



Discontinuación de nifedipina de liberación estándar, ¿con qué otras opciones se cuenta para la uteroinhibición?

Dres. Stephanie Viroga, Mauricio Castro, Noelia Speranza.

En nuestro país desde el año 2012, en las pautas de recomendación de uteroinhibidores, dentro de los fármacos de primera línea se encuentra el uso de nifedipina de liberación estándar en los embarazos de 32 semanas y más, y de nifedipina de liberación estándar y de indometacina en los embarazos menores de 32 semanas. Dichas recomendaciones surgieron valorando la eficacia y los riesgos de la uteroinhibición sobre todo frente a los riesgos conocidos del uso de fenoterol intravenoso. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2011 publicó una lista de Medicamentos prioritarios para madres y niños. Esta lista recomienda a los países garantizar el acceso a ciertos medicamentos prioritarios para disminuir la morbi-mortalidad materna y pediátrica, y así alcanzar las metas sanitarias a nivel mundial. Dicha lista incluye a la nifedipina de liberación inmediata como único agente uteroinhibidor, y esto además se ratifica en la última lista de medicamentos esenciales publicada.(2)

La Guía de Práctica Clínica de la Facultad de Medicina-UdelaR publicada en el año 2012 recopila las principales recomendaciones para la indicación de tocolíticos (1):

- Paciente con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino (APP)
- Necesidad de realizar inducción de la maduración pulmonar (antes de 35 semanas)
- Necesidad de derivar a centro de referencia 3° nivel con CTI neonatal
- Una vez en centro de 3° nivel y con maduración pulmonar completa su uso NO es recomendable.

Cuadro 1. Recomendaciones uruguayas sobre uteroinhibidores (1)

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.

En embarazos mayores de 32 semanas de edad gestacional se recomienda el uso de nifedipina.

En guías internacionales, nifedipina también se encuentra dentro de los fármacos de primera línea para la uteroinhibición, en cuanto a su balance beneficio-riesgo. Aquellas que aclaran la presentación farmacéutica, recomiendan la nifedipina de liberación estándar, en la posología indicada en las recomendaciones nacionales (cuadro 2).(1,3)

Cuadro 2. Posología de nifedipina liberación estándar para la uteroinhibición

10-20 mgrs dosis inicial, seguido de 10 mgrs cada 15 minutos según patrón contráctil (dosis máxima 40 mgrs en una hora), 20 mgrs cada 6-8 horas por 48 horas



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Los fármacos antagonistas de los canales de calcio se clasifican en 2 grupos: dihidropiridinas y no dihidropiridinas según su estructura química con variaciones en sus efectos cardiovasculares (Cuadro 3)

Cuadro 3. Tipos de fármacos calcio antagonistas y presentaciones disponibles en Uruguay

Calcio antagonistas	Fármaco	Presentaciones farmacéuticas
Dihidropiridinas		
De acción corta	Nifedipina	Comp. liberación estándar 10 y 20 mg.
		Comp. LP 20 mg.
		OROS 30 y 60 mg.
		Solución*
	Nicardipina	Comp. 20 mg.
De acción larga	Amlodipina	Comp. 5 y 10 mg.
	Lercanidipina	Comp. 10 y 20 mg.
No dihidropiridinas		
	Verapamil	Comp. 80 mg.
		Comp. LP 120 mg.
	Diltiazem	Comp. 60 mg.
		Comp. LP 90,120, 180, 240 mg.
		Amp. 25 mg.

Fuente: Farmanuario 2020

*Ingreso para comercialización a nuestro país

Comp: comprimidos, Lp: liberación prolongada, Amp: ampollas

Hay dos tipos de vías para la activación del calcio: la vía potencial sensible (o dependiente del voltaje), que se activa por despolarización y la vía operada por receptores, por neurotransmisores, prostaglandinas, hormonas u otros fármacos. Parece ser que el mecanismo dependiente del voltaje es el más importante en la relajación miométrial inducida por los bloqueadores de las vías del calcio. (4)

Nifedipina



La nifedipina es un bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina, uniéndose a los canales tipo L de calcio (canales lentos). Su uso como tocolítico se debe a su mecanismo de acción al prevenir la entrada de calcio a la célula miometrial y la generación de relajación muscular. Es un bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina,

Se utiliza por vía oral y existen dos tipos de preparados, de liberación inmediata y de liberación modificada (prolongada). La mayoría de la evidencia disponible sobre su uso como tocolítico, se basa en la administración de preparados de liberación inmediata, justificado por la necesidad de un inicio de acción más rápido.

Existe menor evidencia con el uso de otras presentaciones farmacológicas como nifedipina de liberación modificada. Un estudio farmacocinético tuvo como objetivo valorar las dosis efectivas y la concentración plasmática de nifedipina para lograr la quiescencia uterina. Se utilizó 10 mg de nifedipina (Adalat® cápsulas, Bayer AG) cada 15 minutos hasta 40 mg en la primera hora y luego 20 mg de nifedipina de liberación prolongada a los 90 minutos en 5 pacientes. En todas las pacientes se logró la tocólisis. La Cmax fue de 127.2 +/- 44 ng/mL con un Tmax de 1.2 +/- 0.1 horas. (6). Una serie de casos de 8 pacientes entre 28 y 34 semanas mostró resultados beneficios con nifedipina de liberación prolongada (7)

Un ensayo clínico del año 2009 tuvo como objetivo comparar dos posologías de nifedipina, un grupo recibió en la primera hora nifedipina de liberación estándar 20 mgrs cada 30 minutos y luego nifedipina de liberación prolongada 30-40 mg cada 6 horas y el otro grupo 10 mg de nifedipina de liberación estándar cada 15 minutos en la primer hora seguido de 20 mg cada 6-8 horas por las siguientes 48 horas de nifedipina de liberación prolongada. No hubo diferencias entre ambos grupos y la quiescencia uterina se logró en ambos, lo que habla del beneficio de nifedipina de liberación prolongada, al menos en el tratamiento de mantenimiento. (8)

Un estudio farmacocinético en 2008 valoró las concentraciones plasmáticas con el uso del sistema de liberación OROS. En la primera hora se realizó nifedipina de liberación estándar 40 mg y luego se administró una cápsula de presentación OROS (30 o 60 mg cada 12 horas) o cápsulas de liberación prolongada (60 mg/día: 20 mg cada 8 horas) por las siguientes 48 horas. No se hallaron diferencias farmacocinéticas entre estas dos últimas presentaciones con concentraciones plasmáticas similares (9)

Los comprimidos de liberación inmediata alcanzan una concentración máxima a los 15-45 minutos, con una biodisponibilidad vía oral de 45-75%, una vida media de eliminación de 2 a 5 horas y una duración de acción de 6 horas. Los preparados de liberación retardada disponibles en nuestro país son preparados de liberación prolongada o sistema osmótico de liberación (OROS) utilizados principalmente para la hipertensión arterial. Los comprimidos de liberación prolongada están formulados para obtener un ritmo de liberación constante aproximadamente durante 24 horas, lo que permite su administración una vez al día. (5) No se conoce la concentración plasmática mínima requerida de nifedipina para lograr su efecto tocolítico, por lo que es difícil establecer mediante parámetros farmacocinéticos si los preparados de liberación prolongada alcanzarán una concentración mínima eficaz en el corto plazo. El hecho de lograr una concentración mantenida durante 24 horas, daría la ventaja de administrar una única dosis diaria en los días de mantenimiento. Otra diferencia es que su concentración máxima, la cual tiene una morfología de meseta sin un claro punto máximo, se alcanza entre 7-9 horas para los comprimidos de 60 mg mientras que para los de 30 mg se alcanzaría entre 12-15 horas. Este hecho podría ser una limitante al inicio del



tratamiento, donde se requiere una concentración plasmática eficaz rápidamente, si bien se desconoce cuál es exactamente la mínima concentración eficaz. Otra limitante es la necesidad de ajustar la posología en la primera hora de tratamiento al patrón contráctil, lo que se vería dificultado con este tipo de preparados .

A diferencia de la pauta claramente establecida para el uso de nifedipina de liberación estándar, no hay tanto consenso con la de liberación modificada. Se podría plantear, como pauta posológica la propuesta en el cuadro 4.

Cuadro 4. Propuesta de pauta posológica para uso de nifedipina de liberación prolongada para uteroinhibición.

Primera hora 1 comp de 20 mgrs de nifedipina de liberación prolongada cada 30 minutos
Mantenimiento: Nifedipina LP 20 mg. cada 12 horas por 48 horas o Nifedipina OROS 30 mg. día por 48 horas

Existe a nivel internacional otra presentación farmacológica de nifedipina, en suspensión, siendo esta la única presentación aprobada como uteroinhibidor (Nifepar® del laboratorio Reig Jofre S.A., aprobada en 2013) La indicación aprobadas por ficha técnica en España por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos, dilatación de cuello uterino de 1 a 3 cm. (0 a 3 cm para mujeres nulíparas) y borrado del cuello uterino en más de 50%, edad de al menos 18 años, edad gestacional de 24 a 33 semanas completas, frecuencia cardíaca fetal normal. (10)

Cuadro 5. Pauta posológica nifedipina solución para uteroinhibición (10)

Dosis inicial (primera hora): 2 ml (10 mg.) Si las contracciones no ceden, administrar una nueva dosis de 1,5 ml (7,5 mg.) a los 15 minutos. Esta nueva dosis de 1,5 ml (7,5 mg.) puede repetirse cada 15 minutos hasta que las contracciones cedan. La dosis máxima durante la primera hora es de 8 ml (40 mg). Una vez que han cedido las contracciones y pasadas 6 horas desde la última dosis administrada, se continuará con la siguiente pauta:



Dosis mantenimiento (siguientes 6 – 48 horas): 3 ml (15 mg.), cada 6 – 8 horas, según respuesta.

La dosis máxima diaria es de 32 ml/día (160 mg.)

La duración del tratamiento será de 48 horas, pudiendo extenderse dependiendo de la evolución del riesgo de la amenaza de parto prematuro, pero en principio no deberá exceder de 72 horas.

Esta presentación se absorbe con rapidez y casi completamente (aproximadamente 100%). Sin embargo su biodisponibilidad es de 45-68% debido a un efecto de primer paso. La administración simultánea con alimentos retrasa pero no reduce su absorción. Se distribuye rápidamente por todo el organismo con un T_{max} entre 20 y 45 minutos y se metaboliza casi completamente en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Los metabolitos resultantes no presentan actividad farmacodinámica. Se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos, y alrededor del 5-15% por vía biliar con las heces. El principio activo inalterado sólo se recupera en trazas (por debajo de 1%) en la orina. En casos con la función renal alterada no se han detectado cambios relevantes en comparación con voluntarios sanos. En pacientes con la función hepática alterada se observó un marcado aumento de la vida media de eliminación y una disminución del aclaramiento. En casos graves, deberá considerarse una reducción de la dosis. Las contraindicaciones para esta presentación son similares a la de otras presentaciones de nifedipina, shock cardiovascular, eclampsia, cardiopatías crónicas, hipotensión marcada (hipotensión severa con una presión sistólica <90 mm Hg), insuficiencia cardíaca manifiesta y estenosis aórtica severa, también frente a situaciones de alto gasto como hipertiroidismo. Dentro de las precauciones descritas se destaca que contiene 44% de etanol que se corresponde con 0.88 g por dosis de 2.0 ml y podría ser perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado y parahidroxibenzoato de etilo. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. La presentación Nifepar® es un frasco con 30 ml de suspensión el cual puede permanecer abierto hasta 96 horas. (10)

Otros calcio antagonistas

Desde el punto de vista farmacológico, por compartir mecanismo de acción, podrían usarse otros fármacos del mismo grupo farmacológico. Nicardipina al igual que nifedipina es un bloqueante de los canales de calcio del tipo dihidropiridina, uniéndose a los canales tipo L de calcio (canales lentos). La diferencia entre estos dos fármacos surge de estudios *in vitro* donde nicardipina mostró tener efecto más potente en la relajación muscular, se plantea un efecto inhibitorio de este fármaco en la fosfodiesterasa, quizás este mayor efecto explique la mayor incidencia de efectos adversos de este calcioantagonista. (11)

La evidencia con nicardipina surge sobre todo la escuela francesa de obstetricia. Un trabajo comparó nifedipina versus nicardipina, la diferencia hallada fue en la incidencia de efectos adversos, con mayor riesgo para nicardipina (31% versus 16%) (12)

Otro estudio francés evidenció que no había diferencias en el nacimiento en los próximos 7



días luego del uso de cualquiera de las dos dihidropiridinas, pero sí más efectos adversos con nicardipina (6,2% versus 2,1%), sobre todo cefalea e hipotensión. (13) Hay incluso reportes de casos con nicardipina como tocolíticos y edema agudo de pulmón, determinando como factores de riesgo para esta situación el embarazo múltiple y el uso concomitante con beta adrenérgicos.(14,15)

Existe evidencia también con otros calcioantagonistas, como diltiazem. Un estudio valoró el efecto de diltiazem (30-60 mg cada 4-6 horas) comparado con el uso de nifedipina 20 mg cada 4-6 horas, por 48 horas. El resultado final fue que menos pacientes en el grupo de diltiazem lograron llegar a las 37 semanas que en el grupo de nifedipina y también fue menor la ganancia de días intraútero.(16)

En suma, la evidencia entre los calcioantagonistas como uteroinhibidores es a favor de las dihidropiridinas de acción corta y dentro de éstas nifedipina presenta mejor perfil de riesgo que nicardipina. La presentación de nifedipina con mayor evidencia es la de liberación estándar. Existen en el mercado comprimidos de liberación prolongada, que cuentan con menor evidencia, pero desde el punto de vista farmacológico podrían utilizarse. La presentación en solución es una opción válida, que ha sido aprobada para su uso como uteroinhibidor (a diferencia de las otras presentaciones). Si bien no hay datos publicados de efectividad, desde el punto de vista farmacológico es el mismo principio activo y presenta características farmacocinéticas que hacen adecuada su administración. Tiene a favor además que es la única presentación que cuenta con aprobación (AEMPS) para uso como tocolítico.

Bibliografía

- 1) Briozzo, L., Lauría, W., Alonso, J. and Tamosiunas, G., 2012. *Recomendaciones Para El Uso Racional De Los Uteroinhibidores En La Práctica Clínica*. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/guia_final.pdf
- 2) *World Health Organization*, 2011. Priority medicines for mothers and children 2011. Disponible en: <https://www.who.int/medicines/publications/A4prioritymedicines.pdf?ua=1>
- 3) NICE guideline. Preterm labour and birth. Published date: 20 November 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/chapter/Recommendations#tocolysis>
- 4) Martínez Zelaya, S. Uso de nifedipina en amenaza de parto pretérmino. *Rev Med Post UNAH*. 1997; 2 (1) Disponible en: <http://cidbimena.desastres.hn/RMP/pdf/1997/pdf/Vol2-1-1997-5.pdf>
- 5) Ficha técnica Nifedipino Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78233/FichaTecnica_78233.html.pdf
- 6) Papatsonis DN, Bos JM, van Geijn HP, Lok CA, Dekker GA. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labor. *Am J Ther*. 2007;14(4):346-350. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17667209/>
- 7) Ghirardini, G. "Long term treatment with nifedipine retard to suppress preterm labour." *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* vol. 18,1 (1991): 35-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2054948/>



- 8) Nassar, Anwar H et al. "Two dose regimens of nifedipine for management of preterm labor: a randomized controlled trial." *American journal of perinatology* vol. 26,8 (2009): 575-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399705/>
- 9) Juon AM, Kühn-Velten WN, Burkhardt T, Krähenmann F, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine gastrointestinal therapeutic system (GITS) as an alternative to slow-release for tocolysis--tolerance and pharmacokinetic profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;140(1):27-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394772/>
- 10) Ficha técnica Nifepar AEMPS. Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78233/78233_ft.pdf
- 11) Maigaard S, Forman A, Andersson KE, Ulmsten U. Comparison of the effects of nicardipine and nifedipine on isolated human myometrium. *Gynecol Obstet Invest.* 1983;16(6):354-366. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18394772/>
- 12) Laas E, Deis S, Haddad B, Kayem G. Comparaison de la fréquence des complications maternelles de la nifédipine et de la nicardipine en cas de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes : étude historique portant sur deux périodes consécutives [Comparison of the rate of maternal complications of nifedipine and nicardipine in cases of preterm labor: historical study on two consecutive periods]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2012;41(7):631-637. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22771075/>
- 13) Le Ray C, Maillard F, Carbonne B, et al. Utilisation de la nifédipine et de la nicardipine dans le traitement de la menace d'accouchement prématurée: données observationnelles en population [Nifedipine or nicardipine in management of threatened preterm delivery: an observational population-based study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010;39(6):490-497. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20627613/>
- 14) Serena C, Begot E, Cros J, et al. Nicardipine-induced acute pulmonary edema: a rare but severe complication of tocolysis. *Case Rep Crit Care.* 2014;2014:242703. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25215245/>
- 15) Philippe HJ, Le Trong A, Pigeau H, et al. OEdème aigu du poumon lors d'une tocolyse par nicardipine chez une grossesse gémellaire. A propos de trois observations [Acute pulmonary edema occurred during tocolytic treatment using nicardipine in a twin pregnancy. Report of three cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2009;38(1):89-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954944/>
- 16) El-Sayed, Y Y et al. "Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial." *The Journal of maternal-fetal medicine.* 1998; 7: 217-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9775988/#>