

## Tratamiento de la hipertensión grave durante el embarazo



Meritxell Bernat y Cristina Aguilera

Fundació Institut Català de Farmacologia. Servei de Farmacologia Clínica. Barcelona. España.

### Pregunta

¿Cuál es el antihipertensivo de elección para tratar la hipertensión grave en las mujeres embarazadas?

### Respuesta

Aunque la frecuencia puede variar según la población y la definición que se utiliza, la hipertensión arterial puede complicar aproximadamente de un 12 a un 22% de los embarazos. En un 3-5% de los casos se trata de una hipertensión crónica (diagnosticada antes del embarazo o de la semana 20 de gestación, o que persiste después del parto), en un 6-7% de una hipertensión gestacional sin proteinuria (diagnosticada después de la semana 20, en una mujer previamente normotensa), en un 5-6% se manifiesta en forma de preeclampsia (hipertensión gestacional asociada a proteinuria) y en un 25% se trata de una preeclampsia que se superpone a una hipertensión crónica preexistente<sup>1</sup>.

Por otra parte, si bien se duda de los posibles beneficios del tratamiento antihipertensivo durante el embarazo cuando se trata de una hipertensión leve-moderada (140/90-150/105 mmHg)<sup>1</sup>, no ocurre así en el caso de la hipertensión grave, en la que hay consenso sobre la necesidad del tratamiento para prevenir las complicaciones neurológicas maternas<sup>2,4</sup> y, probablemente, las neonatales. No obstante, las cifras a partir de las cuales se considera hipertensión arterial grave y se debería tratar de manera indudable no están bien definidas, ya que por razones éticas no hay ensayos clínicos comparativos con placebo que determinen a partir de qué cifras de presión arterial hay que tratar para prevenir las complicaciones maternas y neonatales. Algunos autores las establecen a partir de una presión arterial sistólica mayor de 169 mmHg y/o diastólica (PAD) superior a 109 mmHg<sup>2</sup>, o a partir de cifras superiores a 170/110 mmHg<sup>1</sup>, independientemente del tipo de hipertensión, mientras que otros especifican que en pacientes con preeclampsia se trate a partir de cifras de PAD de 105-110 o superiores<sup>3</sup> o sistólica de 160 mmHg o más si es mantenida<sup>4</sup>.

Los antihipertensivos más utilizados para tratar la hipertensión grave en mujeres embarazadas han sido la hidralacina, el labetalol y el nifedipino, y ocasionalmente el nitroprusiato sódico y el urapidil, entre otros. La hidralacina se puede administrar en combinación con otros antihipertensivos, como la metildopa o los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Sus efectos adversos más relevantes son la hipotensión materna y la desaceleración de la frecuencia cardíaca fetal, que se pueden minimizar con una adecuada dosificación e hidratación ma-

terna. Además, puede causar cefalea, vómitos y temblor, que se pueden confundir con los síntomas de la eclampsia y dificultar su diagnóstico. El labetalol está contraindicado en pacientes con asma o con insuficiencia cardíaca descompensada. Se han descrito casos de distrés y bradicardia fetales, y de hipoglucemia, hipotensión y parada cardíaca neonatales asociados a su uso. El tratamiento con nitroprusiato se ha asociado a bradicardia fetal transitoria, acidosis metabólica e hipotensión materna; además, se recomienda monitorización invasiva continua y se ha descrito toxicidad fetal y materna por cianida. La administración concomitante de bloqueadores de los canales del calcio y de sulfato de magnesio, utilizado para prevenir las convulsiones, puede tener un efecto sinérgico y se ha relacionado con casos de hipotensión grave, bloqueo neuromuscular y depresión de la función cardíaca materna, y así como anomalías de la frecuencia cardíaca e hipotensión grave neonatales, especialmente si se administra nifedipino de acción corta por vía sublingual<sup>5-8</sup>, cuyo uso se considera, por otra parte, inaceptable en el tratamiento de las crisis hipertensivas en la población general<sup>9</sup>. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de la angiotensina II están contraindicados debido al incremento de la morbimortalidad fetal y neonatal<sup>10</sup>.

De entre todos estos antihipertensivos, la hidralacina se consideraba hasta ahora el fármaco de primera elección, porque disponía de un mayor número de estudios y de una mayor experiencia de uso en esta situación. No obstante, los resultados de metaanálisis recientes han puesto en entredicho esta recomendación.

En un primer metaanálisis de 11 ensayos clínicos (570 pacientes con PAD  $\geq$  110 mmHg) se observó que, en comparación con la hidralacina, el tratamiento con otros fármacos antihipertensivos (sobre todo labetalol o nifedipino) se asociaba con una menor frecuencia de episodios de hipotensión materna, de cesáreas realizadas, de desprendimientos prematuros de placenta y de recién nacidos con puntuaciones bajas en las pruebas de Apgar ( $<$  7 a los 5 min). Los episodios de bradicardia neonatal fueron más frecuentes en los niños de mujeres tratadas con labetalol, aunque sólo uno de los 6 afectados requirió tratamiento<sup>11</sup>.

Recientemente, los mismos autores de esta revisión han publicado un metaanálisis de 21 ensayos clínicos aleatorizados (sólo en 11 la aleatorización era adecuada) que evaluaban el tratamiento durante el embarazo de la hipertensión moderada (PAD de 100-109 mmHg, en 5 estudios) o grave (PAD  $\geq$  110 mmHg, en 16 estudios) de cualquier tipo en 893 pacientes. En 8 ensayos clínicos se comparó hidralacina con nifedipino, en 5 se comparó con labetalol, en 4 con ketanserina, en 2 con urapidil y con epoprostenol e isradipino en uno cada uno.

Aunque en los estudios comparativos la hidralacina ha reducido más las cifras de presión arterial que el labetalol, si bien ha sido menos efectiva que el nifedipino o el isradipino, ninguna de estas diferencias ha sido estadísticamente

Correspondencia: Dra. C. Aguilera.  
Fundació Institut Català de Farmacologia.  
Servei de Farmacologia Clínica.  
Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Recibido el 13-12-2004; aceptado para su publicación el 31-12-2004.

significativa. Tampoco lo ha sido cuando se ha comparado la hidralacina con el resto de antihipertensivos en conjunto (riesgo relativo [RR] de 1,08; intervalo de confianza [IC] del 95% de 0,78-1,49). Además, el tratamiento con hidralacina se asoció a un mayor riesgo de hipotensión materna que con el resto de antihipertensivos juntos (RR = 3,29; IC del 95%, 1,50-7,23), pero en comparación con cada antihipertensivo sólo fueron estadísticamente significativas las diferencias con labetalol (RR = 5,46; IC del 95%, 1,14-26,23). Otras variables de morbilidad materna, como la frecuencia de cesáreas realizadas, los episodios de desprendimiento prematuro de placenta y los de oliguria, se asociaron con mayor frecuencia al tratamiento con hidralacina de forma significativa que con los otros antihipertensivos juntos (no se dan datos en comparación con los distintos antihipertensivos por separado). Las reacciones adversas en general fueron más frecuentes con hidralacina que con labetalol o ketanserina, y la hidralacina produjo más cefalea, palpitaciones y taquicardia que los demás antihipertensivos.

La hidralacina también ocasionó más alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal que los otros antihipertensivos juntos (RR = 2,04; IC del 95%, 1,32-3,16), pero menos episodios de bradicardia en comparación con el labetalol. Asimismo, la puntuación inferior a 7 en la prueba de Apgar fue más frecuente en los neonatos expuestos intraútero a hidralacina que en los expuestos a otros antihipertensivos (RR = 2,70; IC del 95%, 1,27-5,88)<sup>12</sup>.

En otro metaanálisis de 20 ensayos clínicos (1.637 pacientes) con 10 comparaciones diferentes, la hidralacina fue también el fármaco más evaluado. No se demostró que ninguno de los antihipertensivos estudiados fuera mejor que otro para el tratamiento de la hipertensión grave durante el embarazo, a excepción del diazóxido (75 mg en bolos repetidos), que se asoció a hipotensión materna grave que requirió tratamiento, y la ketanserina, que fue menos eficaz que la hidralacina (RR = 6,74; IC del 95%, 2,49-18,28). Aunque en pocos de los estudios incluidos se describían los efectos adversos maternos, los más frecuentes fueron cefalea, sofocos, mareos, náuseas y palpitaciones para la hidralacina; sofocos, mareos y hormigueo del cuero cabelludo para el labetalol; sofocos, náuseas y vómitos para el nifedipino, y náuseas y acúfenos para el urapidil<sup>13</sup>.

### Conclusión

Las revisiones de los estudios clínicos ponen de manifiesto que los antihipertensivos son eficaces para reducir la presión arterial en las pacientes embarazadas con hipertensión arterial grave, pero no hay suficientes pruebas sobre cuál es el

fármaco con una relación beneficio-riesgo materno-fetal más favorable. Algunos fármacos, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de la angiotensina II, el diazóxido y la ketanserina (estos 2 últimos no están actualmente comercializados en España) están contraindicados o no se recomiendan por distintas razones. Además, los resultados de un metaanálisis reciente han puesto en duda la recomendación habitual de considerar la hidralacina como el fármaco de primera elección en esta situación, ya que se ha relacionado con una mayor morbilidad materno-fetal que otros antihipertensivos, como el labetalol o el nifedipino, y actualmente, la mayoría de los autores prefiere recomendar estos 2 últimos fármacos de primera elección. Sin embargo, es preciso remarcar que son necesarios estudios específicos para acabar de definir cuál es el tratamiento farmacológico más idóneo en estas pacientes.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356:1260-5.
2. Rey E, LeLorier J, Burgess E, Lange IR, Leduc L. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J*. 1997; 157:1245-54.
3. ACOG Committee on Practice Bulletins. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Inter J Gynecol Obstet*. 2002;77:67-75.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
5. Khedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known should this influence prescribing? *Paediatr Drugs*. 2000;2:419-36.
6. Sala X, Monsalve C, Comas C, Botet F, Nalda MA. Paro cardíaco en un recién nacido de madre tratada con labetalol. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1993;40:146-7.
7. Hata T, Manabe A, Hata K, Kitao M. Changes in blood velocities of fetal circulation in association with fetal heart abnormalities: effect of sublingual administration of nifedipine. *Am J Perinatol*. 1995;12:80-1.
8. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:959-61.
9. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2.413-46.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
11. Magee LA, Ornstein MP, Von Dadelszen P. Management of hypertension in pregnancy. *BMJ*. 1999;318:1332-6.
12. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, Von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*. 2003;327:955-60.
13. Duley L, Henderson-Smith DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2004.