

¿Puede la amlodipina reemplazar a la nifedipina en el tratamiento de mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo?

Dra. Mariana Paula Pérez

Medica Especialista en Medicina Interna e Hipertensión Arterial. Medica de Planta del Servicio de HTA del Hospital de Agudos J. M. Ramos Mejía, CABA. Miembro del Grupo de HTA y Mujer de la SAHA.

Comentario del artículo: Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2022 Dec;306(6):1891-1900

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son responsables en Latinoamérica y el Caribe del 22% de las muertes maternas. A pesar de que son patologías frecuentes que afectan al 10% de la población gestante, y que posiblemente por varios factores como son la obesidad, el retraso de la maternidad, el aumento de la prevalencia de patologías como la diabetes y la hipertensión arterial (HTA) crónica, se esperan que sigan en aumento en un futuro cercano, son pocas las drogas que tienen evidencia en cuanto a la seguridad y eficacia para el tratamiento de estas patologías.

En el caso del manejo de la HTA no severa en el embarazo (valores de presión arterial [PA] <160/110 mmHg) las drogas disponibles actualmente son: la nifedipina de liberación modificada o retard cuya administración es cada 12 hs, la nifedipina de liberación prolongada que se administra una vez al día, el labetalol vía oral y alfametildopa. Para el caso de la HTA severa del embarazo las drogas de primera elección con mayor evidencia son: la nifedipina de liberación inmediata, aclarando que actualmente su uso ha disminuido y que se prefiere la formulación de liberación modificada o retard por razones de seguridad (aunque sigue formando parte del algoritmo del manejo de HTA severa en varias guías de práctica clínica), la nifedipina retard, la hidralazina endovenosa, y el labetalol endovenoso.

En entornos donde no se cuenta con medicación endovenosa para tratar la hipertensión arterial severa, y donde el retraso en el inicio del tratamiento pone en riesgo la salud de la madre, se ha demostrado que la nifedipina retard y el labetalol administrados por vía oral (VO) son más efectivos que la metildopa para lograr el control de la presión arterial sin eventos adversos en un plazo de 6 horas. Estos hallazgos han llevado a varias Sociedades Científicas encargadas de emitir pautas sobre el manejo de la hipertensión arterial en el embarazo a incluir al labetalol VO como una alternativa en el tratamiento de la hipertensión arterial severa.

La escasa disponibilidad de la nifedipina retard en Argentina como así también en otros países, y la falta de un consenso general en cuanto a la seguridad del uso de la nifedipina de liberación prolongada en el manejo de la HTA no severa del embarazo, ha hecho que surja la necesidad de usar otros bloqueantes de los canales de calcio en su reemplazo. Esto ha motivado que diferentes grupos utilizaran amlodipina en reemplazo de la nifedipina, dado que es una droga de fácil acceso, de un costo accesible y con un uso muy extendido para el tratamiento de la HTA fuera del embarazo.

Sin embargo, existe una limitada evidencia que respalde el uso de amlodipina durante el embarazo.

En un estudio realizado en 2019 por Mito, se investigó el efecto de esta droga en 48 neonatos expuestos durante el primer trimestre de gestación. Los resultados indicaron que la incidencia de anomalías morfológicas en los neonatos de madres hipertensas crónicas tratadas con amlodipina no fue mayor en comparación con las madres que recibieron otros antihipertensivos o que no tomaron ninguna medicación durante el primer trimestre de gestación.

Sin embargo, aún había dudas sobre la eficacia de la amlodipina para el manejo de la hipertensión arterial durante el embarazo, especialmente considerando la necesidad de tener a disposición medicamentos alternativos a la nifedipina. Esto ha llevado a la reciente publicación de un metaanálisis realizado en China, con el objetivo de evaluar la seguridad, eficacia y pronóstico del uso de amlodipina en comparación con nifedipina en el tratamiento de la hipertensión arterial en el embarazo. Para esto se incluyeron 17 estudios aleatorizados controlados con un total de 1319 mujeres. 12 estudios compararon amlodipina vs nifedipina de liberación inmediata con una dosis de 10 mg administrada 3 veces al día, 4 estudios compararon amlodipina vs nifedipina de liberación retardada con una dosis promedio de 10 a 20 mg 2 veces al día y solo 1 estudio comparó amlodipina vs nifedipina de liberación prolongada 30 mg 1 vez al día. La dosis de amlodipina utilizada en la mayoría de los estudios fue de 5 mg al día.

Los resultados reflejan una mayor eficacia de la amlodipina sobre la nifedipina en el tratamiento de la HTA en el embarazo (Riesgo relativo [RR] = 1,06, IC95% 1,01 a 1,10, P: 0,02), y con una disminución de los efectos adversos. Amlodipina fue mejor en el control sobre todo de la presión arterial sistólica (PAS) en comparación con nifedipina (diferencia de medias - 3,35, IC 95% - 6,6 a - 0,11, P < 0,00001).

En relación al pronóstico del embarazo, no hubo diferencias entre amlodipina y nifedipina en la tasa de cesáreas, abrupto placentae, retraso de crecimiento intrauterino, distrés fetal y asfixia neonatal. Cuando se evaluaron efectos adversos maternos, amlodipina mostró una menor incidencia de eventos adversos que la nifedipina y amlodipina se asoció a una menor incidencia de mareos (RR 0,49, IC 95% 0,26–0,94) y cefaleas (RR 0,26, IC 95% 0,08–0,81)

Un aspecto importante del estudio publicado por Jinjin Yin que merece atención son los valores de PA al ingreso en los estudios incluidos, siendo el promedio global de PAS 170 ± 10 y de PAD 106 ± 6 mmHg siendo estos considerados valores de HTA severa en el embarazo. Cabe resaltar que los estudios que utilizaron la nifedipina de liberación modificada o retard los promedios fueron ligeramente inferiores de $166 \pm 11,5$ y PAD $101 \pm 8,3$.

Esto demuestra que la mayoría de las mujeres tenían valores de HTA severa en el embarazo, por lo que en mi opinión se debe ser cauteloso al momento de extrapolar estos resultados al manejo de mujeres con HTA no severa. Por otro lado, los estudios incluidos fueron realizados en población asiática por lo que es importante tener en cuenta que los resultados pueden variar al aplicarlos a una población de origen étnico diferente.

Sin ignorar la necesidad de más estudios aleatorizados controlados que evalúen la eficacia y seguridad de la amlodipina este estudio proporciona una valiosa evidencia demostrando que la amlodipina es una droga eficaz para un control continuo y estable de la PA en pacientes con HTA en el embarazo, y plantea a esta droga como una nueva alternativa en el arsenal terapéutico para el control de la PA en la mujer gestante.

Bibliografía Recomendada:

1-Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Dec;306(6):1891-1900. doi: 10.1007/s00404-022-06504-5. Epub 2022 Mar 19. PMID: 35305140.

2-Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M, Yoshimatsu J, Yakuwa N, Watanabe O, Suzuki T, Arata N, Mikami M, Ito S. Safety of Amlodipine in Early Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019 Aug 6;8(15):e012093. doi: 10.1161/JAHA.119.012093. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31345083; PMCID: PMC6761676.

3-Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:823-828

4-Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X. Epub 2014 May 5. PMID: 25103301.

5-Easterling T, Mundle S, Bracken H, Parvekar S, Mool S, Magee LA, von Dadelszen P, Shochet T, Winikoff B. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1011-1021. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31282-6. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378394; PMCID: PMC6857437.