más de 48 h y un 36% más de 7 días. En la revisión sistemática de King<sup>9</sup> se consigue aplazar el parto más de 48 h en el 81% y más de 7 días en el 69%. En la de Conde-Agudelo<sup>10</sup> en el 79 y 63%, respectivamente. Los resultados de nuestro estudio parecen inferiores. Creemos que una de las razones principales ha sido los estrictos criterios de exclusión seguidos en relación con los falsos diagnósticos de APP, que se ha detectado en el 19% de las gestantes a las que inicialmente se administró nifedipino. Ello coincide con otras apreciaciones<sup>6,7</sup> que señalan que aproximadamente un 20% de las supuestas APP no son tales, y por tanto el tratamiento es innecesario, y al valorar los resultados de un tratamiento tocolítico siempre debe tenerse en cuenta la posibilidad de un sobrediagnóstico que conducirá a un éxito del tratamiento de un problema que en realidad no existía. Por otro lado, en casi un 70% de las gestantes de nuestra serie se han podido administrar las 2 dosis de betamentasona, y por tanto se ha contribuido a la maduración pulmonar fetal, principal objetivo de la prolongación del parto.

En cuanto a la seguridad sobre la madre, cabe mencionar 4 casos de hipotensión leve y un caso de cefalea en el registro del segundo periodo de estudio. La hipotensión se ha presentado en aproximadamente un caso de cada 4 gestantes a las que se administra nifedipino, a pesar que este solo se pauta si la TA es  $\geq 95/50$  mm Hg. En una revisión de 7 estudios recientes<sup>28-34</sup> los rangos de reacciones adversas maternas detectadas con mayor frecuencia, además de la hipotensión leve (6-32%) son: rubor (2-32%), cefalea (1-21%), palpitaciones (1-20%), taquicardia (3-15%), náuseas (0-9%) y vómitos (0-4%). La revisión sistemática y metaanálisis de Khan<sup>24</sup> sobre seguridad de nifedipino registra 16 estudios controlados (ensayos clínicos, estudios observacionales y otros) y encuentra que la incidencia de hipotensión es del 39% cuando la dosis diaria de nifedipino es superior a 60 mg, y de tan solo un 5% cuando la dosis es menor de 60 mg. Por ello, en la actualización del protocolo clínico de APP de 2012<sup>13</sup> la dosis recomendada de nifedipino se disminuyó: dosis inicial 20 mg y seguir con 10 mg cada 6 a 8 h durante 24 h.

En APP con la utilización de nifedipino se han descrito casos de edema agudo de pulmón, infarto agudo de miocardio, hipoxia, fibrilación auricular y disnea<sup>8</sup>. Estos efectos adversos se han dado cuando se habían obviado algunas de las precauciones de uso del nifedipino que se describen en las publicaciones y que recoge nuestro protocolo de APP: criterios estrictos de indicación de la tocolisis, administración vía oral no sublingual, respetar la dosis y la posología recomendadas, vigilancia de la TA y de la frecuencia cardiaca, 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 asociar a fármacos vasoactivos: ritodrine, sulfato de magnesio ni atosiban; no prescribir en caso de cardiopatía, hipertiroidismo, hipertensión arterial, hipotensión ( $< 95/50$  mm Hg) y precaución en embarazos múltiples. En nuestra serie no ha ocurrido ninguno de estos efectos adversos.

En cuanto a los efectos en el RN, en la revisión de Conde-Agudelo<sup>10</sup> nifedipino muestra unas tasas de presentación del distrés respiratorio del 10,9%, enterocolitis necrosante 0,4%, hemorragia intraventricular 8,5% y admisión en UCIN del 26,6%. La revisión de Khan<sup>24</sup> extraída de más de 5 estudios indica distrés respiratorio en un 16%, hemorragia intraventricular en un 2%, enterocolitis necrosante en un 2% y desaceleración fetal en un 1%. Nuestra serie tiene un número de pacientes limitado, pero sus resultados se encuentran dentro del rango y pueden considerarse similares a los de ambas revisiones sistemáticas.

Podemos concluir que en nuestro hospital se sigue el protocolo de APP con nifedipino como medicamento de elección, regulado por la normativa sobre indicaciones de medicamentos no contempladas en ficha técnica (RD 1015/09). La proporción de casos en que la gestación se prolongó más de 48 h y se pudo administrar las 2 dosis de betametasona expresan un buen índice de efectividad. Las reacciones adversas sobre la madre fueron leves y se detectaron efectos sobre el RN en proporciones compatibles con la literatura. La mortalidad neonatal no se ha relacionado con la administración de nifedipino en ninguno de los casos, excepto en un caso de encefalopatía hipóxico-isquémica de un RN de 25 semanas de gestación, en la que no se puede descartar su contribución<sup>35</sup> (tabla 4).

Si bien el nifedipino, debido a su efecto vasodilatador, se asocia a hipotensión, taquicardia, cefalea, rubor, edema y otros efectos adversos, se trata de un fármaco con un amplio margen terapéutico y contrastado en su utilización cardiológica. Se encuentran actualmente en marcha varios ensayos clínicos comparativos con nifedipino, con un número muy importante de pacientes<sup>36</sup>, cuyos resultados contribuirán al posicionamiento definitivo del mismo en los protocolos de APP. Cabe mencionar el reciente registro en España de una especialidad de nifedipino en forma de solución oral con indicación de APP<sup>14</sup>. Dicha especialidad presenta una absorción algo más rápida que las cápsulas, por lo que consideramos que deben extremarse las precauciones mencionadas (dosis diaria, límites de TA, contraindicaciones establecidas en el protocolo) con tal de evitar, en lo posible, los efectos secundarios. Ello, junto con un criterio estricto de indicación de la tocolisis, evitando su uso en falsas alarmas de PP, son los puntos esenciales para garantizar que la relación beneficio riesgo sea la más favorable para las gestantes y para los RN.

## Responsabilidades éticas

### Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

### Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para recibir nifedipino en indicación no contemplada en ficha técnica.

### Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiación

Sin financiación.

### Bibliografía

- WHO, march of dimes, partnership for maternal, newborn & child health, save the children. Born too soon: the global action report on preterm birth. [consultado 2 Jul 2014]. Disponible en: [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_-too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born-too_soon/en/)
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Demografía y población. Partos. 2012.
- Lockwood Charles J. Overview of preterm labor and birth. Up to date. 2014. Topic 6798. Versión 31.0. Actualización 04/04/2014.
- Goldenberg R, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371:75–84.
- Amenaza de parto pretermino. Protocolos Asistenciales en Obstetricia. SEGO. 2014.
- Iams JD. Predictión and early detection of preterm labour. Obstet Gynecol. 2003;101:402–12.
- Iams JD, Romero R, Culhanes JF, Goldemberg RL. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet. 2008;371:164–75.
- Puigventós F, González L, Gibert MJ. Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretermino. Prog Obstet Gynecol. 2009;52:128–31. <https://medes.com/publication/47142>.
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbone B. Bloqueadores de los canales de calcio para la inhibición del trabajo de parto prematuro (revisión Cochrane traducida). Oxford: La Biblioteca Cochrane Plus; 2008.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:134. e1–20.
- Gonzalez L, Gopegui R, Usandizaga M, Puigventós F. Protocolo de tratamiento de amenaza de parto prematuro. Versión 2003. Actualizaciones 2006 y 2008. Portal Farmacoterapia Hospital Universitario Son Dureta. [consultado 2 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTOCOLOSHSD-PRINCIPAL.htm>
- Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. Farm Hosp. 2009;33: 237–9.
- González L, Puigventós F. Actualización del protocolo de amenazada de parto prematuro (APP). Actualización 2012. Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca 21-12-2011. [consultado 2 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROT\\_PARTOPREMATURO\\_HUSE\\_ACTUALIZACION\\_2012.doc](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROT_PARTOPREMATURO_HUSE_ACTUALIZACION_2012.doc)
- Nife-par. Ficha técnica. Lab Reig-Jofre, AEMPS. 2014. [consultado 2 Jul 2014]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78233/FT\\_78233.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78233/FT_78233.pdf)

15. Ramis M, Febles M, Le Senne C, Tejedor A, Usandizaga M. Tocolisis con nifedipino. ¿Por qué un uso compasivo? En: XXVIII Congreso Español de Ginecología y Obstetricia; 2005.
16. Carrillo L, Galán N, González L, Puigventós F, Frontera G. Nifedipino: tratamiento de elección en la amenaza de parto prematuro. En: XII Congreso Nacional de la sección de medicina perinatal de la SEGO; 2010.
17. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, McIntire DD, Leveno KJ. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1301–8.
18. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82:127–35.
19. Goldenberg RL. The management of preterm labour. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1020–37.
20. Hass DM, Imperiale TF, Kirpatrick PR, Kelin RW, Zollinger TW, Golinchowski AM. Tocolytic therapy, a meta-analysis and decision analysis. *Obstetrics & Gynecol*. 2009;11:585–94.
21. Giles W, Bisits A. The present and future of tocolysis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:857–68.
22. Devendra TTC, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A systematic review. *Singapore Med J*. 2006;47:361–6.
23. Fox NFS, Gelder S, Shari E, Kalish RB, Stephen ChT. Contemporary practice patterns and beliefs regarding tocolysis among U.S. maternal-fetal medicine specialists. *Obstet Gynecol*. 2008;112:42–7.
24. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, 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.
25. Maillard OP, Tsatsaris V, Delattre N, Subtil D, Goffinet F, EVAPRIMA group. Management of threatened preterm delivery in France: A national practice survey (the EVAPRIME study). *BJOG*. 2008;115:1538–46.
26. 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.
27. Mercer BM, Merlino AA, Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2014;114:650–68.
28. Saleh SS, Al-Ramahi MQ, Al Kazaleh FA. Atosiban and nifedipine in the suppression of pre-term labour: A comparative study. *Obstet Gynaecol*. 2013;33:43–5.
29. Cheung CS, Li TK, Lee CP. Maternal atrial fibrillation after sequential use of nifedipine and atosiban for treatment of preterm labor: Case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166:229.
30. Klauser CK, Briery CM, Martin RW, Langston L, Magann EF, Morrison JCA. Comparison of three tocolytics for preterm labor: A randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:801–6.
31. Xiao C, Gangal M, Abenhaim HA. Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births. *J Perinat Med*. 2014 en prensa. doi: 10.1515/jpm-2013-0340. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24566358.
32. Van Vliet EO, Boermans EM, de Lange TS, Mol BW, Oudijk MA. Preterm labor: Current pharmacotherapy options for tocolysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:787–97.
33. Simhan HN, Caritis S, Lockwood CJ, Barss VA. Inhibition of acute preterm labor. Up to date. 2014. Topic 6742. Versión 38.0. Actualización 20/06/2014.
34. Nikbakht R, Taheri Moghadam M, Ghane'ee H. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2014;12:145–50.
35. 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.
36. Van Vliet EO, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;3:93.