

EFFECTOS PERINATALES DE LOS HIPOTENSORES

Ricardo Santamaría Lozano

L. Ignacio Verdú Martín

Sección de Perinatología

Servicio de Obstetricia y Ginecología

Hospital General de Segovia

RESUMEN

Los fármacos habitualmente utilizados en la hipertensión gestacional son la **l-metildopa**, la hidralazina, el labetalol y la nifedipina. La **metildopa** es un antagonista α -adrenérgico central ampliamente experimentado sin problemas y se considera la primera opción de tratamiento oral. La **hidralazina**, un vasodilatador arteriolar, también se considera un fármaco eficaz y seguro, indicado sobre todo en la urgencia hipertensiva. El **labetalol** asocia efecto mixto α y β bloqueante, mientras la **nifedipina** actúa como calcioantagonista. Ambos han sido utilizados sin evidencia de repercusión materno-fetal pero existe menor experiencia con su uso que de los dos anteriores. En la crisis hipertensiva grave que no cede con hidralazina y/o labetalol puede recurrirse al **diazóxido**. El **sulfato de magnesio** se emplea para el tratamiento de la eclampsia. No conlleva riesgo fetal, y el riesgo materno de bloqueo neuromuscular puede prevenirse con un adecuado control clínico y analítico.

Las pacientes con hipertensión crónica en tratamiento con **IECAs** que quedan gestantes deben suspender dicha medicación pues se asocia a graves secuelas fetales (oliguria y oligoamnios, deformaciones craneofaciales y en miembros, fracaso renal y muerte fetal) cuando se administra en el segundo o tercer trimestres. Los **diuréticos** presentan el riesgo teórico de inhibición de la expansión gestacional del volumen circulatorio, pero no se ha demostrado ningún efecto fetal con su uso. Los **β bloqueantes** no han mostrado problemas en tratamientos cortos pero se han asociado a CIR cuando se administran por periodos mayores de 8-10 semanas.

Palabras clave: Hipertensión, Hipertensión inducida por el embarazo, Preeclampsia, Hipotensores, Anomalías neonatales inducidas por fármacos.

INTRODUCCIÓN

La actitud ante la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) debe apoyarse en el hecho de que se trata de un proceso multiorgánico asociado exclusivamente a la mujer durante la gestación. Si bien su punto clave es la hipertensión, lo que las limitaciones del conocimiento actual permite saber es que su base fisiopatológica es un estado de vasoconstricción generalizado con lesión endotelial, de causa no conocida aunque aparentemente multifactorial, y con repercusiones múltiples orgánicas tanto en el compartimento materno como en el fetal.

Desde 1950 se ha observado una significativa reducción de la morbi-mortalidad materna y fetal, no tanto como resultado del manejo del cuadro agudo propiamente como de las mejoras en los controles y cuidados de salud antenatales. A pesar de la disminución en la incidencia del proceso en su forma severa, la HIE continúa siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna. En lo que concierne al feto, las repercusiones de la enfermedad siguen relacionadas tanto con la insuficiencia placentaria como con las complicaciones derivadas de la prematuridad [1]. En las dos últimas décadas, el uso extendido de los hipotensores entre los obstetras se ha asociado con una disminución de la mortalidad fetal y materna, especialmente en este caso en la muertes relacionadas con patología cerebral. Se ha podido comprobar, igualmente, que el uso precoz de los hipotensores, no sólo reduce las crisis hipertensivas, y sus secuelas, sino también las complicaciones neonatales, tales como el síndrome de distress respiratorio [2, 3].

El difícil equilibrio entre los beneficios aportados en el tratamiento del proceso y los posibles efectos secundarios no deseados sobre la madre y el feto es el punto clave de toda actitud terapéutica en la medicina materno-fetal y, más aún, en los estados hipertensivos del embarazo (EHE) por las especiales características de los fármacos utilizados. Si bien algunos de estos están sujetos a una amplia experiencia de uso en estos casos, no es óbice para tener siempre presente sus posibles repercusiones. El objetivo de este trabajo no es el plantear las diversas actitudes terapéuticas en los EHE, sino valorar las posibles consecuencias que éstas pueden tener sobre la madre y el feto.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

El propósito de este tratamiento es reducir al mínimo el riesgo materno mientras se llega al término de la gestación. Desde la perspectiva materna esto significa disminuir el riesgo de afectación cardiovascular, renal y cerebral y la ausencia, o al menos tolerancia, de efectos adversos. Desde una perspectiva fetal, significa mantener el flujo sanguíneo uteroplacentario, evitar la exposición innecesaria a medicamentos y elegir agentes antihipertensivos seguros; además de prolongar la gestación en la medida de lo razonable para minimizar el riesgo por prematuridad. No debe intentarse la normalización de la tensión arterial: dado que el flujo uteroplacentario es muy dependiente de la presión de perfusión, disminuciones bruscas o intensas de la tensión pueden provocar reducciones importantes del flujo placentario. El objetivo del tratamiento es detener el ascenso de la tensión arterial y mantener una tensión arterial diastólica estabilizada entre 100 y 105 mmHg.

Los fármacos utilizados habitualmente en el manejo de la hipertensión en embarazadas son la *l*-metildopa, la hidralacina, el labetalol y la nifedipina (5,6). Aunque se suele recomendar la metildopa como la primera elección por su seguridad (4,6,7,8), probablemente sea indiferente cual de ellos se utilice siempre que el médico esté familiarizado con su uso (1,5). Para el tratamiento de la crisis hipertensiva se recomienda la utilización de hidralacina o labetalol parenterales, reservando el diazóxido para casos refractarios al tratamiento. Por último, y aunque no se trate de un fármaco hipotensor, también haremos mención al sulfato de magnesio, que es el fármaco de elección para el tratamiento de la eclampsia y para la prevención de las convulsiones eclámpicas en pacientes con preeclampsia grave (9,10).

La ***l*-Metildopa** es un inhibidor *α*-adrenérgico que se comporta como falso transmisor a nivel central provocando una disminución de los impulsos adrenérgicos *α* sobre el corazón, los riñones y la vascularización periférica. Su uso aislado ocasiona retención hidrosalina, aumento de peso, y tolerancia tras 2-3 meses de tratamiento, por lo que no se considera nunca de primera elección fuera del embarazo; sin embargo, es el fármaco más usado para la hipertensión crónica durante el embarazo y para el

tratamiento de mantenimiento de la preeclampsia. Esto se debe a que existe una gran experiencia clínica con su uso y a que es el único fármaco que ha sido sometido a seguimiento a largo plazo de los niños cuyas madres la recibieron durante la gestación (4). No afecta al gasto cardíaco materno y no parece alterar la perfusión uterina. Se considera por tanto un fármaco eficaz y muy seguro durante el embarazo y no se ha relacionado con ningún efecto adverso fetal a corto o largo plazo (7,11).

Desde la perspectiva materna, además de los problemas ya mencionados, cuando el fármaco se utiliza a dosis lo bastante altas para controlar adecuadamente la tensión arterial, la incidencia de efectos secundarios es alta, sobre todo somnolencia y depresión, llevando a la interrupción del tratamiento hasta en un 15% de las pacientes. Se produce positividad del test de Coombs en un 10-20%. Puede aparecer también, aunque mucho más infrecuentemente, anemia hemolítica y toxicidad celular hepática. Presenta por último interacción con los suplementos de hierro que pueden provocar ascensos de la tensión arterial.

La **Hidralacina** es un relajante directo de músculo liso que produce vasodilatación arteriolar con disminución de la resistencia vascular sistémica. Su indicación principal es el tratamiento parenteral de la crisis hipertensiva, y la prolongada experiencia de su uso lo convierten para muchos autores en el fármaco de elección en esta situación (4). La hidralacina intravenosa se ha asociado con anomalías de la frecuencia cardíaca fetal que se han atribuido a una combinación de vasodilatación aguda y volumen plasmático reducido (1). Produce con frecuencia molestos efectos secundarios maternos (cefaleas, palpitaciones, temblor, vómitos) que pueden además imitar (o enmascarar) los síntomas de una eclampsia inminente o del síndrome HELLP (4). Aunque actualmente se utiliza poco para el tratamiento a largo plazo de la HIE no hay que olvidar que ha sido uno de los principales recursos terapéuticos durante años y que tanto su eficacia como su seguridad han sido ampliamente comprobadas. De hecho, no existen evidencias de que provoque ningún problema fetal y solo es superado por la metildopa en cuanto a inocuidad (7). En general se administra asociada a un α -bloqueante o mejor a metildopa porque la vasodilatación inducida provoca taquicardia refleja con aumento del gasto cardíaco y disminución de la eficacia. La adición del segundo agente permite aumentar la eficacia

y disminuye la aparición de efectos adversos (palpitaciones, rubor y cefalea). Aunque la hidralacina disminuye la resistencia periférica y aumenta el gasto cardíaco pudiera provocar en algunos casos disminución de la perfusión uterina por reacción simpática frente a la menor resistencia periférica. Este es un efecto poco frecuente y sin repercusión fetal demostrada, pero en cualquier caso su existencia es un argumento más en favor del bloqueo simpático (7).

El **labetalol** es un bloqueante α no específico con cierta capacidad adicional de bloqueo β , por lo que además de las acciones α -bloqueantes típicas provoca dilatación arteriolar, con disminución de la resistencia periférica que equilibra el efecto α sobre el gasto cardíaco, el cual finalmente queda inalterado. Por otra parte, los vasos uterinos son muy sensibles a la estimulación α -adrenérgica y, al menos en teoría, el labetalol podría ser más protector de la perfusión uterina que los α -bloqueantes puros, con menor riesgo de CIR (7).

Los resultados de varios estudios clínicos indican que es un tratamiento eficaz e inocuo en embarazadas. Comparado con la hidralacina para el tratamiento de la crisis hipertensiva se demostró igualmente útil y con menores efectos secundarios maternos (7). En cuanto al tratamiento oral a más largo plazo tampoco se han observado efectos fetales; sin embargo, en ausencia de estudios más amplios no puede descartarse totalmente alguna repercusión fetal (4). Los efectos secundarios maternos son escasos y tolerables: hipotensión ortostática, temblor, fatiga y cefalea. Se considera en algunos centros un fármaco de primera línea (1) pero probablemente sea lo más razonable reservarlo para casos en que la metildopa esté contraindicada (por ejemplo por toxicidad hepática), no es tolerada o no es eficaz (4,8).

La **Nifedipina** es un calcioantagonista que actúa inhibiendo los canales lentos del calcio y provocando relajación de músculo liso, lo que se traduce en vasodilatación arterial, así como relajación del músculo liso uterino. Se ha utilizado para el tratamiento de la urgencia hipertensiva y para el trabajo de parto pretérmino y parece ser segura y eficaz para ambas indicaciones; sin embargo hay pocos datos sobre su inocuidad cuando se administra por periodos más prolongados (4,7,12).

La nifedipina no afecta al gasto cardíaco y diversos estudios de su acción sobre la circulación fetal o útero-placentaria no han mostrado ningún efecto adverso (4,7). Los efectos secundarios maternos son raros y generalmente leves (cefalea y enrojecimiento cutáneo). Debe evitarse la administración simultánea con el sulfato de Mg por riesgo de bloqueo neuromuscular e hipotensión profunda (1,4,5,7).

En conclusión, la nifedipina es un fármaco probablemente seguro tanto para el tratamiento de la urgencia hipertensiva como para tratamiento más prolongado, pero hasta no disponer de datos más amplios se debe considerar un tratamiento de segunda línea (como alternativa al labetalol) en casos en que no puedan administrarse hidralacina o metildopa respectivamente (4,8,12).

El **Diazóxido** es un potente vasodilatador arteriolar que puede utilizarse en las raras ocasiones en que una crisis hipertensiva grave no se pueda controlar con hidralacina y/o labetalol parenterales (13). Existe experiencia muy limitada con su uso pero no parece tener efectos fetales salvo los derivados de la hipotensión materna (4). El principal problema que presenta es la posibilidad de hipotensión pronunciada muy grave (incluso letal) que aparece muy raramente con las pautas actuales de administración en infusión continua o en repetidos microbolos intravenosos (11,14).

El **Sulfato de Magnesio** es el tratamiento de elección de la eclampsia y probablemente también sea útil para prevenir la aparición de convulsiones en pacientes con preeclampsia, aunque esta segunda indicación no está tan claramente definida (1,9). Se viene utilizando desde hace décadas para esta indicación pero, sin embargo, su mecanismo de acción no está totalmente aclarado: presenta diversos efectos cardiovasculares, neurológicos y sobre el metabolismo del calcio (incluyendo efecto tocolítico).

El fármaco atraviesa ampliamente la placenta y puede provocar hipotonía fetal pero estos efectos son clínicamente pequeños y la morbilidad fetal es claramente menor que con la fenitoína o benzodiacepinas (9). Se ha observado disminución de la variabilidad a corto y largo plazo. También se ha informado de depresión neonatal intensa, pero solo en presencia de hipermagnesemia grave en el parto (14).

Desde el punto de vista materno la toxicidad más significativa es un bloqueo

neuromuscular dosis-dependiente que puede desembocar en una parada respiratoria. Este riesgo se puede evitar con un control clínico estricto que incluye control de la diuresis (el magnesio es eliminado casi exclusivamente por vía renal), de los reflejos osteotendinosos y de la frecuencia respiratoria (no menor de 12-14 respiraciones/minuto). Los controles analíticos de la magnesemia son útiles pero pueden ser sustituidos sin riesgo por los controles clínicos y, dado que la toxicidad puede aparecer con niveles sanguíneos variables, la valoración clínica periódica es imprescindible aunque se disponga además del control analítico (5,14,15).

El sulfato de Mg actúa en la unión neuromuscular y algunos fármacos como los aminoglucósidos y sobre todo los relajantes musculares (del grupo del curare) pueden potenciar su efecto (15). Como ya hemos mencionado previamente cuando se administra a pacientes tratadas con antagonistas del calcio (nifedipina) existe la posibilidad de potenciación de la toxicidad. Sin embargo, esta combinación ha sido utilizada ampliamente sin objetivarse mayor número de complicaciones (1).

OTROS FÁRMACOS

Además de los anteriormente reseñados, nos detendremos brevemente en otros fármacos hipotensores cuyo conocimiento puede ser importante, bien por la posibilidad de que una paciente los esté tomando en el momento de quedar embarazada, o bien como opción terapéutica alternativa.

Los **Diuréticos** son ampliamente utilizados como hipotensores en la población no gestante, pero su seguridad durante el embarazo ha sido cuestionada por sus posibles efectos secundarios neonatales (trombocitopenia, hiponatremia e hipoglucemia) y porque teóricamente dificultarían la expansión de volumen que aparece en la gestación normal; sin embargo, este último es un efecto que solo aparecería en las primeras fases del tratamiento y no en tratamientos crónicos y, en cualquier caso, un amplio metaanálisis no observó ningún efecto neonatal adverso con el uso de estos fármacos (16).

Su utilización como fármacos de primera línea no se recomienda (y es excepcional en la práctica obstétrica actual) pero la prolongación de su uso en mujeres hipertensas bien controladas que quedan gestantes (y que no pueden suspender la medicación) no

ha mostrado ningún efecto adverso materno-fetal y está discutida la necesidad de sustituir dicho tratamiento por otro más adecuado a la situación de embarazo (4,7,8).

Los **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)** son fármacos también muy utilizados. Existe una muy amplia evidencia de que su uso durante el 2º y 3º trimestres provoca graves efectos sobre el feto. Los IECAs atraviesan ampliamente la placenta y producen una importante reducción en el filtrado glomerular fetal con la consiguiente oliguria, oligoamnios, fracaso renal e incluso muerte fetal. El oligoamnios puede provocar alteraciones en el desarrollo de miembros (contracturas) y deformaciones craneofaciales, así como displasia pulmonar y displasia tubular renal (17), sin embargo no se ha demostrado que este grupo de fármacos sean teratogénicos (18), ni que su administración durante el primer trimestre conlleve ningún riesgo fetal (17).

En conclusión, toda mujer en edad reproductiva que esté siendo tratada con IECAs debe ser informada sobre el riesgo de estos fármacos y, si es posible, debe sustituirlos por otros más seguros antes de un embarazo programado. Los datos de que disponemos en la actualidad indican que el pronóstico fetal es bueno en mujeres que quedan gestantes mientras están tomando IECAs siempre y cuando dicho tratamiento se suspenda en el primer trimestre. Mantener el tratamiento una vez se sabe que la paciente está embarazada está contraindicado de forma absoluta (17).

Los **â-bloqueantes** actúan por inhibición competitiva de los receptores â-adrenérgicos. Los informes iniciales mostraron que el *propranolol* (â-bloqueante no selectivo) se asociaba a bajo peso, sufrimiento fetal y aumento de mortalidad perinatal (4,7). Se postuló que el *atenolol*, un antagonista â1 cardiosselectivo (con menor efecto de aumento del tono sobre los receptores uterinos â2) e hidrosoluble (con menor paso transplacentario) sería más inocuo que el propranolol. Los estudios han evidenciado que es un fármaco seguro cuando se administra por periodos de tiempo limitados (<4-6 semanas)(4), pero que los tratamientos prolongados aumentan el riesgo de CIR cuando se compara con placebo (4,7,19) o con otros tratamientos hipotensores (19).

La **Ketanserina** (no comercializada en España) es un vasodilatador que actúa antagonizando selectivamente los receptores serotoninérgicos S2. En estudios preliminares se ha mostrado segura y eficaz en la prevención (20) y en el tratamiento (21) de la preeclampsia y probablemente acabe constituyéndose en una alternativa atractiva

en el manejo de esta enfermedad.

El **Nitroprusiato de sodio** es un potente vasodilatador sumamente efectivo en el tratamiento de las crisis hipertensivas. Se producen cianuro y tiocianato como metabolitos del fármaco pudiendo aparecer afectación materna por tiocianato (delirio, tinnitus, visión borrosa) y toxicidad por cianuro en el recién nacido de pacientes que han recibido en tratamiento intraparto (22). Por este último riesgo muchos autores lo contraindican, aunque, por otra parte, la toxicidad por cianuro probablemente pueda prevenirse mediante la coadministración de tiosulfato sódico (23).

CONCLUSIÓN

De todo lo dicho anteriormente se podría concluir que disponemos en la actualidad de un arsenal terapéutico amplio para el manejo de la hipertensión gestacional, con fármacos razonablemente eficaces y seguros, tanto para la madre como para el feto. Este favorable perfil de seguridad está demostrado para algunos de ellos (metildopa, hidralacina) por años de experiencia, mientras que otros (labetalol, nifedipina, y quizás ketanserina) precisan aún de más estudios, aunque todos los datos apuntan a una confirmación de dicho perfil.

Dicho esto, no debemos olvidar que el tratamiento hipotensor no actúa sobre la fisiopatología del proceso y no va a influir sobre la evolución del cuadro, cuyo único tratamiento definitivo sigue siendo la finalización del embarazo. Por ello, el auténtico dilema terapéutico no es si instaurar, o no, tratamiento hipotensor (y qué fármaco elegir) sino la disyuntiva entre prolongar el embarazo y asumir el riesgo materno y fetal que ello conlleva, o decidir su finalización con la posibilidad de afectación neonatal por prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Walker JJ. Advances in the management of severe pre-eclampsia and antihypertensive therapy. En: Bonnar J: Recent advances in Obstetrics and Gynaecology. Edinburgh. Churchill Livingstone 1998;20:111-124.
- 2.- Hutton JD, James DK, Stirrat GM, Douglas KA, Redman KWC. Management of severe pre-eclampsia and eclampsia by UK consultants. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 554-556.
- 3.- Collins R, Duley L. Any antihypertensive therapy for pregnancy hypertension. En: Enkin MW, Keirse MJNC, Renfrew MJ, Neilson JP (eds) Pregnancy and childbirth module, Cochrane Database of Systematic Reviews: Review No. 04426, Disk Issue 1. Cochrane Update on disk, Oxford. 1994.
- 4.- Henriksen T. Hypertension in pregnancy: use of antihypertensive drugs. Acta Obstet Gynecol Scand 1997;76:96-106.
- 5.- Cararach V (coordinador), Ballart J, Comino R, Gratacós E, Iglesias M, Perales A et al. Estados hipertensivos del embarazo. En: Documentos de Consenso. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia SEGO; 1998.
- 6.- 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. CMAJ 1997;157:1245-54.
- 7.- Neerhof MG. Embarazo en la paciente con hipertensión crónica. Clin Perinatol 1997;2:409-24.
- 8.- Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. N Engl J Med 1996;335:257-65.
- 9.- Anthony J, Johanson RB, Duley L. Role of magnesium sulfate in seizure prevention in patients with eclampsia and pre-eclampsia. Drug Saf 1996;15:188-99.
- 10.- Witlin AG, Sibai BM. Magnesium sulfate therapy in preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 1988;92:883-9.
- 11.- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. Clin Pharmacokinet 1998;35:9-36.
- 12.- Levin AC, Doering PL, Hatton RC. Use of nifedipine in the hypertensive

diseases of pregnancy. *Ann Pharmacother* 1994;28:1371-8

13.- Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:927-32.

14.- Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GDV et al. *Williams Obstetricia*. 20 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1998. p. 647-92.

15.- Repke JT, Friedman SA, Kaplan PW. Prophylaxis of eclamptic seizures: current controversies. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:365-74.

16.- Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 1985;290:17-23.

17.- Shotan A, Widehorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451-6.

18.- Burrows RF, Burrows EA. Assessing the teratogenic potential of angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1998;38:306-11.

19.- Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436-8.

20.- Steyn DW, Odendaal HJ. Randomised controlled trial of ketanserin and aspirin in prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 1997;350:1267-71.

21.- Bolte AC, van Eyck J, Kanhai HH, Bruinse HW, van Geijn HP, Dekker GA. Ketanserin versus dihydralazine in the management of severe early-onset preeclampsia: maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:371-7.

22.- Barton JR, Sibai BM. Acute life-threatening emergencies in preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:402-13.

23.- Curry SC, Carlton MW, Raschke RA. Prevention of fetal and maternal cyanide toxicity from nitroprusside with coinfusion of sodium thiosulfate in gravid ewes. *Anesth Analg* 1997;84:1121-6.