

NIFEDIPINO en amenaza de parto prematuro

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Área Sanitaria IV

Fecha 31/05/16

0

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Nifedipino.

Indicación clínica solicitada: Tocolítico en amenaza de parto prematuro (APP).

Autores / Revisores: Eva Lázaro López/Lucía Velasco Rocas

Tipo de informe: Actualizado tomando como base el Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Virgen de Valme (AGC Sur de Sevilla). Fecha 14/10/14.

Declaración de conflicto de intereses de los autores: No existen conflictos de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Informe elaborado a petición CURMP.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: Nifedipino.

Nombre comercial: Adalat cápsulas blandas*.

Nife-par 5 mg/ml solución oral**.

Laboratorio:* Bayer Hispania, S.L.

**Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Grupo terapéutico. *Bloqueante de los canales de calcio: derivados de dihidropiridina.

Código ATC: C08CA.

**Otros productos ginecológicos. Código ATC: G02CX.

Vía de administración: Oral.

Información de registro: Nacional (AEMPS).

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad (Euros)	Tipo de dispensación
Nife-par 5 mg / ml sol oral	30 mL	7004462	200*	Uso Hospitalario
Adalat® 10 mg, cápsulas blandas	50	6581957	0.032**	Receta

(*)PVL consultado en la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a través de Portalfarma, disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com/>, acceso el 17 de mayo de 2016.

(**) Precio adquisición HUCA.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición	La amenaza de parto prematuro (APP) es la presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas entre la semana 22 ⁺⁰ y 36 ⁺⁶ de gestación.
Incidencia y prevalencia	La incidencia del parto prematuro oscila entre 8-10% de todos los partos. Esta incidencia continúa en ascenso por factores como la mayor edad materna, técnicas de reproducción asistida con aumento de embarazos múltiples, intervencionismo obstétrico y el registro en las estadísticas de prematuros menores de 26 semanas ¹ .
Evolución / Pronóstico	Una APP sin tratamiento o cuando dicho tratamiento falla desemboca en el nacimiento de un neonato pretérmino. La importancia de la prematuridad radica en su influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal infantil, ya que concentra el 69% de la mortalidad perinatal y es la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida ² .
Carga de la enfermedad	La APP es el motivo más frecuente de ingreso hospitalario de las embarazadas, aunque se ha publicado que un 50% de esas mujeres llegaban a tener un parto a término. El parto pretérmino genera un gran consumo de recursos económicos, familiares y sociales en la atención a los neonatos que, si logran sobrevivir, tienen un elevado riesgo de minusvalía. Además, los recién nacidos pretérmino suelen ser de bajo peso, y el coste económico de los neonatos de bajo peso es mayor que el de los recién nacidos de peso normal.

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

Se han usado diferentes fármacos para prevenir o tratar el trabajo de parto prematuro, pero ninguno ha demostrado que pueda reducir la tasa de parto pretérmino. Por ello, el objetivo de la tocolisis es retrasar el parto al menos 48 horas para que los corticoides administrados a la gestante necesarios para inducir la maduración fetal alcancen su efecto o para proporcionar tiempo para el transporte de la madre a un hospital con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La edad gestacional inferior para iniciar la tocolisis es controvertida y no hay estudios en los que basar una recomendación. Suele estar alrededor de las 20,22 y 24 semanas. Para el límite superior sí que hay consenso y se establece a las 34 semanas de gestación.

La asociación de varios tocolíticos no ha demostrado mejores resultados y los efectos secundarios se suman o potencian, por lo tanto está práctica no está justificada.

El empleo de un tocolítico de rescate no ha demostrado eficacia, pero los estudios son escasos. Debido a esto se suele recomendar un segundo tocolítico si el primero fracasara y después de descartar la existencia de una infección amniótica oculta (presente en el 65% de los fracasos tocolíticos).

Atosiban y ritodrina son fármacos que tienen aprobada la indicación en el tratamiento de la amenaza del parto prematuro, aunque ritodrina prácticamente se está dejando de usar por sus efectos adversos maternos. En las guías de práctica clínica (GPC) aparece recogido el uso de nifedipino como tocolítico, y el 1 de diciembre de 2013 se aprobó en España dicha indicación.

- **Agonistas beta-adrenérgico: Ritodrina.**

Ha demostrado eficacia frente a placebo en el retraso del trabajo de parto al menos 48 horas, pero no han conseguido modificar de forma apreciable el pronóstico perinatal. Además presentan muchos efectos secundarios maternos y fetales. En una revisión de la Biblioteca Cochrane publicada en 2014 que incluía 1.367 pacientes en 12 ensayos clínicos aleatorizados, los agonistas beta adrenérgicos comparados con placebo disminuyeron el número de mujeres que parían antes de las 48 horas tras el inicio del tratamiento tocolítico (RR 0.68, 95%IC 0.53-0.88; 10 ensayos, 1209 mujeres) y antes de los 7 días (RR 0.80, 95%IC 0.65-0.98; 5 ensayos, 911 mujeres), pero no antes de las 37 semanas de gestación (RR 0.95, 95%IC 0.88-1.03; 10 ensayos, 1212 mujeres)³. Se detectó una tendencia a la disminución del síndrome de distrés respiratorio (RR

0.87, 95%IC 0.71-1.08; 8 ensayos, 1239 neonatos), pero no se demostró efecto en la tasa de muerte neonatal (RR 0.90, 95%IC 0.27-3.00; 6 ensayos, 1174 neonatos).

Tras la identificación de casos graves de reacciones adversas cardiovasculares, algunos de ellos mortales, que incluían isquemia miocárdica y edema pulmonar, el Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) realizó una revisión del balance beneficio-riesgo de los agonistas beta-adrenérgicos de acción corta (SABA) en indicaciones obstétricas. Sus recomendaciones fueron comunicadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios mediante nota informativa el 6 de septiembre de 2013. Sus conclusiones son que los preparados parenterales siguen manteniendo un balance beneficio-riesgo positivo en la tocolisis, pero sólo deben usarse para el tratamiento a corto plazo (máximo 48 horas) y vigilando estrechamente la aparición de síntomas cardiovasculares (monitorización continua). El balance beneficio-riesgo para las formas de administración oral y rectal es desfavorable. Tras esta evaluación, las presentaciones orales de ritodrina fueron retiradas del mercado.

- **Antagonista de oxitocina: Atosiban.**

En una revisión Cochrane de 2014⁴ de ensayos aleatorios que compararon los antagonistas del receptor de la oxitocina (atosiban, barusiban) frente a placebo, el uso de estos fármacos aumenta el riesgo de parto dentro de las 48 horas de inicio del tratamiento (RR 1,05, IC del 95% 0,15 - 7,43), aumenta el riesgo de parto prematuro antes de las 28 semanas (RR 3,11, IC del 95%: 1,02 a 9,51), y antes de las 37 semanas (RR 1,17, IC del 95% 0.99- 1.37). Todos los resultados de morbilidad y mortalidad neonatales evaluados fueron estadísticamente similares en ambos grupos. Sin embargo, hubo un desequilibrio en la asignación de las mujeres con APP en la gestación temprana (menos de 26 semanas) y muchas más mujeres en este subgrupo fueron asignados al grupo de atosiban. Además, más mujeres en el grupo placebo que en el grupo atosiban recibieron tratamiento de rescate, y esto puede haber confundido a la estimación de los verdaderos efectos de atosiban en comparación con el placebo. Los criterios para la conmutación de las terapias no fueron estrictamente definidos, por lo que el análisis de estos efectos resulta complicado. Por último, había una variación sustancial en el uso de corticoides en los diferentes ensayos.

Cuando se comparaba atosiban con otros tocolíticos sí que se obtuvieron resultados positivos. Ha demostrado ser tan eficaz como los agonistas de receptores beta-adrenérgicos en la prevención del parto prematuro dentro de las 48 horas después del inicio del tratamiento (RR 0,89, IC del 95%: 0,66 a 1,22). Este resultado presenta también la limitación de comparar ensayos que utilizaban terbutalina y salbutamol como control activo, que son fármacos que no han demostrado eficacia. Por otro lado, el uso de atosiban se asoció con un riesgo significativamente menor de efectos secundarios maternos que requieren la interrupción del tratamiento que los agonistas de los receptores beta-adrenérgicos (RR 0,05, IC del 95%: 0,02 a 0,11).

- **Bloqueante de canales de calcio: Nifedipino.**

En una revisión sistemática y metaanálisis de la Biblioteca Cochrane de 2014⁵ donde se incluyeron 38 ensayos aleatorios y 3.550 mujeres se demostró que el uso de los bloqueantes de los canales de calcio redujo el riesgo de parto prematuro dentro de las 48 horas tras el ingreso en el ensayo en comparación con placebo o ningún tratamiento (RR 0.30, IC 95% 0,21-0,43; 2 ensayos, n = 173 participantes). Presentaron algunos beneficios sobre los antagonistas de receptor de oxitocina, aunque éstos produjeron menos efectos adversos maternos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que no se observaron diferencias en la mortalidad perinatal y los datos sobre resultados a largo a largo plazo fueron limitadas.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Nombre	Atosiban	Ritodrina
Presentación	- Solución inyectable 6.75 mg/0.9ml - Concentrado para solución para perfusión 37.5 mg/ 5mL	Ampollas de 50 mg/5 mL
Posología	3 etapas: - Dosis inicial: Bolo 6.75 mg. - Perfusión iv continua a 0.30 mg/min durante 3 horas (54 mg) - Perfusión iv continua de mantenimiento a 0.10 mg/min hasta 45 h (máx 270 mg).	Infusión intravenosa: dosis inicial de 0,05 mg/min, que se irá incrementando gradualmente según respuesta, a una tasa de 0,05 mg/minuto cada 10 minutos, hasta obtener los resultados esperados, o hasta que se presenten efectos no deseados o el parto siga su evolución a pesar del tratamiento con la dosis máxima (0.04/min). Debería mantenerse de 12-48 h después de cesar las contracciones (máximo 48 h).
Indicación aprobada en Ficha Técnica	Retraso del parto prematuro inminente en mujeres adultas embarazadas que presenten: - Contracciones uterinas regulares de al menos 30 seg y con una frecuencia mayor o igual a 4 contracciones cada 30 min. - Dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para nulíparas) y borrado en 50% o más. - Edad gestacional de 24 a 33 semanas completas. - Frecuencia fetal normal.	Prevención del parto prematuro entre las 22 y 37 semanas de gestación.
Efectos adversos	- Muy frecuentes: náuseas. - Frecuentes: hiperglucemia, cefalea, mareo, taquicardia, hipotensión, rubor, vómitos, reacción en el lugar de inyección. - Poco frecuentes: insomnio, prurito, erupción, pirexia. - Raros: reacción alérgica, hemorragia uterina, atonía uterina.	Notificadas reacciones adversas cardiovasculares graves y mortales (isquemia miocárdica, edema pulmonar). Otros: taquicardia materna y fetal, temblor, náuseas, vómitos, cefalea, eritema, agitación, nerviosismo, malestar general.
Utilización de recursos	Requiere personal que administre primero el bolo y posteriormente mantenga la perfusión durante 48 horas.	Requiere personal para la administración y mantenimiento de la perfusión durante 48 horas.
Conveniencia	Indicación aprobada en ficha técnica	Prácticamente se ha dejado de usar en el hospital por riesgo de efectos adversos maternos graves.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Nifedipino inhibe la contracción impidiendo el flujo de calcio al interior de la célula, mediante bloqueo de los canales de calcio. Tiene menor efecto sobre el músculo cardíaco que otros bloqueantes de los canales de calcio y mayor sobre el músculo uterino.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

La indicación de nifedipino como tocolítico en el tratamiento de APP fue aprobada tras la solicitud del laboratorio fabricante de la solución oral, basándose en la evidencia demostrada por el uso de nifedipino en formas sólidas. El laboratorio fabricante de nifedipino cápsulas no solicitó en ningún momento esta indicación.

- Nifedipino cápsulas: Las indicaciones aprobadas en ficha técnica para nifedipino cápsulas son angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo) y tratamiento de la hipertensión arterial.
- Nifedipino solución oral (Nife-par®): Autorizado por la AEMPS el 1/12/2013, comercializado el 1/10/2014.

Indicado 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 del 50%.
- edad de al menos 18 años
- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas
- frecuencia cardiaca fetal normal.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Nifedipino cápsulas:

Se han usado a diferentes pautas:

- UpToDate¹⁴: La dosis óptima no está bien definida. Una práctica habitual es administrar v.o. una dosis inicial de 20 mg, seguida por dosis adicionales de 20 mg cada 90 min. Si continúan las contracciones pueden administrarse 20 mg cada 3-8 h durante 72 h como máximo, y con una dosis máxima de 180 mg/día.
- The American Collage of Obstetricians and Gynecologist (ACOG)⁶: Recomienda dosis de carga de 30 mg, seguida de 10-20 mg/ 4-6 h. La duración máxima del tratamiento son 48 horas.
- Royal College of Obstetrician and Gynecologists (RCOG) 2011⁷: Recomienda una dosis inicial de 20 mg y continuar con 10-20 mg /6-8 h, durante un máximo de 48 horas.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹: La dosis inicial que recomienda es 10 mg/15-20 min (hasta 4 dosis), seguir con 20 mg/6-8 h durante 2-3 días.

Nifedipino solución oral (posología en ficha técnica):

Primeras 24 h:

-Dosis máx 160 mg.

-D inicial: 10 mg.

-Si no ceden contracciones, dosis sucesivas de 7.5 mg/15 min, sin superar los 40 mg durante la primera hora.

-Dosis siguientes: 15 mg/6-8h.

Siguientes 24-72 h:

15 mg/6-8 h según respuesta.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría: No procede.

Mayores de 65 años: No procede.

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: En pacientes con la función hepática alterada se puede producir un marcado aumento de la vida media de eliminación y una disminución del aclaramiento, por lo que en casos de insuficiencia hepática la ficha técnica recomienda hacer un cuidadoso seguimiento, pudiendo ser necesario una reducción de dosis en casos graves.

CFT Área IV	Fecha:	31/05/2016
NIFEDIPINO en amenaza de parto prematuro	Página:	6

4.5 Farmacocinética.

Nifedipino se absorbe con rapidez y casi completamente (aprox. 100%), pero debido a un efecto de primer paso su biodisponibilidad es del 45-56% (cápsulas) o 45-68% (solución oral). La administración simultánea con alimentos retrasa pero no reduce su absorción.

Se distribuye rápidamente por todo el organismo y se metaboliza casi completamente en el hígado (también en intestino) principalmente por procesos oxidativos, resultando metabolitos sin actividad farmacodinámica. Se excreta fundamentalmente por vía renal en forma de metabolitos, y alrededor del 15-20% por vía biliar con las heces. El principio activo inalterado solo 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.

Parámetros farmacocinéticos (obtenidos de las Fichas Técnicas de los productos):

- **Nifedipino cápsulas 10 mg:**

C_{max} (mcg/l): 65-100
T_{max} (h) ayunas: ½-1
T_{max} (h) postprandial: 1-2
T_{1/2} (h): 1,7 – 3,4
Paso a placenta: probable.
Paso a través de BHE: 5% aprox.

- **Nifedipino solución:**

Para una dosis de 30 mg por vía oral, las concentraciones plasmáticas media fueron 419 mcg/l y se alcanzaron a los 20 minutos post-administración.
C_{max} (mcg/l): 419
T_{max} (h) ayunas: 0,3
T_{1/2} (h): 1,7 – 3,4
Se ha detectado en sangre de cordón umbilical y en líquido amniótico.

- **Comunes:**

Unión a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%, aproximadamente.
Aclaramiento total (sistémico): i.v.: 6-10 ml.min-1.kg-1p.c.
Eliminación acumulativa de los metabolitos en orina tras administración i.v.: 0-48 h: 60 - 80% de la dosis

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

No se dispone del informe EPAR de la E.M.A, ni del informe CEDER de la F.D.A.

La ficha técnica de Nife-par® recoge que “la eficacia y seguridad de nifedipino en el tratamiento de la APP ha sido demostrada en 12 ensayos controlados llevados a cabo en formas sólidas orales (cápsulas o comprimidos) y que han incluido un total de 1.029 mujeres”.

En fecha 18 de mayo de 2016 se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline con Pubmed. Se buscó en términos MESH “*nifedipine*” AND “*obstetric labor, premature*”. Se limitó la búsqueda a ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se dispone de 57 ensayos clínicos aleatorizados controlados, 13 revisiones sistemáticas y 8 metaanálisis.

Para la evaluación de la eficacia de un medicamento que lleva años usándose para esta indicación y del que se dispone de tanta información, lo más correcto es basarse en los metaanálisis y revisiones sistemáticas, por su mayor nivel de evidencia. Disponemos de un

metaanálisis en red publicado en octubre de 2012⁹. Estos estudios evalúan toda la evidencia disponible, directa e indirecta, de cada fármaco o grupo en comparación con cualquier otra opción. Por esta razón consideramos para esta evaluación este metaanálisis en red, 2 ensayos clínicos incluidos en dicho metaanálisis ^{11,12}, además de un ensayo clínico aleatorizado¹⁰ que, al ser más reciente, no está incluido en dicho metaanálisis.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

De los ensayos clínicos publicados hemos seleccionado aquellos en los que se compara nifedipino con atosiban, práctica habitual realizada en nuestro Hospital.

Existe un ensayo clínico reciente (APOSTEL-III, 2014) ¹³ que valora la eficacia en términos de morbilidad y mortalidad neonatal grave, a diferencia de los estudios anteriores que valoraban únicamente la eficacia tocolítica; sin embargo, los resultados de este estudio no han sido publicados todavía.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

El objetivo principal de la administración de un agente tocolítico es el retraso del parto al menos 48 horas para poder administrar a la gestante los corticoides necesarios para la maduración pulmonar fetal y de este modo mejorar el pronóstico de los recién nacidos con prematuridad. Otros aspectos a valorar son los efectos secundarios sobre la madre, los efectos secundarios sobre el niño y efectos sobre la mejora de la morbilidad en el recién nacido.

La mayoría de los ensayos miden la eficacia de los tocolíticos como la capacidad que tienen para retrasar el parto 48 horas que, en la práctica, es el objetivo inmediato. Ésta es una variable intermedia o subrogada, ya que cuando se administra un tocolítico el resultado clínico que esperamos es la supervivencia del neonato. Podrían ser variables finales la reducción del distrés respiratorio o la mortalidad perinatal. Como no hay evidencia de que el uso de tocolíticos mejore el resultado neonatal, el retraso del parto es una variable intermedia no predictiva.

Variables empleadas en el ensayo clínico ¹⁰ : Referencia: Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. <i>Obstet Gynecol.</i> 2012 Dec;120(6)			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
<u>Variable principal:</u> Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las primeras 48h tras la administración del fármaco.	No fracaso en 48 h	La finalidad de esta variable es determinar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 48 horas.	Intermedia.
<u>Variables secundarias</u> Nº de mujeres de todas las que se tenía intención de tratar que no parieron antes de las 48 h del inicio del tratamiento.	No parto en 48 h	La finalidad de esta variable es determinar la efectividad del fármaco en 48 horas, por eso se hace el análisis sobre todas las pacientes incluidas en el ensayo (intención de tratar).	Intermedia.

Variables empleadas en el ensayo clínico¹¹:

Referencia : *Wafa R. Al-Omari, Haider B. Al-Shammaa, Enas M. Al- Tikriti, Khalid W. Ahmed. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 129-134*

EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
<i>Variables principales :</i> <i>Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las primeras 48h tras la administración del fármaco.</i>	No fracaso en 48 h	La finalidad de esta variable es determinar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 48 horas.	Intermedia.
<i>Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de los primeros 7 días tras la administración del fármaco.</i>	No fracaso en 7 días	La finalidad de esta variable es determinar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 7 días.	Intermedia.

Variables empleadas en el ensayo clínico¹²:

Referencia: *M. Kashanian, A.R. Akbarian, M. Soltanzadeh. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. International Journal of Gynecology and Obstetrics (2005) 91, 10-14*

EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
<i>Variables principales :</i> <i>Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las primeras 48 tras la administración del fármaco.</i>	No fracaso en 48 h	La finalidad de esta variable es determinar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 48 horas.	Intermedia.
<i>Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de los primeros 7 días tras la administración del fármaco.</i>	No fracaso en 7 días	La finalidad de esta variable es determinar la eficacia y tolerabilidad del fármaco en 7 días.	Intermedia.
Nº de mujeres de todas las que se tenía intención de tratar que no parieron antes de las 48 h del inicio del tratamiento.	No parto en 48 h	La finalidad de esta variable es determinar la efectividad del fármaco en 48 horas, por eso se hace el análisis sobre todas las pacientes incluidas en el ensayo (intención de tratar).	Intermedia.
Nº de mujeres de todas las que se tenía intención de tratar que no parieron antes de los 7 días del inicio del tratamiento.	No parto en 7 días.	La finalidad de esta variable es determina la efectividad del fármaco en 7 días.	Intermedia.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos**Resultados de eficacia¹⁰:**

Referencia: *Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2012 Dec;120(6)*

-Nº de pacientes: 145

-Diseño: aleatorizado, abierto, unicéntrico.

-Dos grupos experimentales: 1. Atosiban: Bolus iv de 6.75 mg seguido de infusión iv 300 mcg/min las primeras 3 h seguido de 100 mcg/min otras 45 h .

2. Nifedipino oral. Dosis de carga 20 mg seguida de otras dos dosis de 20 mg cada 20-30 min según sea necesario. 6 horas después puede iniciarse una dosis de mantenimiento con 20-40 mg 4 veces al día durante 48 h.

Si después de una hora o más el tocolítico administrado no era efectivo, se realizaba un "cross-over" y administraba un tocolítico alternativo.

-Variable primaria: Eficacia tocolítica y perfil de tolerabilidad (proporción de mujeres que no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las 48 h).

-Variables secundarias: edad gestacional al momento del parto y morbilidad neonatal y mortalidad relacionada con la prematuridad que fueron evaluados hasta el alta o muerte neonatal.

-Criterios de inclusión: Edad gestacional entre 24-34 semanas (confirmado fecha de última regla fiable y por ecografía realizada antes de las 20 semanas).
Mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas: 4 o más contracciones uterinas que duran 30 segundos o más en 30 minutos, con borramiento cervical de al menos 50% y dilatación de 0-4 cm en mujeres nulíparas o 1-4 cm en mujeres múltiples.

-Criterios de exclusión: Ruptura de membranas, sangrado vaginal por placenta previa o desprendimiento de placenta, fiebre, preeclampsia grave, enfermedad hepática o cardiovascular de la madre, presión arterial sistólica de menos de 90 mm de mercurio, malformación uterina conocida, restricción del crecimiento intrauterino por debajo del cuartil quinto, mal estado fetal, diagnóstico preparto de grandes malformaciones fetales, gestaciones múltiples que no sean gemelos (trillizos o más) y muerte fetal.

-Pérdidas:
-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.
- Cálculo de tamaño muestral: De acuerdo con los resultados de un ensayo anterior que demostró que la eficacia de atosiban es 71.40% a las 48 h, 70 mujeres por grupo se considera suficiente para demostrar una diferencia del 25% en la eficacia y tolerabilidad de atosiban en comparación con nifedipino (es decir, 71,4% a 46,4%) con un nivel de significación del 95% (alfa=0.05) y una potencia de 80% (beta=0.2).

Resultados						
Variable evaluada en el estudio	Atosiban (n=70)	Nifedipino (n=75)	OR¹⁰ (IC95)	RAR* (IC95%)	NNT (IC 95%)	Valor p de la diferencia
Resultado principal de eficacia y tolerabilidad: -Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las primeras 48h tras la administración del fármaco.	68.6%	52.0%	2.26 (1.10-4.63)	16.57% (1.83-32.51%)	6 (3-55)	0.04
Resultado secundario de eficacia: -Proporción de mujeres que dan a luz 48h después del inicio del tratamiento.	85.7%	92.0%	0.54 (0.18-1.61)	6.29% (4.64-16.79%)	16 (6-22)	0.23

Atosiban, comparado con nifedipino, es superior en términos de proporción de mujeres que no dan a luz prematuramente y no requieren un segundo tocolítico en las 48 h posteriores a la administración del primer tocolítico. En cuanto a la proporción de mujeres que dan a luz 48 después del inicio del tratamiento, nifedipino resultó ser superior.

Resultados de eficacia¹¹:							
Referencia: Wafa R. Al-Omari, Haider B. Al-Shammaa, Enas M. Al- Tikriti, Khalid W. Ahmed. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 128 (2006) 129-134							
-Nº de pacientes: 63 -Diseño: ensayo controlado, de asignación aleatoria, unicéntrico. -Dos grupos experimentales: 1. Atosiban: Bolus iv de 6.75 mg durante 1 minuto seguido de infusión iv de 18 mg/h durante 3 horas, sseguido de 6 g/h durante 24-48 horas. 2. Nifedipino oral (comprimidos) 10 mg cada 15 minutos hasta conseguir inhibir las contracciones uterinas (0-4 contracciones/hora). La dosis máxima era de 40 mg durante la primera hora, con una dosis posterior de mantenimiento de 10 mg de nifedipino cada 4-6 horas. Si después de una hora o más el tocolítico administrado no era efectivo, se realizaba un "cross-over" y administraba un tocolítico alternativo. -Variable primaria: Eficacia tocolítica y perfil de tolerabilidad (proporción de mujeres que no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las 48 h). -Criterios de inclusión: Edad gestacional entre 24-34 semanas (confirmado fecha de última regla fiable y por ecografía realizada antes de las 20 semanas). Mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas: 4 o más contracciones uterinas por 20 minutos, con una duración de al menos 30 segundos, y dilatación cervical de 0-3 cm en mujeres nulíparas o 1-3 cm en mujeres múltiples con borramiento cervical del 50 %. Todas con membranas intactas. -Criterios de exclusión: embarazo múltiple, ruptura de membranas, complicaciones médicas ó de otro tipo y tratamiento tocolítico previo. - Pérdidas: ninguna. -Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.							
Resultados							
Intervalo de eficacia	Edad gestacional (semanas)	Atosiban (n=31)	Nifedipino (n=32)	OR¹⁰ (IC95)	RAR* (IC95%)	NNT (IC 95%)	Valor p de la diferencia
En 48 horas	< 28	1/5 (20%)	3/3 (100%)	0	80 %	1	0.0404

	≥ 28	19/26 (73.5%)	18/29 (62.3%)	1.65	11.2 %	9	0.3894
En 7 días	< 28	1/5 (20%)	1/2 (50%)	0.25	30 %	3	0.4684
	≥ 28	17/26 (63.38%)	15/29 (51.7%)	1.76	11.68	8	0.3096

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la eficacia y la efectividad tocolítica a las 48 horas y a los 7 días.

Resultados de eficacia¹²:

Referencia: M. Kashanian, A.R. Akbarian, M. Soltanzadeh. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2005) 91, 10-14

-Nº de pacientes: 80

-Diseño: ensayo randomizado, controlado, unicéntrico.

-Dos grupos experimentales: 1. Atosiban: Bolus iv de 6.75 mg seguido de infusión iv 300 mcg/min por un máximo de 12 h, o 6 h después del cese de las contracciones.

2. Nifedipino oral. Dosis de carga 10 mg por vía sublingual cada 20 min por 4 dosis.

Si las contracciones disminuyen, se continúa con una dosis oral de 20 mg cada 6 h para las primeras 24 h, y después cada 8 h durante las 24 h siguientes, y finalmente cada 8 h durante las últimas 24 h (máximo 72 h).

Si después de una hora o más el tocolítico administrado no era efectivo, se realizaba un "cross-over" y administraba un tocolítico alternativo.

-Variable primaria: Eficacia tocolítica y perfil de tolerabilidad (proporción de mujeres que no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las 48 h).

-Criterios de inclusión: Edad gestacional entre 26-34 semanas (confirmado fecha de última regla fiable y por ecografía realizada antes de las 20 semanas).

Mujeres con trabajo de parto prematuro y membranas intactas: 4 ó más contracciones uterinas en 20 min u 8 en 60 min, dilatación cervical de 1 cm y borramiento cervical del 50%.

-Criterios de exclusión: pacientes con sangrado vaginal, muerte fetal, antecedentes de traumatismo, dilatación cervical mayor de 3 cm, patología cardiovascular materna, cualquier anomalía uterina conocida, tensión arterial materna menor de 90/50.

-Pérdidas: ninguna.

-Tipo de análisis: Análisis por intención de tratar.

- Tamaño muestral: 40 pacientes en cada grupo, con un nivel de significación del 95% (alfa=0.05) y una potencia de 80% (beta=0.20).

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Atosiban (n=40)	Nifedipino (n=40)
Ausencia de respuesta (parto antes de 48 h)	7 (17.5 %)	10 (25%)
Retraso del parto por 48 h	33 (82.5%)	30 (75%)
Retraso del parto por más de 7 días	30 (75%)	26 (65%)
Intervalo medio entre el comienzo de tratamiento tocolítico y el parto (en pacientes con ausencia de respuesta al tratamiento)	12.25 ± 8.09	8.78 ± 3.67
Intervalo medio entre el comienzo de tratamiento tocolítico y el parto (en pacientes con respuesta al tratamiento)	29.03 ± 16.12	22.85 ± 13.9

En los intervalos medios entre el comienzo del tratamiento tocolítico y el parto no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre atosiban y nifedipino.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Analizamos los aspectos que son considerados básicos para que un ensayo tenga un buen nivel de validez:

-Asignación aleatoria y ocultación de la secuencia de aleatorización: Estudio aleatorizado pero no ciego. La asignación de los grupos se hizo de forma aleatoria en bloques de 10 usando un programa de informático de creación de secuencias aleatorias. Dicha secuencia de aleatorización se guardaba en un lugar cerrado y se mantenía oculta hasta el momento en que se administraba el fármaco. Debido a que los dos fármacos en estudio se administran por vías diferentes no se hizo un ensayo ciego.

-Análisis por intención de tratar.

-Las características basales de los pacientes asignados a cada grupo, tanto demográficas como obstétricas fueron comparables, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

-Las variables empleadas para el análisis de la eficacia son variables intermedias. Se estudia el efecto tocolítico del fármaco, es decir, si retrasa el parto o no, pero lo que tiene realmente relevancia clínica es el beneficio de la administración del fármaco sobre el neonato, y esa no es la variable principal ni el objetivo de este ensayo.

B. Aplicabilidad de los ensayos a la práctica del hospital

Actualmente en nuestro hospital para el tratamiento de la APP se usa atosiban, por tanto para valorar la introducción de nifedipino hay que compararlo con atosiban, que es precisamente lo que se hace en estos ensayos.

En cuanto a las dosis y pauta de atosiban en el ensayo, coinciden con las recomendaciones de la ficha técnica del producto. En cuanto a la dosis de nifedipino, en la práctica clínica se ha usado a diferentes dosis y con diferentes pautas. La dosis que se usó en el ensayo más reciente¹⁰ fue la siguiente: dosis de carga de 20 mg seguida de otras dos dosis de 20 mg cada 20-30 min si es necesario y dosis de mantenimiento a las 6 horas con 20-40 mg cuatro veces al día durante 48 horas. Esta dosis se asemeja a las recomendaciones que incluyen las dosis más alta de nifedipino. Además son dosis más altas que las recomendadas en la ficha técnica del nifedipino en solución. Esto ha podido sobreestimar el efecto del nifedipino en el retraso del parto, así como ocasionar que haya sido menos tolerado que atosiban.

La variable más práctica y que suele ser variable principal en la mayoría de los ensayos sobre tocolíticos es la de proporción de mujeres que dan a luz 48 horas después de la administración del tocolítico, por ser el tiempo necesario para poder administrar a la embarazada los corticoides necesarios para la maduración fetal y que éstos hagan efecto. En este caso es una variable secundaria.

Las pacientes en las que, una hora después de su administración, el fármaco no resultaba efectivo o si aparecían efectos adversos, iniciaban la terapia con el tocolítico alternativo. En el caso de ser necesario, se administraba indometacina como tercera opción. Este crossover dificulta el análisis de la eficacia del tocolítico.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Referencia⁹: Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6226.

El objetivo principal de la revisión es determinar cuál es el agente tocolítico más efectivo en retrasar el parto. Se seleccionaron todos los ensayos controlados de asignación aleatoria de tratamiento tocolítico en mujeres en riesgo de parto prematuro. Se excluyeron los estudios con alto riesgo de sesgo y que incluían a mujeres con alto riesgo de parto prematuro (gestación múltiple y rotura de membranas). Se realizó un metaanálisis en red usando el modelo de efectos aleatorios.

Se incluyeron 95 ECA.
Conclusiones: Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y bloqueantes de canales de calcio son los que tienen mayor probabilidad de retrasar el parto y obtener mejores resultados neonatales y maternos.

Resultados			
VARIABLES DE EFICACIA:	Grupo activo	Grupo control	OR (IC 95%)
-Mujeres que dan a luz después de las 48 h tras el inicio del tratamiento.	Bloqueantes canales de calcio	Placebo	2.78 (1.26-8.61)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Placebo	2.06 (1.12-3.9)
	Antagonistas del receptor de oxitocina	Bloqueantes de canales de calcio	0.74 (0.34-1.62)
-Mortalidad neonatal	Bloqueantes canales de calcio	Placebo	0.39 (0.09-1.49)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Placebo	0.62 (0,16-2.35)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Bloqueantes de canales de calcio	1,61 (0,38-7,05)
-Síndrome de distrés respiratorio neonatal	Bloqueantes canales de calcio	Placebo	0,71 (0,37-1,43)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Placebo	0,89 (0,55-1,37)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Bloqueantes de canales de calcio	1,24 (0,62-2,39)

En el retraso del parto 48 horas tras el inicio del tratamiento, los bloqueantes de los canales de calcio demostraron ser superiores a placebo. Comparados con los antagonistas del receptor de la oxitocina, hubo menos partos prematuros en las pacientes tratadas con antagonistas del calcio, pero esa diferencia no fue estadísticamente significativa. Así que se concluye que los bloqueantes de canales de calcio y los antagonistas de oxitocina tienen la misma eficacia en la reducción de partos prematuros antes de las 48 horas tras el inicio del tratamiento.

No se encontraron pruebas claras de beneficio para la mortalidad neonatal de ningún tocolítico frente a placebo. Los datos sugieren que los bloqueantes de canales de calcio fueron más efectivos que otros tocolíticos en la reducción de la mortalidad neonatal y en la reducción del síndrome de distrés respiratorio neonatal, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

5.4.1 Guías de Práctica clínica

- La **Guía de Práctica Clínica de la RCOG** de 2011 establece unas recomendaciones en las que se pone de manifiesto algunas de las incertidumbres que afectan a los tocolíticos⁷:

Con grado de recomendación A:

- 1- Nifedipino y atosiban tienen eficacia comparable para retrasar el parto 7 días.
- 2- Comparado con beta-agonistas, nifedipino está asociado con mejoría de resultado neonatal, aunque no hay datos a largo plazo.

Con grado de recomendación B:

- 1- La tocolisis debería ser considerada si se puede hacer un buen uso de los pocos días ganados, para completar un curso de corticoides o para trasladar a la paciente a otro centro que disponga de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, este beneficio no ha sido formalmente evaluado en estudios randomizados.
- 2- El uso de varios fármacos tocolíticos está asociado con riesgo más alto de efectos adversos y por ello debería ser evitado.
- 3- Los efectos secundarios en el niño de los fármacos alternativos a beta-agonistas son poco conocidos. La mayoría de los tocolíticos han sido comparados con beta-agonistas. Hay insuficientes datos sobre el seguimiento a largo plazo para poder sacar conclusiones acerca de los efectos secundarios de cualquiera de los fármacos tocolíticos.

En esta guía se recomienda discutir la evidencia disponible con la mujer y su pareja y tener en cuenta sus preferencias a la hora de tomar una decisión sobre su tratamiento.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Los efectos adversos maternos más frecuentemente asociados con el uso de nifedipino son cefalea y rubefacción, habitualmente transitorios (unas 24 horas). Sin embargo, nifedipino puede provocar también efectos más relevantes, como hipotensión arterial, taquicardia refleja, elevación de transaminasas e isquemia miocárdica.

El uso de nifedipino para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es más seguro, tanto para la madre como para el recién nacido, que el de β -miméticos como ritodrina.

Los datos disponibles también sugieren que la seguridad de nifedipino para el recién nacido es al menos similar, a la del atosibán.

El uso de nifedipino no está exento de riesgos potenciales que se han descrito, casi invariablemente, asociados a ciertos factores de riesgo. Estos efectos adversos se han asociado con embarazos múltiples, asociación de tocolíticos, o al uso en alguna situación contraindicada. Por este motivo, deben seguirse una serie de precauciones y no usarlo en una serie de circunstancias que podrían favorecer la aparición de efectos adversos graves. Debe seguirse el criterio estricto de indicación de tocolisis, administrarse vía oral y no sublingual, respetar las dosis y posología recomendada, vigilar la tensión arterial y frecuencia cardíaca, registro cardiotocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino, y mantener o repetir según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas, no asociar con otros fármacos vasoactivos, especialmente β -miméticos o sulfato de magnesio.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Las variables de seguridad taquicardia, hipotensión, palpitaciones, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, prurito y rash son objetivos definidos como secundarios en la metodología de los ensayos. Se exponen los resultados globales en las tablas siguientes:

Referencia¹⁰: Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012 Dec;120(6)

Resultados de seguridad

Morbilidad materna (%)	Atosiban (n=75) %	Nifedipino (n=70) %	OR ¹⁰ (IC95)
Taquicardia	1.4	5.3	3.84 (0.42-35.47)
Hipotensión	2.9	10.7	4.79 (0.88-25.97)
Palpitación	0.0	1.3	---
Dolor de cabeza	2.9	5.3	1.81 (0.29-11.17)
Náuseas	0.0	1.3	---
Vómitos	0.0	0.0	---
Prurito	0.0	1.3	---
Rash	0.0	0.0	---
Mujer con algún efecto secundario	7.1	22.7	4.18 (1.38-12.68)

Nifedipino, comparado con atosibán, produce más reacciones adversas maternas de cualquier tipo.

Referencia¹¹: Wafa R. Al-Omari, Haider B. Al-Shammaa, Enas M. Al- Tikriti, Khalid W. Ahmed. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 128 (2006) 129-134

Resultados de seguridad

Morbilidad materna (%)	Atosiban (n=31) %	Nifedipino (n=32) %	p
Taquicardia	1 (3.2%)	6 (18.8%)	0.14
Hipotensión	1 (3.2%)	14 (43.8%)	0.00019
Palpitación	2 (6.5%)	13 (40.6%)	0.00263
Dolor de cabeza	3 (9.7%)	15 (46.9%)	0.002
Náuseas	23 (74.4%)	3 (9.9%)	0.00001
Vómitos	3 (9.7%)	2 (6.3%)	0.671
Malestar	1 (3.2%)	11 (34.4%)	0.003
Dolor de pecho	1 (3.2%)	0	0.422
Disnea	1 (3.2%)	1 (3.1%)	0.51
Sincope	0	2 (6.3%)	0.49

No se observaron acontecimientos adversos graves en ninguno de los dos grupos. Las náuseas fueron el acontecimiento adverso más común en el grupo tratado con atosiban (74.4%) comparado con el grupo de nifedipino (9.9%) (p=0.00001). Los efectos adversos cardiovasculares

como las palpitations, la hipotensión, los sofocos y el dolor de cabeza, tuvieron una incidencia mayor con nifedipino que con atosiban.

Referencia¹²: M. Kashanian, A.R. Akbarian, M. Soltanzadeh. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2005) 91, 10-14

Resultados de seguridad

Morbilidad materna (%)	Atosiban (n=40) %	Nifedipino (n=40) %
Taquicardia	3 (7.5%)	3 (7.5%)
Hipotensión	3 (7.5%)	9 (22.5%)
Palpitación	1 (2.5%)	0
Dolor de cabeza	0 (0%)	11 (27.5%)
Dolor de costado	0 (0%)	3 (7.5%)
Vértigo	0 (0%)	3 (7.5%)

Atosiban es un fármaco efectivo y seguro, con mínimos efectos secundarios, y puede ser una opción terapéutica en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro, especialmente en pacientes con problemas cardíacos y embarazos múltiples.

Referencia⁹: Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 9;345:e6226.

Resultados

Variable de seguridad:	Grupo activo	Grupo control	OR (IC 95%)
-Efectos adversos maternos	Bloqueantes canales de calcio	Placebo	3,80 (1,02-16,92)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Placebo	1,63 (0,4-6,85)
	Antagonista del receptor de oxitocina	Bloqueantes de canales de calcio	0,52 (0,13-1,87)

6.3 Precauciones de empleo en casos especiales

Contraindicaciones: vigilar la tensión arterial y frecuencia cardíaca, registro cardiotocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino, y mantener o repetir según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas, no asociar con otros fármacos vasoactivos, especialmente β -miméticos o sulfato de magnesio.

Hay que tener especial precaución en embarazo múltiples, ya que la mayoría de las complicaciones maternas severas asociadas al uso nifedipino se han producido en estos embarazos, que son, a su vez, una de las situaciones donde puede ser de mayor interés retrasar el parto hasta que pueda haberse administrado corticoterapia durante 48 horas. Deberá extremarse la precaución, evaluando con especial atención la relación entre beneficio fetal y riesgo materno.

Monitorización de efectos adversos: vigilar la tensión arterial y frecuencia cardíaca, registro cardiotocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino, y mantener o repetir

según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas, no asociar con otros fármacos vasoactivos, especialmente β -miméticos o sulfato de magnesio.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Atosiban a) Solución inyectable 6.75 mg/0.9ml b) Concentrado para solución para perfusión 37.5 mg/ 5mL	Nifedipino 10 mg (Adalat®) Cápsulas blandas	Nifedipino 5 mg/mL (Nife-par®) Solución oral 30 mL
Precio unitario	a) 8.55 € * b) 37.44 € *	0.032 € *	200 € **
Posología Dosis de carga	6.75 mg en bolo de 1 min (1 vial de 6.75 mg)	No hay unanimidad en la posología ⁷ . 20 mg (2 cápsulas de 10 mg)	Primeras 24 h: -Dosis máx 160 mg. -D inicial: 10 mg. -Si no ceden contracciones, dosis sucesivas de 7.5 mg/15 min, sin superar los 40 mg durante la primera hora.
Dosis posteriores o mantenimiento	Infusión 3 horas 300 mcg /min hasta 3 horas (54 mg) Infusión 45 horas 100 mcg/min hasta 45 horas (270 mg) (Total: 324 mg, 9 viales)	10 mg 3 o 4 veces al día (máx 48 h) (7 cápsulas de 10 mg)	-Dosis siguientes: 15 mg/6-8h. Sigüientes 24-72 h: 15 mg/6-8 h según respuesta.
Coste tratamiento completo	345.51€ (Usando dosis máx)	0.29 € (Asumiendo la dosis máxima)	273.33 € (Si dosis máxima y aprovechamiento de dosis)
Costes directos asociados	***	---	---
Coste incremental (diferencial) ****respecto a la terapia de referencia	0 € (fármaco de referencia)	-345.22 €	-72,18 €
* Precio de adquisición en el HUCA.			
** PVL +4% IVA consultado en la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos a través de Portalfarma, disponible en https://botplusweb.portalfarma.com/ , acceso el 20 de Mayo de 2016.			
*** Habría que calcular el coste de la sueroterapia, pero se puede estimar como poco importante.			
****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado (nifedipino cápsulas).			

7.2 Coste eficacia incremental

Variable evaluada	Eficacia de nifedipino	Eficacia de atosiban	Diferencia de eficacia	Coste incremental	Coste eficacia incremental (CEI)
<i>Proporción de mujeres que no parieron y no necesitaron un tocolítico alternativo dentro de las primeras 48 tras la administración del fármaco.</i>	52%	68,6%	-16,57% (-1,83— 32,5%) NNT=-6 (-55 a -3)	-72,18 €	-433,08 € (216,54 a -3969,9 €)

Aceptando el resultado de la variable principal del ensayo clínico más reciente publicado, nifedipino sería menos eficaz pero de menor coste, siendo necesario tratar a 6 pacientes para encontrar una que pueda beneficiarse de nifedipino frente a atosiban. Esto tendría un coste inferior de 433,08 €.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual		
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Impacto económico anual
200 *	-345,22 €	-69.044 €

*Estimación de pacientes aportada por el solicitante.

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

- **Eficacia**

En cuanto a eficacia, nifedipino se ha mostrado eficaz frente a placebo y al menos tan eficaz como atosiban. No se ha hecho ningún ensayo clínico con nifedipino solución. El laboratorio ha solicitado la aprobación de la nueva indicación con los datos disponibles de nifedipino cápsulas.

Es necesario realizar más ensayos bien diseñados para determinar el beneficio infantil a corto y largo plazo de los bloqueantes de canales de calcio sobre el placebo o ningún tratamiento y otros tocolíticos, particularmente antagonistas de oxitocina. Otro foco importante para los futuros ensayos es la identificación de los regímenes de dosificación óptimos de diferentes tipos de bloqueantes de canales de calcio y la formulación (cápsulas frente a solución).

- **Seguridad**

El uso de nifedipino para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro es más seguro, tanto para la madre como para el recién nacido, que el de betaetamiméticos-miméticos como ritodrina.

Los datos disponibles también sugieren que la seguridad de nifedipino para el recién nacido es al menos similar, o superior, a la del atosibán, destacando la menor incidencia de distrés respiratorio con nifedipino. En cuanto a las contraindicaciones maternas, son las mismas para atosibán y nifedipino por tanto, ninguna paciente se beneficiaría más de alguno de ellos.

El uso de nifedipino no está exento de riesgos potenciales, que se han descrito, casi invariablemente, asociados a ciertos factores de riesgo. Por este motivo, el uso de nifedipino en embarazadas debe emplearse con una serie de precauciones y está contraindicado en:

- edad gestacional menor de 24 ó mayor de 33 semanas completas
- rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- retraso del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal
- hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- muerte intrauterina del feto
- sospecha de infección intrauterina
- abrupcio placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)
- cardiopatía (incluso estable)
- eclampsia y pre-eclampsia
- situaciones de alto gasto (hipertiroidismo)
- hipertensión arterial
- TA sistólica <90 mm Hg

La dosis de nifedipino en la APP no está bien establecida, pero dosis superiores a 60 mg se han asociado a un aumento de las reacciones adversas de cefalea e hipotensión.

- **Coste**

El coste de tratamiento paciente con nifedipino es de 273.33 € mientras que el de atosiban es de 345.51 €.

10. DECISIÓN

A4.- **NO SE INCLUYE EN LA GUÍA** por insuficiente evidencia de su eficacia comparada con el tratamiento actual que se realiza en el Hospital

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar MT, Bajo J, Manzanares S. Parto pretérmino y prematuridad. Tratamiento de la amenaza y parto pretérmino. En Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT, Editores. Fundamentos de Obstetricia (SEGO).Madrid: Grupo ENE publicidad S.A. 2007. p.425-30.
2. NICE guideline: Preterm labour and birth. [Acceso Mayo 2016]
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng25/resources/preterm-labour-and-birth-1837333576645>
3. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2014;2:CD004352.
4. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DN. Oxytocinreceptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev.2014 Jun 6;6:CD004452.
5. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth.Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 5;6:CD002255.
6. American College of Obstetricians and Gynecologist; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin nº 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012 Jun;119(6):1308-17.
Disponibile en <http://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor#H1279823>
7. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Guideline. Tocolysis for women in preterm labour. Green top guideline nº 1b, Feb 2011.
8. González L, Gopequi R, Usandizaga M, Puigventós F: Protocolo de tratamiento de amenaza de parto premature. Actualización 2008. Portal Farmacoterapia Hospital UniversitarioSonDureta.

http://www.elcomprimido.com/FARHSD/PROTPARTOPREMATURO_ACTUALIZACION_Mayo2008.doc

9. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2012 Oct 9;345:e6226.
10. Salim R, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Baram S, Shalev E. Nifedipine compared with atosiban for treating preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6)
11. Wafa R. Al-Omari, Haider B. Al-Shammaa, Enas M. Al- Tikriti, Khalid W. Ahmed. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 128 (2006) 129-134
12. M. Kashanian, A.R. Akbarian, M. Soltanzadeh. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2005) 91, 10-14
13. Elvira OG van Vliet, Ewoud Schuit, Karst Y Heida, Brent C Opmeer, Marjolein Kok, Wilfried Gyselaers, Martina M Porath, Mallory Woiski, Caroline J Bax, Kitty WM Bloemenkamp, Hubertina CJ Scheepers, Yves Jaquemyn, Erik van Beek, Hans JJ Duvekot, Maureen TM Franssen, Bas N Bijvank, Joke H Kok, Arie Franx, Ben Willem J Mol and Martijn A Oudijk. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial)
14. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Up to date Database. Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106 (7):736