



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

**DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
EQUIPO DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS**

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado	Nifedipino 10mg tableta
Institución:	Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Preclampsia severa y Eclampsia Crisis hipertensiva (urgencias y emergencias)
Alternativas del PNME 2005:	Hidralazina 20mg iny
Motivo de la solicitud:	Inexistencia comprobada en el mercado farmacéutico de algún medicamento, concentración o forma farmacéutica considerada en el PNME
Dosificación Diaria:	10-20mg
Vía de administración:	Oral
Costo diario S/.:	0.10
Otros datos de la Solicitud:	

Casos estimados/bimestre:	Cantidad solicitada
13,000	26,000



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TÉCNICO N° 15 – 2006

Nifedipino 10mg tabletas

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Hidralazina 20mg inyectable
ATC/DCI:	C Sistema Cardiovascular C08 Bloqueadores de canales de calcio C08C Bloqueadores de canales de calcio selectivos con efectos principalmente vasculares C08CA Derivados de la Dihidropiridina C08CA05 Nifedipino
DDD:	30mg Vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	Si
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Preeclampsia severa y eclampsia: Crisis hipertensiva en el embarazo (urgencias y emergencias)

INTRODUCCION

- Durante un embarazo normal se presentan cambios considerables en la presión arterial. Dentro de las primeras semanas la presión arterial disminuye como resultado, principalmente, de la relajación general de los músculos en los vasos sanguíneos (Hyttén 1980). Desde aproximadamente el segundo trimestre del embarazo, la presión arterial vuelve a subir lentamente hasta que, al llegar a término, se acerca al nivel



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

anterior al embarazo. Por sí sola, la presión arterial elevada tiene escaso efecto sobre el resultado del embarazo pero los aumentos en la presión arterial pueden asociarse con otras complicaciones. La más común es la preeclampsia y se presenta entre el 2% y el 8% de los embarazos (WHO 1988) (20).

- La preeclampsia es un trastorno multiorgánico, generalmente asociado con un incremento en la presión arterial y la proteinuria (definida habitualmente como mayor a 300mg en una muestra de orina de 24 horas o como 1 + o más en la prueba con tira reactiva) (Davey 1988). En su forma leve afecta al 3% de las mujeres embarazadas y para muchas mujeres que padecen preeclampsia leve el resultado es bueno, con un recién nacido y una madre sanos. La preeclampsia grave afecta entre el 1% y el 2% de las mujeres embarazadas (Brown 1997).
- La preeclampsia puede ocurrir en cualquier momento durante la segunda mitad del mismo o en los primeros días posteriores al parto. Si una preeclampsia grave ocurre luego del parto, la mujer debe recibir una atención de apoyo apropiada hasta que la enfermedad se resuelva, lo que ocurre generalmente en unos pocos días. Habitualmente la preeclampsia grave ocurre antes del parto y el único tratamiento definitivo conocido es la terminación del embarazo mediante el parto del niño y la expulsión de la placenta. Cuando el feto todavía es inmaduro, la decisión acerca de cuándo es mejor el parto puede resultar difícil. Ésta implica un difícil equilibrio entre los riesgos para la mujer derivados de continuar con el embarazo y los riesgos para el niño en caso de nacer demasiado pronto (20).
- La Eclampsia se define como el desarrollo de convulsiones y/o coma no explicados durante el embarazo o en el posparto en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La incidencia reportada es usualmente mayor en centros de referencia, en gestación múltiple y en gestantes sin control prenatal (8).
- La patogénesis de las convulsiones en la eclampsia es desconocida; a pesar de todos los avances aun no hay test confiables o signos para predecir el desarrollo de eclampsia en gestantes con preeclampsia. No existen métodos terapéuticos efectivos para prevenir la eclampsia anteparto o la eclampsia que se presenta después de las 48 horas del parto. El sulfato de magnesio profiláctico es efectivo en prevenir el 50% de los casos de eclampsia que se presentan durante el parto o inmediatamente posparto en mujeres con diagnóstico de preeclampsia. (8)
- Considerando la gran cantidad de factores que pueden influir en la presión arterial, no debe sorprender la frecuente incertidumbre sobre si algún valor anormal específico es potencialmente pernicioso para la mujer. Sin embargo, una vez que la presión arterial supera cierto nivel, existe el riesgo de daño directo a la pared de los vasos sanguíneos, independientemente de lo que haya provocado dicho aumento. El riesgo no es específico al embarazo y es similar para las personas con presión arterial muy



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

elevada que no están embarazadas. El nivel en el cual el riesgo comienza a causar preocupación generalmente está en alrededor de 170 mmHg de presión sistólica o 110 mmHg de diastólica (Redman 1993). Las consecuencias posibles asociadas con tales niveles elevados de presión arterial en la madre son: insuficiencia renal, insuficiencia hepática y hemorragia cerebrovascular. Los riesgos para el nonato incluyen: sufrimiento fetal debido a vasoconstricción que reduce la irrigación sanguínea a través de la placenta y desprendimiento normoplacentario (separación de la placenta de la pared uterina antes del parto).

- Una vez que la presión arterial alcanza los 170 mmHg (sistólica) o los 110 mmHg (diastólica), la mujer queda expuesta a un mayor riesgo de presentar los efectos perniciosos antes mencionados. Por lo tanto y según consenso general, la mujer debería recibir tratamiento con fármacos antihipertensivos para reducir su presión arterial y estar hospitalizada. El objetivo del tratamiento es generar rápidamente una suave reducción de la presión arterial para llevarla a niveles que sean seguros tanto para la madre como para el feto, a la vez de evitar caídas repentinas de la presión arterial que puedan por sí mismas ocasionar problemas como mareos o sufrimiento fetal. Una vez controlada la presión arterial, en muchos casos se deberá tomar la decisión de adelantar el parto, en particular si el embarazo ha llegado o está cerca de término (8).
- En general, los efectos secundarios maternos de los antihipertensivos son similares a los que se observan en el estado no grávido. Todos los fármacos usados para el tratamiento de la hipertensión en el embarazo atraviesan la placenta, por lo que pueden afectar al feto directamente al entrar en la circulación fetal o indirectamente por el efecto que ejercen en la perfusión útero placentaria.
- Según el Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (17) publicado el año 2000, la terapia hipertensiva esta indicada cuando la presión arterial se eleva peligrosamente o se incrementa de manera súbita. Algunos expertos refieren dar tratamiento si la presión arterial diastólica (PAD) es persistente y ≥ 105 mmHg. Otros recién dan tratamiento con una PAD de 110mmHg, cuando se requiere tratamiento el medicamento ideal es el que reduce la presión de manera controlada, no disminuyendo el gasto cardiaco, reversión de la constricción vascular útero placentaria y con mínimos o sin efectos adversos en la madre o el niño. El tratamiento recomendado es la:
 - o Hidralazina se empieza con 5mg IV o 10 mg IM. Si la presión no es controlada, se repite a intervalos de 20 minutos (5 a 10mg, dependiendo de la respuesta). Si la presión se controló repetir cuando sea necesario (usualmente cada 3 horas). Si no se controla la presión con 20mg IV o 30mg IM, considerar otro medicamento.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Labetalol se empieza con 20mg IV como bolo; si el efecto es parcial administrar 40 mg 10 minutos después y 80 mg cada 10 minutos por 2 dosis adicionales. Usar máximo 220mg. Si no se alcanzan los valores esperados de la presión cambiar a otro medicamento. Se debe evitar el labetalol en mujeres con asma o insuficiencia cardiaca congestiva.
- Nifedipino: empezar con 10mg oral y repetir en 30 minutos si es necesario. El nifedipino de acción corta aunque tiene efectos hemodinámicos favorables, se debe tener en cuenta que el nifedipino de acción rápida (en cápsulas que contienen la forma líquida) nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión o emergencias hipertensivas. Actúa rápidamente causando una reducción significativa en la presión arterial dentro de 10 a 20 minutos después de su administración oral.
- Nitroprusiato de sodio: se usa en casos raros de hipertensión cuando no hay respuesta a los medicamentos previos, cuando hay hallazgos clínicos de encefalopatía hipertensiva o ambos. Empezar con una tasa de 0.25ug/(kg min) a un máximo de 5ug/(kg min). Si se usa por más de 4 horas puede ocurrir envenenamiento por cianuro fetal.

FARMACOLOGIA

- Nifedipino es un bloqueador de los canales de calcio del grupo de las dihidropiridinas. cuya vida media es de 4 a 5 horas. Nifedipino es un vasodilatador con efectos antihipertensivos y antianginosos. Este actúa bloqueando la liberación post excitación de los iones de calcio en el músculo liso vascular y cardiaco, de tal modo que inhibe la activación de la ATPasa en la contracción de miofibrillas. El efecto general de este medicamento es la disminución de los niveles de calcio intracelular en las células musculares lisas cardiacas y de la vasculatura coronaria y periférica, dando como resultado la dilatación de las arterias coronarias y periféricas (y arteriolas). El efecto de intensa vasodilatación del músculo liso vascular, da como resultado una actividad simpática refleja lo cual neutraliza efectivamente los efectos inotrópicos negativos de este medicamento.
- La biodisponibilidad de Nifedipino después de la administración oral es de 50 a 60%. Se une en más del 90% a proteínas plasmáticas, tiene un volumen de distribución de 1.4-2.2l/kg. Se metaboliza completamente en el hígado mediante el sistema enzimático P450 (CYP) 3A4 y se excreta principalmente por la orina (90%) como un metabolito inactivo durante las primeras 24 horas. La vida media de distribución y eliminación es de 2.5-3 horas y de 3-4 horas respectivamente (4,5,6).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Las indicaciones formalmente aprobadas por la FDA para Nifedipino son: angina estable, angina vasoespástica variante Prinzmetal e hipertensión esencial (7).
- Según el BNF (21), las indicaciones aprobadas para nifedipino son: profilaxis de angina, hipertensión y Fenómeno de Raynaud.
- En el Perú, las indicaciones aprobadas son: angina de pecho crónica (tratamiento), angina clásica (angina estable crónica o angina asociada al esfuerzo) sin ninguna evidencia de vasoespasmo, angina vasoespástica (Prinzmetal, variante o de reposo), solo o en combinación con otros agentes para el tratamiento de la hipertensión (22).
- La indicación evaluada preeclampsia severa y eclampsia con crisis hipertensiva como urgencias o emergencias hipertensivas no tiene aprobación de la FDA (7).
- Nifedipino es un medicamento considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (1). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye este medicamento (2).
- En el Perú, la Hidralazina en la concentración de 20mg inyectable no se encuentra disponible en la base de datos de Registros Sanitarios (PERUDIS) vigentes a febrero del presente año. (3)

Número de Productos con Registros Sanitarios Vigentes a Febrero del 2006

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Nifedipino	10mg	Tableta	19 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :			
Hidralazina	20mg	Inyectable	00 R. S.

EFICACIA CLINICA COMPARATIVA

Resumen de los Meta-análisis encontrados:

- En un meta-análisis (Magee et al, 1999 (12)), donde se incluyeron 11 ensayos clínicos (570 gestantes con presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg), se encontró que en



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

comparación con la hidralazina, el tratamiento con otros antihipertensivos (labetalol (4 ensayos clínicos) y nifedipino (4 ensayos clínicos)) se asoció con una menor frecuencia de episodios de hipotensión materna, cesáreas realizadas, desprendimientos prematuro de placenta y de recién nacidos con bajos puntajes de Apgar (<7 a los 5 minutos). Los episodios de bradicardia neonatal fueron más frecuentes en neonatos de gestantes tratadas con labetalol, pero solo 1 de los 6 neonatos afectados requirió tratamiento.

- En un meta-análisis (Magee et al, 2003 (11)) que incluyó 21 ensayos clínicos randomizados (ECR) publicados entre 1966 a septiembre del 2002 de antihipertensivos de acción corta para la hipertensión moderada (5 ensayos clínicos) a severa (16 ensayos clínicos) en el embarazo (893 mujeres) de los cuales 8 compararon hidralazina con nifedipino, y 5 con labetalol. Hidralazina se asoció con una menor tendencia a hipertensión severa comparado con labetalol (RR 0.29 (IC 95%: 0.08; 1.04); 2 RCT), pero mayor hipertensión severa que nifedipino o isradipino (RR 1.41 (IC95%:0.95; 2.09); 4 RCT); se encontró heterogeneidad en los resultados de los ensayos clínicos y diferencias en la calidad metodológica. Hidralazina se asoció con más hipotensión materna (RR: 3.29 (IC95%:1.50;7.23); 13 RCT), más cesáreas (RR: 1.30 (IC95%:1.08;1.59); 14 RCT); más desprendimiento de placenta (RR: 4.17 (IC95%:1.19;14.28); 5 RCT); más oliguria materna (RR: 4.00 (IC95%:1.22;12.50); 3RCT), más efectos adversos en la frecuencia cardiaca fetal (RR: 2.04 (IC95%:1.32;3.16); 12 RCT) y mayor riesgo de tener menores puntajes de Apgar al minuto (RR: 2.70 (IC95%:1.27;5.88); 3RCT). Hidralazina se asoció con más efectos adversos (RR: 1.50 (IC95%:1.16; 1.94); 12 RCT) y con menos bradicardia neonatal comparado con labetalol (Diferencia de riesgo: -0.24 (IC95%:-0.42; -0.06); 3 RCT). Las conclusiones de los autores fueron que los resultados no eran lo suficientemente robustos como para guiar la práctica clínica, pero no soportan el uso de hidralazina como medicamento de primera línea para el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo.
- En otro meta-análisis (13) donde se incluyeron 20 estudios clínicos (1.637 mujeres y presión arterial diastólica ≥ 105 mmHg con preclampsia severa o eclampsia). Hubo diez comparaciones diferentes, de las diez comparaciones en esta revisión, cinco compararon la hidralazina con otro agente. Los otros fármacos comparados incluyen la nifedipino, el labetalol, la metildopa, el diazóxido, la prostaciclina, la ketanserina, el urapidil, el sulfato de magnesio y la nimodipina. Todos los fármacos se administraron por vía intravenosa o intramuscular con excepción del nifedipino, que se administró por vía oral. Las dosis variaron considerablemente entre un estudio y otro, tanto en la cantidad como la duración del tratamiento. La hidralazina fue el fármaco más común que se utilizó en las comparaciones con otro agente. El diazóxido administrado en inyecciones en bolo de 75mg parece estar asociado con hipotensión materna que requiere tratamiento y la ketanserina es menos efectiva que la hidralazina para reducir la presión arterial. No existe evidencia adicional clara que demuestre que un agente



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

antihipertensivo en particular sea mejor que otro para el tratamiento de mujeres con hipertensión severa en el embarazo.

Resumen de las Revisiones encontradas:

- En una revisión realizada (14) con estudios publicados en MEDLINE y Cochrane durante los años 1975 a septiembre del 1997 sobre el uso del nifedipino en el embarazo, para el tratamiento de la hipertensión y tocólisis; se concluye que el nifedipino es efectivo para el tratamiento de hipertensión severa y parto pretermino. Asimismo la administración es vía oral el cual es mas fácil administrar que la vía intravenosa. Los efectos adversos descritos aparentemente son mínimos para la madre y el niño.
- Von Dadelszen et al (15) en una revisión sobre los medicamentos antihipertensivos en el manejo de la hipertensión gestacional-preeclampsia; se revisó el tratamiento de la hipertensión severa en el embarazo con antihipertensivos de acción corta comparados con hidralazina, donde se incluyeron 21 ensayos clínicos en 26 publicaciones (1085 mujeres), en 16 de 21 ECR la hipertensión fue severa, la hidralazina fue comparada con otros antihipertensivos como nifedipino (8 ECR), labetalol (5 ECR), ketanserín (4 ECR), urapidil (2 ECR), epoprostenol (1 ECR) o isradipino (1 ECR con 3 publicaciones). La definición de hipertensión severa persistente fue variable como PBD \geq 90mmHg, 95 mmHg, 100 mmHg o \geq 110 mmHg, presión arterial media \geq 120 mmHg y el fracaso al descenso de la presión sistólica/diastólica de 30/15mmHg. Hidralazina no fue diferente comparado con otros antihipertensivos en el impacto de la hipertensión persistente o en el uso de antihipertensivos adicionales. Comparado con nifedipino o isradipino; hidralazina estuvo asociada con una mayor frecuencia a hipertensión severa persistente RR 1.41 (IC95%0.95; 2.1) y con una mayor frecuencia de uso de antihipertensivos adicionales (4 ECR) RR 2.13 (IC95%1.2; 3.9), sin embargo hubo mucha heterogeneidad en estos ensayos clínicos. Hidralazina se asoció con una mayor frecuencia de hipotensión materna comparado con los otros antihipertensivos; comparado con nifedipino o isradipino la diferencia de riesgo fue de 0.01 (-0.01; 0.04). Con respecto a los resultados maternos y perinatales, se encontró que:
 - o Los resultados maternos más severos fueron más frecuentes con hidralazina como: la cesárea (67% (8%-100%)) vs. 59% (5%-100%) para los otros antihipertensivos; desprendimiento prematuro de placenta (18% (3%-20%)) vs. 0% (0%-2%); y oliguria materna (17% (4%-41%)) vs. 0% (0%-9%), sin embargo el análisis de la diferencia de riesgos mostró heterogeneidad entre los ECR.
 - o Con respecto a los resultados perinatales: hidralazina se asoció a un menor puntaje de Apgar al minuto comparado con los otros antihipertensivos (67% (38%-



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

83%)) vs. 15% (14%-67%), la incidencia de puntaje Apgar bajo a los 5 minutos no difirió en ambos grupos. Hidralazina se asoció con menor bradicardia neonatal comparado con labetalol (0% (0%-0%)) vs. 21% (0%-100%). Algunos ECR reportaron otros resultados perinatales como mortalidad perinatal, admisión a cuidados intensivos neonatales, hipotensión neonatal, hiponatremia, hipoglicemia, o complicaciones de prematuridad como distrés respiratorio, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante; en los cuales no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

- Según consenso (16) las mujeres con hipertensión severa durante el embarazo deberían tener tratamiento con antihipertensivos, esta revisión se basa en un metanálisis (13) donde se concluye que no se encontró evidencia de diferencia en el control de la presión arterial para todos los antihipertensivos incluidos (hidralazina, nifedipino, el labetalol, la metildopa, el diazóxido, la prostaciclina, la ketanserina, el urapidil, el sulfato de magnesio y la nimodipina).
- Según el "Report of the Canadian Hipertensión Society Consensus Conference", para el tratamiento farmacológico de los desordenes hipertensivos en el embarazo (19) recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo inmediatamente si la presión arterial sistólica es >169 mmHg o una presión arterial diastólica >109 mmHg con síntomas (dolor epigástrico, disturbios visuales o cefalea intensa). El tratamiento de primera línea comprende hidralazina, labetalol y nifedipino, en el caso de pacientes refractarios al tratamiento de primera línea están indicados diazoxide y nitroprusiato sódico.
- El medicamento mas usado es la hidralazina ya sea IV o IM el cual administrado con precaución, es efectivo en la mayoría de las pacientes con preeclampsia, aunque este medicamento se administra algunas veces como infusión endovenosa (máximo efecto a los 20 minutos, duración de acción de 6 a 8 horas), la farmacocinética indica que los bolos intermitentes son mas sensibles. Se administra un bolo de 5mg IV durante 1 a 2 minutos. El labetalol parenteral ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de hipertensión severa aguda durante el embarazo. Este puede ser administrado como bolos intravenosos de 20 o 40mg o como infusión IV continua a razón de 1mg/kg; este es un medicamento de segunda línea y su uso debe evitarse en mujeres con asma o insuficiencia cardiaca congestiva. El uso de nifedipino oral ha sido descrito para un número limitado de mujeres con hipertensión severa aguda durante el embarazo. Nifedipino actúa rápidamente causando una reducción significativa en la presión arterial dentro de los 10 a 20 minutos después de su administración oral. Aunque tiene efectos hemodinámicos favorables, se debe tener en cuenta que el nifedipino de acción rápida (cápsula conteniendo su forma líquida) nunca fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipertensión o las emergencias hipertensivas (17).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- El "The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (18) recomienda que el Nifedipino no debe ser usado para este propósito, porque ha sido asociado a eventos adversos cardiovasculares fatales y no fatales, especialmente en pacientes mayores (23). De los 16 casos reportados por Grossman et al (23), 1 fue una gestante de 37 años cuya presión arterial fue reducida de 150/118mmHg a 90/55mmHg a quien se le tuvo que practicar una cesárea a causa de sufrimiento fetal. Además se debe tener precaución al usar nifedipino o cualquier calcio antagonista con sulfato de magnesio. En casos raros el nitroprusiato de sodio podría estar indicado en emergencia hipertensiva aguda después de haber fracasado con hidralazina, labetalol y nifedipino.

SEGURIDAD

- La contraindicación al nifedipino es la hipersensibilidad a este o a otros antagonistas de canales de calcio.
- Las precauciones son: infarto agudo de miocardio (dentro de las 4 semanas), estenosis aórtica avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva, terapia de combinación con betabloqueadores, exacerbación de angina durante el inicio de la terapia, con incremento de dosis, o durante el retiro de betabloqueadores, insuficiencia hepática o renal, edema periférico, reacciones dérmicas progresivas persistentes, hipotensión sintomática y angina pectoris inestable.
- La FDA le da la categoría C durante el embarazo en todos los trimestres (estudios en animales han mostrado efectos adversos teratogénos y embriotóxicos, pero no hay estudios controlados en mujeres). Cruza la barrera placentaria. Este medicamento debe ser administrado solo si los beneficios potenciales justifica el riesgo potencial para el feto (7).
- Efectos adversos cardiovasculares: los efectos adversos más importantes del nifedipino están relacionados a su efecto vasodilatador, estos son: edema (7% a 10%), sofocos (10-25%), palpitaciones (5-7%), hipotensión (5%) y síncope (0.5%), el edema de pies se observa en el 50% de los pacientes, infarto de miocardio es raro. Efectos Dermatológicos: rubor (10-20%), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y dermatitis exfoliativa son de incidencia rara (menos de 1 caso por millón de prescripciones). Efectos metabólicos endocrinos: se ha reportado ginecomastia en varones, usualmente no hay cambios en los electrolitos séricos. Efectos gastrointestinales: los efectos más frecuentes son anorexia, náusea y constipación, se ha reportado hiperplasia gingival sobre todo en pacientes mayores de 50 años. Efectos hematológicos: son raros, agranulocitosis, anemia aplásica, se puede incrementar el tiempo de sangría. Efectos hepáticos: elevación de las enzimas alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina sérica en



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

menos del 1% de pacientes. Efectos músculoesqueléticos: dolores musculares o calambres (brazo, pies, piernas, cadera, rodillas) en el 1-2% de los pacientes. Efectos neurológicos: la cefalea es la más frecuente (22%), mareos (5-10%), disturbios de sueño (2-7%), otros menos comunes son depresión, ansiedad y tremor (6,7).

- Los efectos adversos maternos reportados en revisiones son mayores con hidralazina comparado con otros antihipertensivos (40% (10-82%)) vs. 17% (0-75%); la cefalea, las palpitaciones y la taquicardia, asociadas a hidralazina fueron mas frecuentes comparado con los otros antihipertensivos, menos bochornos se asociaron al uso de nifedipino. Los otros efectos reportados como síntomas visuales, nauseas, vómitos, dolor epigástrico, mareos o broncoespasmos fueron similares en el grupo que tomó hidralazina comparado con los otros antihipertensivos (15).
- Los efectos adversos en relación a la frecuencia cardiaca fetal fue definida como sufrimiento fetal agudo, necesidad de cesárea por sufrimiento fetal, o un patrón de desaceleración en la frecuencia cardiaca, deterioro en los trazos cardiotocográficos, patrón anormal de frecuencia cardiaca fetal en las 6 horas posteriores al tratamiento, frecuencia cardiaca fetal anormal durante la labor de parto, desaceleraciones en la frecuencia cardiaca fetal y desaceleraciones tardías durante el monitoreo de la frecuencia cardiaca. Hidralazina se asoció a más efectos adversos fetales (11%(0-56%) vs. 0%(0-50%)) comparado con otros antihipertensivos, sin embargo los ECR fueron muy heterogéneos (15).
- El sulfato de magnesio es comúnmente usado en preeclampsia severa y eclampsia para prevenir las convulsiones. Por lo que hay una preocupación por el uso concomitante de sulfato de magnesio y nifedipino y la posible potenciación de la acción antihipertensiva y bloqueo neuromuscular del sulfato de magnesio. En ratas nifedipino exacerba ambas acciones antihipertensiva y toxicidad cardiaca del sulfato de magnesio. Se ha reportado una hipotensión marcada con el uso de sulfato de magnesio y nifedipino. Otros autores no han encontrado efectos adversos cuando se usaron estos dos medicamentos. Aunque 2 medicamentos con efectos inotropicos negativos no podrían comprometer la función ventricular de una mujer normal, situación diferente se observaría en una mujer con enfermedad cardiaca. Se reporta un riesgo de bloqueo neuromuscular con el uso concomitante de nifedipino y sulfato de magnesio de menos del 1%. (15). Los autores de esta revisión concluyen que el uso de ambos medicamentos aparentemente no están asociados con un incremento de los efectos adversos relacionados con el sulfato de magnesio.

COSTOS DEL NIFEDIPINO 10 mg tabletas

- La Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva reporta un precio de S/0.1 nuevos soles del producto Nifedipino 10mg tableta.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

III. CONCLUSIONES

- La preeclampsia es un trastorno multiorgánico, generalmente asociado con un incremento en la presión arterial y la proteinuria (definida habitualmente como > 300mg en una muestra de orina de 24 horas o como 1 + o más en la prueba con tira reactiva). En su forma leve afecta al 3% de las mujeres embarazadas y para muchas mujeres que padecen preeclampsia leve el resultado es bueno, con un recién nacido y una madre sanos. La preeclampsia grave afecta entre el 1% y el 2% de las mujeres embarazadas. La eclampsia se define como el desarrollo de convulsiones y/o coma no explicados durante el embarazo o en el posparto en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia.
- Según consenso las mujeres con hipertensión severa durante el embarazo deberían tener tratamiento con antihipertensivos, con una presión arterial diastólica ≥ 110 mmHg y/o una presión arterial sistólica ≥ 170 mmHg persistente.
- Según las guías revisadas el medicamento más usado es la hidralazina ya sea IV o IM el cual administrado con precaución, es efectivo en la mayoría de las pacientes con preeclampsia; asimismo, el labetalol parenteral ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de hipertensión severa aguda durante el embarazo, que puede ser administrado como bolos intravenosos de 20 o 40mg o como infusión IV continua a razón de 1mg/kg, este es un medicamento de segunda línea y su uso debe evitarse en mujeres con asma o insuficiencia cardiaca congestiva. El nifedipino oral ha sido usado para un número limitado de mujeres con hipertensión severa aguda durante el embarazo. Nifedipino actúa rápidamente causando una reducción significativa en la presión arterial dentro de los 10 a 20 minutos después de su administración oral. Aunque tiene efectos hemodinámicos favorables, se debe tener en cuenta que el nifedipino de acción rápida (cápsula conteniendo su forma líquida) nunca fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la hipertensión o las emergencias hipertensivas.
- En los meta análisis revisados donde se comparan hidralazina contra otros antihipertensivos se concluye que no se encontraron evidencias de diferencia en el control de la presión arterial para todos los antihipertensivos incluidos (hidralazina, nifedipino, el labetalol, la metildopa, el diazóxido, la prostaciclina, la ketanserina, el urapidil, el sulfato de magnesio y la nimodipina).
- La hidralazina estuvo asociada a una hipertensión severa más persistente que nifedipino o isradipino, y con mayor frecuencia en los siguientes resultados maternos en comparación con todos los otros antihipertensivos: hipotensión materna, desprendimiento prematuro de placenta, tasa de cesáreas y oliguria materna. Sin embargo, hubo heterogeneidad en los ensayos clínicos que se incluyeron en las revisiones.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

- Con respecto a los resultados perinatales, hidralazina se asoció a un menor puntaje de Apgar al minuto comparado con los otros antihipertensivos, no se encontraron diferencias en relación a otros resultados perinatales como: mortalidad perinatal, admisión a cuidados intensivos neonatales, hipotensión neonatal, hiponatremia, hipoglicemia, o complicaciones de prematuridad como distress respiratorio, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante.
- Nifedipino es un medicamento considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) y no se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.
- En el Perú, Hidralazina 20mg inyectable a la fecha, no cuenta con productos registrados en la base de datos del PERUDIS. Se identificaron 19 productos de Nifedipino 10mg tableta.
- Por inexistencia en el mercado nacional de la hidralazina 20mg inyectable, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Nifedipino 10mg tabletas solicitada por la Estrategia Sanitaria Nacional de Salud Sexual y Reproductiva se encuentra justificada para preeclampsia severa y eclampsia: crisis hipertensiva en el embarazo (urgencias y emergencias).

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N^o 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
5. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005. Nifedipine.
6. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Nifedipine. Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
7. Drugdex Evaluations. Nifedipine. Micromedex. Accesado Marzo 2006.
8. Lana K Wagner. Diagnosis and Management of Preeclampsia. American Family Physician; Dec 15, 2004; Volume 70, Number 12; 2317-2324.
9. Formulario Modelo de la OMS 2004. Nifedipina.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

10. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;83:S1-22.
11. Laura A Magee, Chris Cham, Elizabeth J Waterman, Arne Ohlsson, Peter von Dadelszen. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis BMJ volume 327 25 October 2003.
12. L A Magee, M P Ornstein, P von Dadelszen. Fortnightly review Management of hypertension in pregnancy. BMJ volume 318 15 May 1999.
13. Duley L, Henderson-Smart DJ. Fármacos para el tratamiento de la presión arterial muy elevada durante el embarazo (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
14. Nifedipine in pregnancy (Review). British Journal of Obstetrics and Gynaecology March 2000; Vol 107, pp.299-307.
15. Peter Von Dadelszen and Laura A. Magee. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension–Preeclampsia. Clinical Obstetric and Gynecology 2005; Vol 48, Numero 2, 441-459.
16. Lelia Duley. Pre-eclampsia and hypertension. Clinical Evidence 2004; 12:2013–2031. BMJ Publishing Group Ltd 2004.
17. Report of the Nacional High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 183; S1-S22.
18. Anonymous. The Sixth report of the Join National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (Fe de erratas Arch Intern Med 1998; 158:573). Arch Intern Med 1997; 157:2413-46.
19. Évelyne Rey, Jacques LeLorier, Ellen Burgess, Ian R. Lange, Line Leduc. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. Can Med Assoc J 1997; 157:1245-54.
20. Duley L, Henderson-Smart DJ. Fármacos para el tratamiento de la presión arterial muy elevada durante el embarazo (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
21. British National Formulary. BNF No. 51 (Marzo 2006). (Acceso en Marzo del 2006). Nifedipine.
22. Inserto Nifedipino 10mg tabletas. R.S. NG-1370. Fabricante: Cooperacion Infarmasa S.A.
23. E. Grossman, F. H. Messerli, T. Grodzicki and P. Kowey. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies?. JAMA Vol. 276 No. 16, October 23, 1996 (Abstract).
24. The Magpie Trial. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002; 359:1877–1890.

Lima, 16 de Mayo del 2006

SVL/RRS/rrs