

LABETALOL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL ASOCIADA AL EMBARAZO

Dra. Silvia Sánchez *
Dr. Dietrich Zschaeck **
Dra. Carmen Alfonso ***
Dr. Ismael González *
Dr. Basile Kalbakdij ****

La enfermedad hipertensiva complica cerca del 10% de los embarazos, ya sea inducida por el mismo o como enfermedad primaria previa. Se conoce bien el hecho de que la hipertensión asociada o inducida por el embarazo, aumenta en forma considerable la morbilidad materna y la morbimortalidad perinatal, especialmente en sus formas más severas, en las cuales se pone seriamente en peligro la vida de la madre y donde el feto tiene pocas probabilidades de sobrevivir (1).

Si bien la normalización de la presión arterial en la hipertensión inducida por el embarazo no produce la curación del problema toxémico, el control de la hipertensión con tratamiento a base de fármacos resulta en una mejor sobrevida fetal y disminuye considerablemente los riesgos de complicaciones de la madre.

Hasta el presente, las drogas utilizadas tradicionalmente para el control de la hipertensión inducida o asociada al embarazo son la hidralazina y metildopa, drogas con las cuales existe ya una experiencia considerable. Sin embargo, en muchas oportunidades la presencia de efectos colaterales molestos o su poca efectividad hacen deseables alternativas terapéuticas a este tratamiento tradicional. Igualmente, es importante

* Residente III del Postgrado de Obstetricia y Ginecología del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.

** Adjunto al Servicio de Nefrología del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Ven.

*** Adjunto al Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.

**** Residente III del Postgrado de Cirugía General del Hospital Miguel Pérez Carreño, Caracas, Venezuela.

Colaborador a nivel estadístico: Lic. Jinny E. Sánchez R.

tomar en cuenta el peligro de inducir una reducción del flujo sanguíneo placentario ya comprometido debido al cuadro toxémico o a una placenta pequeña, por las consecuencias que esto podría traer al feto.

Considerando estos puntos, se procedió a realizar un ensayo clínico con una nueva droga, el labetalol, en pacientes toxémicas ingresadas al Departamento de Obstetricia del Hospital Miguel Pérez Carreño. El labetalol, es una droga con propiedades bloqueantes en forma específica y competitiva de los adrenoreceptores, la cual combina en su molécula efectos de bloqueo adrenérgico β_1 , β_2 junto con un efecto de bloqueo adrenérgico α_1 , en una relación de 3:1 de β/α por vía oral y de 6,9/1 por vía intravenosa (2,3,5,13,17).

El propósito del presente trabajo es demostrar la efectividad del Clorhidrato de labetalol comparado con el Alfa-metildopa en la hipertensión asociada al embarazo.

Materiales y métodos:

Se estudiaron 32 pacientes embarazadas que ingresaron al Servicio de Emergencia Obstétrica del Hospital Miguel Pérez Carreño con el diagnóstico de Pre-eclampsia severa, en el período comprendido entre los meses de Marzo a Septiembre de 1983. Los criterios de selección fueron: Pacientes con embarazos mayores de 25 semanas de gestación y con cifras de presión arterial 160/110 o pacientes con cifras tensionales de 140/90 mmHg y con síntomas tales como cefalea, epigastralgias, escotomas, hiperreflexia, etc. De estos pacientes, 16 recibieron Clorhidrato de labetalol y 16 recibieron Alfa-metildopa. En este último grupo, 4 pacientes recibieron además hidralazina, y en dos pacientes se asoció clonidina (19). La dosis promedio de labetalol fue de 200 a 800 mg/día y para metildopa fue de 750 a 2000 mg/día (Figura 1). Pacientes que ingresaron con crisis hipertensivas recibieron labetalol parenteral I.V. (Bolus o infusión continua) o clonidina I.V. en el grupo de metildopa.

En el momento del ingreso, se procedió a tomar muestras de sangre para determinaciones de hematología, coagulación, ácido úrico sérico, depuración de creatinina, practicándose además amniocentesis para determinar madurez fetal.

La media de las edades para las pacientes que recibieron (L) fue de 30 ± 7 años y para el grupo (M) fue de 30 ± 6 años. Hubo antecedentes de hipertensión arterial previa o toxemia gravídica en embarazos anteriores en cuatro pacientes del grupo (L) y en tres del (M) (Figura 1). Los valores de presión arterial media (P.A.M.) y pulso (P.) al ingreso fueron de 133 ± 19 mmHg en el grupo (L) y de $132 \pm 19,5$ mmHg para el grupo (M), sin una diferencia estadísticamente significativa (Figura 3). La frecuencia cardíaca para el grupo (L) fue de $93,5 \pm 14$ y para (M) de $96,1 \pm 11,6$.

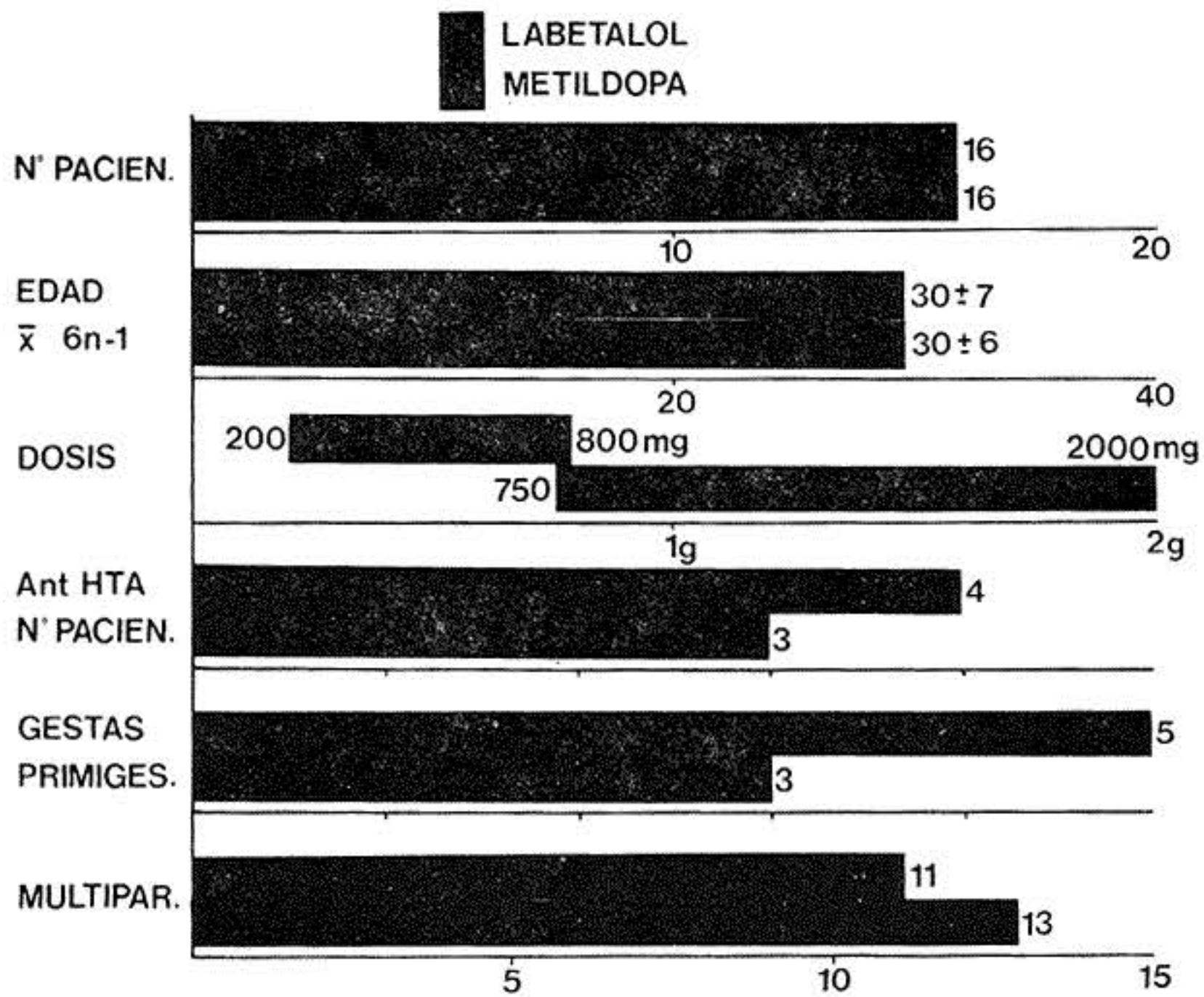


FIG. 1

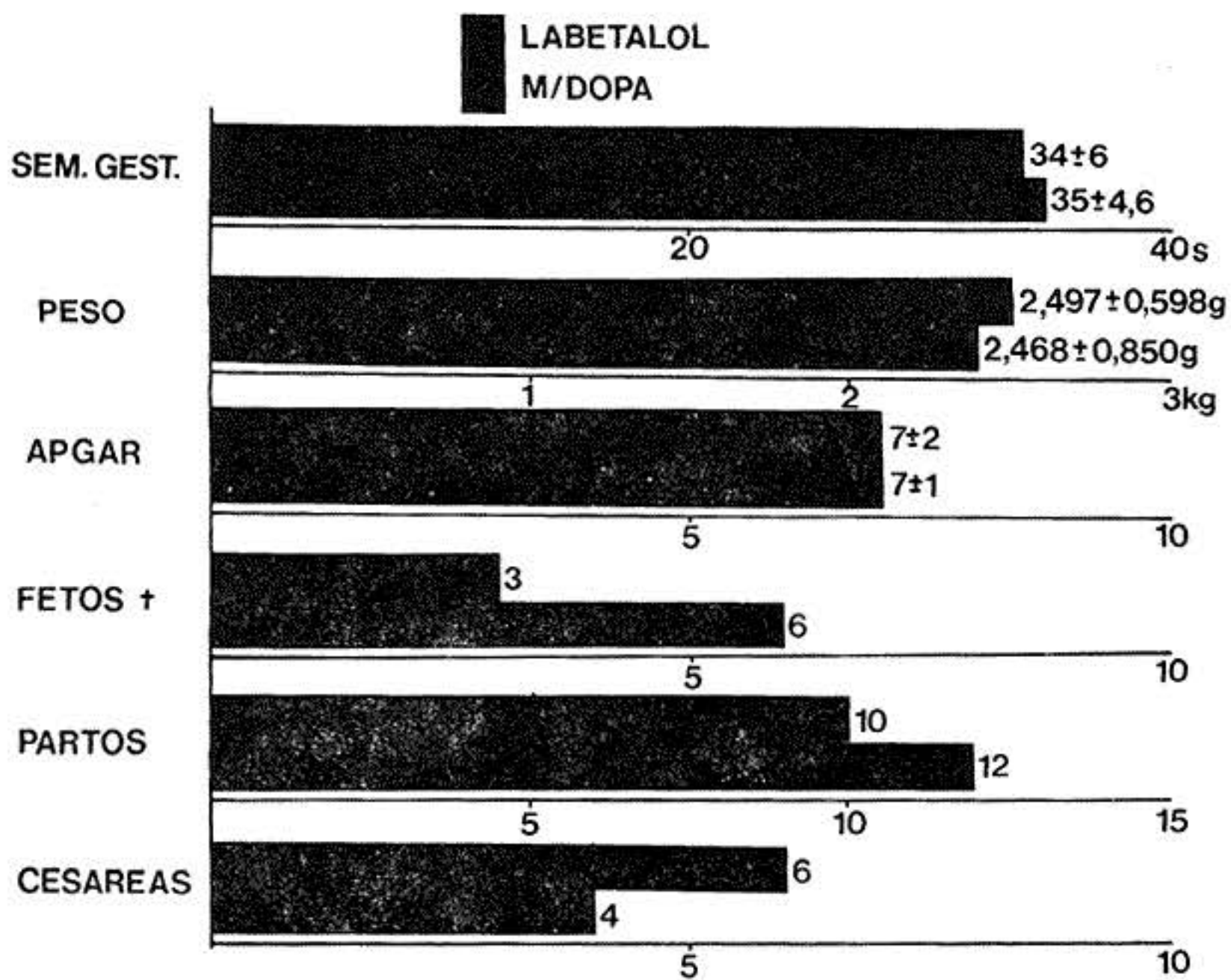
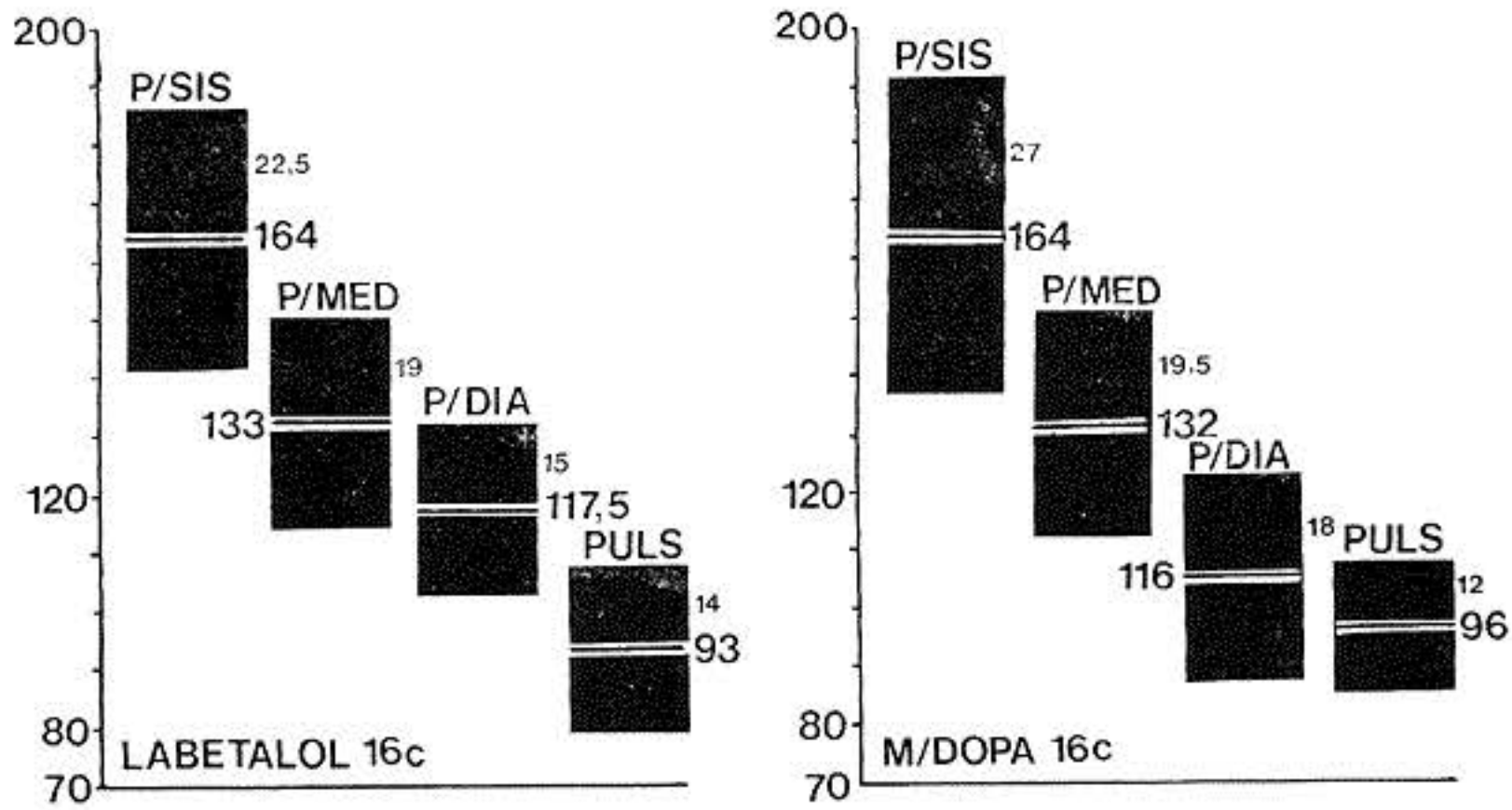


FIG. 2

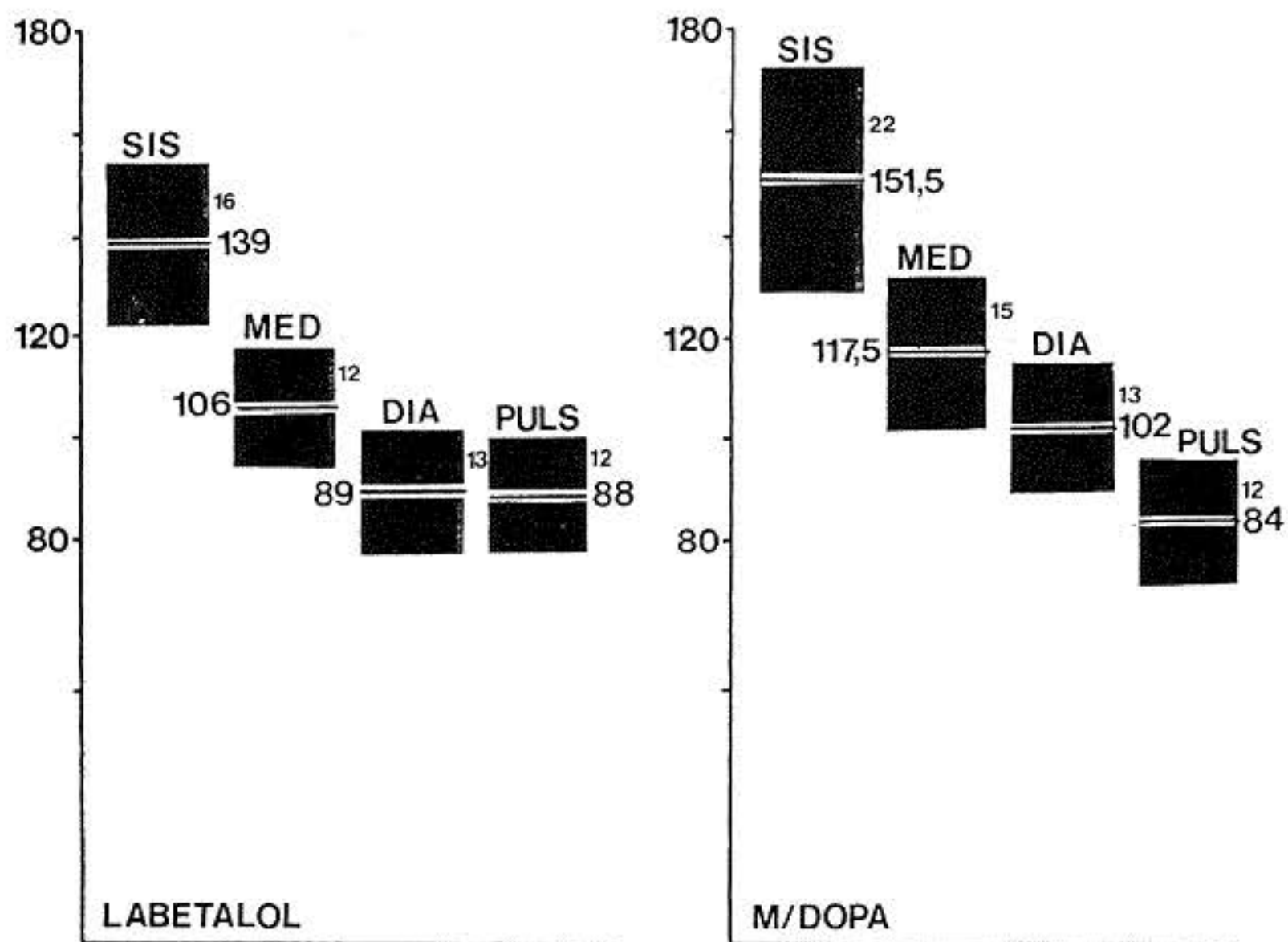


PREECLAMPSIA SEVERA // PRESION Y PULSO INGRESO $p < 0,01$

FIG. 3

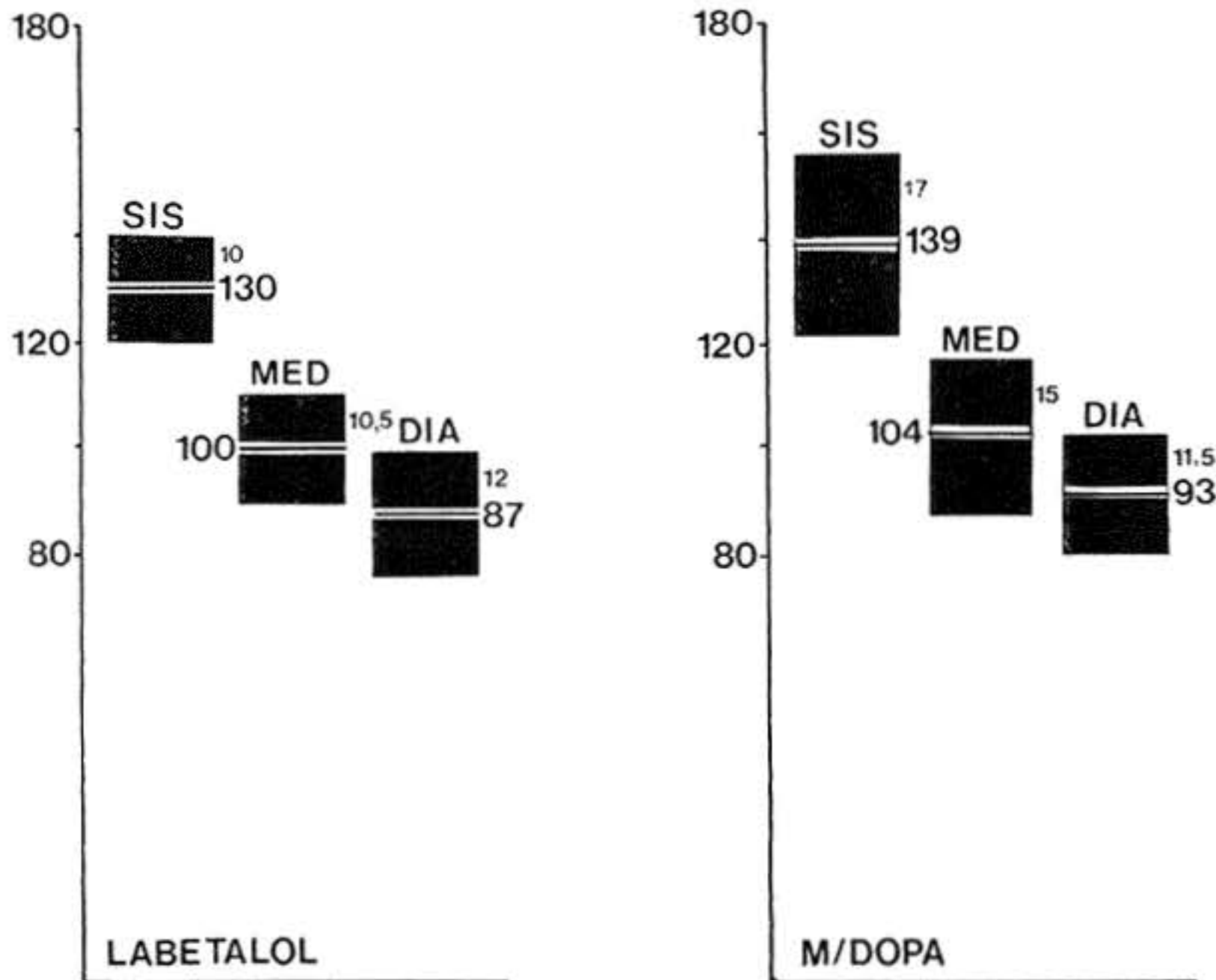
Resultados:

En las pacientes tratadas tanto con labetalol (L) como con metildopa (M), se obtuvo una respuesta terapéutica satisfactoria, si bien con el (L) se obtuvo un descenso más sostenido y rápido sin ser brusco, que con el (M). La Figura 4 ilustra los valores de P.A.M. post-tratamiento, siendo de 106 ± 12 mmHg en el grupo (L) y de 117 ± 15 mmHg en el grupo (M) ($p < 0,01$). No hubo diferencias significativas en los valores de frecuencia del pulso, antes y después del tratamiento en ninguno de los dos grupos. En el puerperio no hubo diferencias estadísticamente significativas para P.A.M. o P. entre los dos grupos (Figura 5).



PREECLAMPSIA SEV. // PRESION Y PULSO POST-TTO. $p < 0,01$

FIG. 4

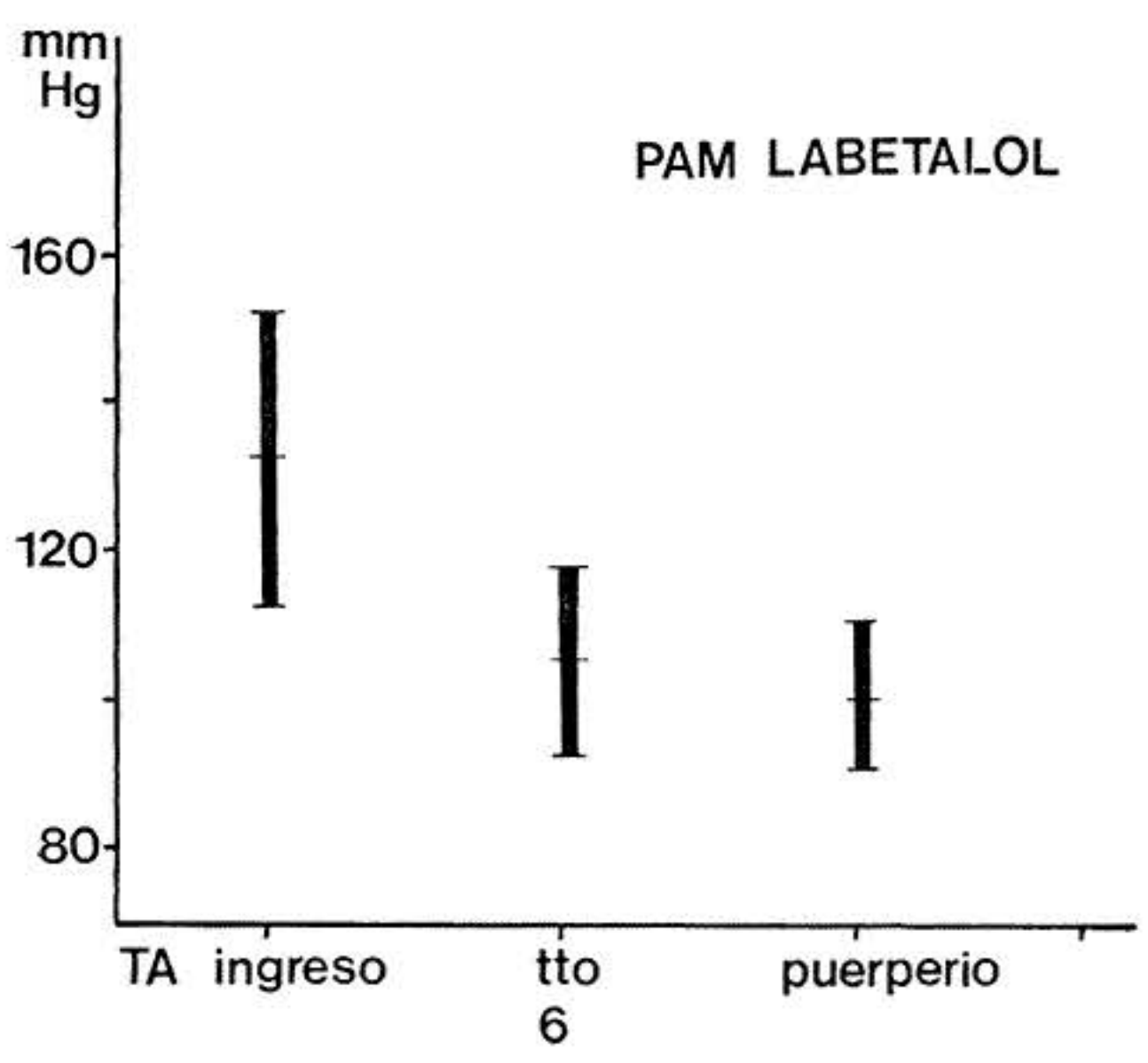
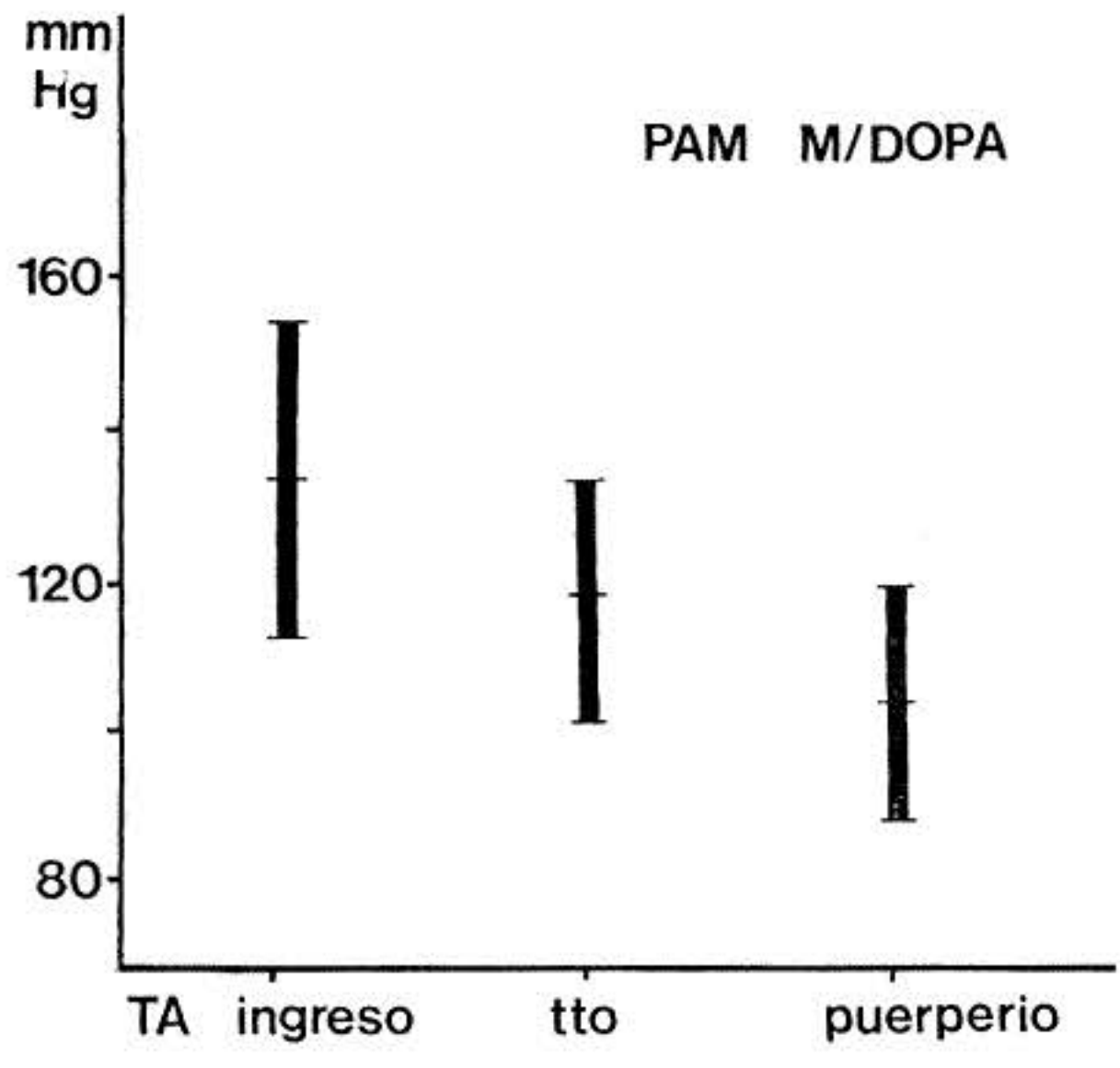


PREECLAMPSIA SEV.// PRESION PUERPERIO $p < 0.01$

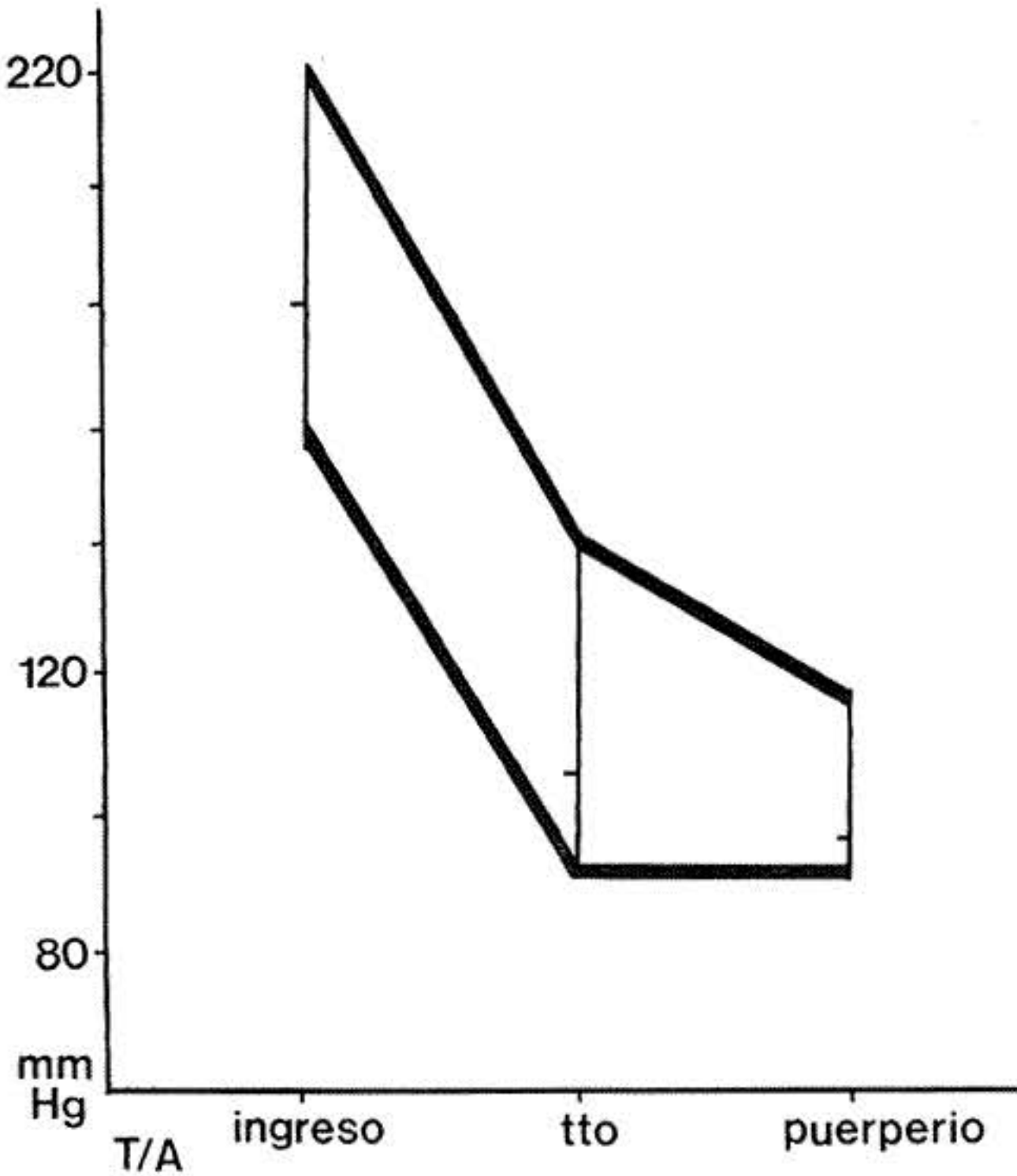
FIG.5

La Figura 2 muestra los datos maternos y fetales, en donde puede observarse una edad media gestacional de 34 ± 6 semanas para el grupo (L) y de $35 \pm 4,6$ semanas para el momento del parto. Los pesos fetales fueron de $2,497 \pm 0,598$ Kg. para el grupo (L) y de $2,468 \pm 0,850$ Kg. para (M). El score de APGAR al minuto fue de 7 ± 2 en el grupo (L) y de 7 ± 1 en el grupo (M). Hubo un total de tres muertes fetales en el grupo (L). Uno de ellos por óbito fetal al ingreso y un prematuro de 1.600 g. con un APGAR de 8 al minuto y que falleció por un síndrome de dificultad respiratoria varios días después. El tercer caso fue un recién nacido que nació en malas condiciones, muriendo a las 24 horas. La autopsia reveló una hernia diafragmática con presencia de vísceras abdominales en la cavidad torácica. En el grupo (M) hubo seis muertes fetales, tres ingresaron con óbito fetal, una paciente presentó un desprendimiento prematuro de la placenta con muerte fetal y otro caso se presentó con sufrimiento fetal agudo obteniéndose un feto muerto al practicar la cesárea. El sexto fue un feto que murió in útero 24 horas después del ingreso de la madre con una edad gestacional de 28 semanas.

Se utilizó labetalol parenteral intravenoso (6,8,15,16) en tres pacientes con P.A.M. de 156 mmHg (paciente 1), 180 mmHg (paciente 2) y de 160 mmHg (paciente 11). La Figura 7 muestra el resultado del tratamiento en la paciente No. 2 que ingresó con cifras de T.A. 220/160 mmHg con una P.A.M. de 180 mmHg, la cual bajó a 140/90 mmHg y P.A.M. de 106 mmHg con una infusión de labetalol.

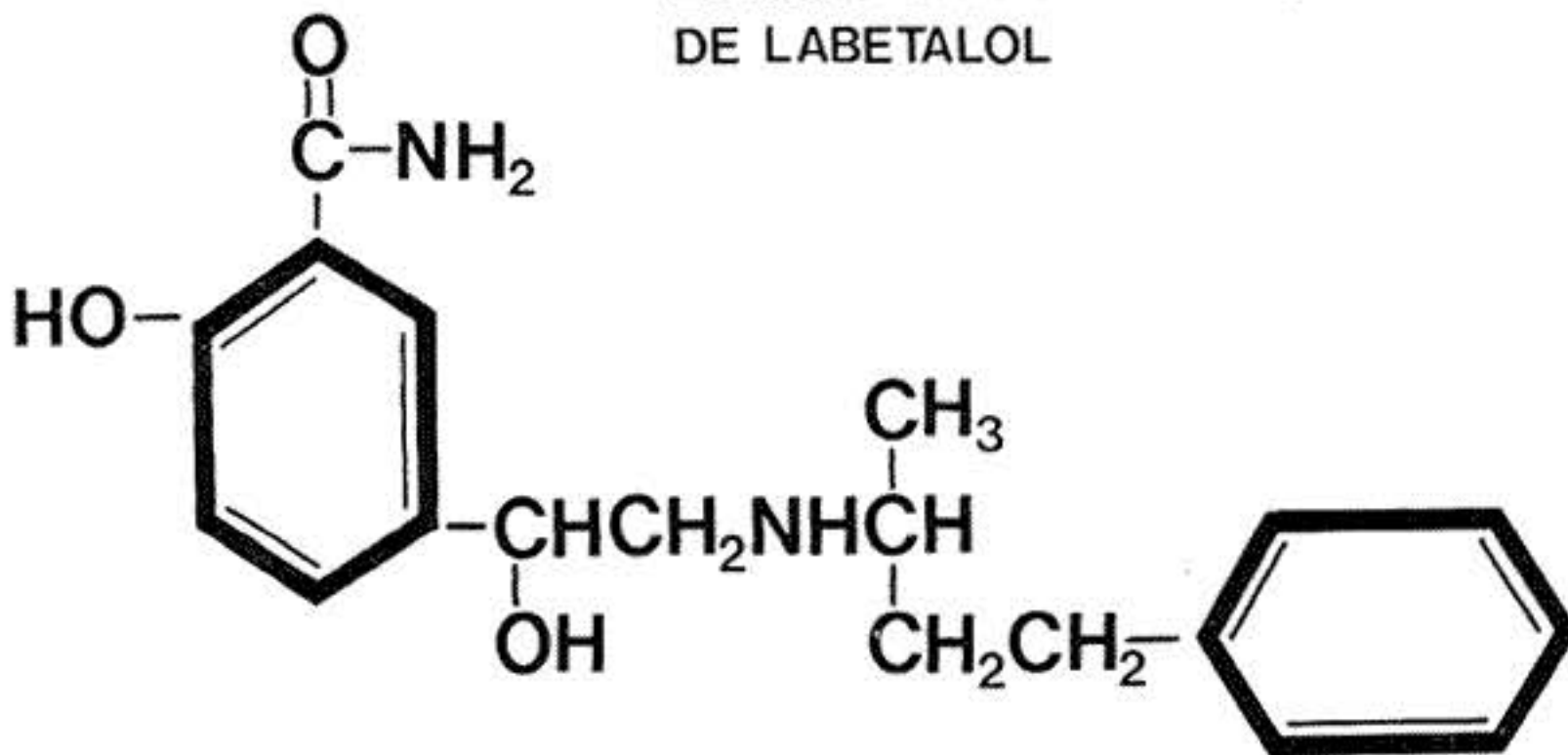


Se obtuvo un feto vivo de 2.700 g. por cesárea, hallándose líquido meconial y siendo el APGAR de 7 al minuto. En las otras dos pacientes en las cuales se utilizó el labetalol parenteral (intravenoso) se obtuvo igualmente una respuesta satisfactoria.



USO DEL LABETALOL EV.
FIG. 7

ESTRUCTURA DE LA MOLECULA
DE LABETALOL



Discusión:

En el presente trabajo se analiza en forma prospectiva el efecto de un nuevo hipotensor con propiedades de bloqueo competitivo adrenérgico específico y el Clorhidrato de Labetalol (2,13,17), en una población de 16 embarazadas con hipertensión inducida por o asociada a embarazo, comparado a un grupo similar tratado con drogas conocidas (Metildopa, Hidralazina (9,17). En ambos grupos se observó una respuesta hipotensora satisfactoria, si bien el efecto fue más marcado y precoz con el Labetalol que con la Metildopa, sin que se presentaran descensos bruscos de la misma. Aún cuando el grupo estudiado fue pequeño, y el tiempo de observación relativamente corto, los resultados obtenidos son similares a los publicados en otras series (12,14), en las que se utilizó dosis más altas de Metildopa (4 g./día). La dosis máxima de Metildopa en nuestra serie fue de 2 g. y las pacientes que no respondían a esa dosis se les añadió Hidralazina (10) y en dos casos además clonidina.

No hubo en nuestra serie efectos adversos sobre la madre, a excepción de una paciente que ingresó con una crisis hipertensiva y la cual momentos después del ingreso desarrolló un edema agudo pulmonar (4,20) que fue tratado exitosamente. No se observaron efectos deletéreos sobre el feto, lo cual confirma también los hallazgos de otros autores (2,11), a pesar de que existe una transferencia placentaria mínima del fármaco y una fijación reversible del mismo sobre la melania fetal. No podemos comentar sobre efectos teratogénicos, ya que en nuestra serie el fármaco fue administrado al final del embarazo. En la literatura existente no se reportan efectos teratogénicos en especies animales y hasta la fecha tampoco en el ser humano.

La hipertensión arterial en el embarazo se piensa está asociada a un mayor gasto cardíaco y a una mayor resistencia vascular periférica (18), así como a un aumento en la actividad simpática, por lo que una droga que posea tanto actividad α como β -bloqueadora sería de valor en el tratamiento de esta condición. El hecho que el labetalol provoque una elevación del AMP cíclico (7) podría explicarse porque posee cierta actividad β_2 agonista. Esto tienen interés clínico ya que se ha visto que los agonistas β_2 aumentan el surfactante pulmonar y lecitina/esfingiomielina, disminuyendo la incidencia de enfermedad membrana hialina en los recién nacidos pre-término. Otra ventaja de esta droga es la de disminuir la resistencia periférica sin disminuir el gasto cardíaco manteniendo así una adecuada perfusión placentaria (9).

Conclusiones:

La respuesta al tratamiento con Labetalol fue significativamente superior al de Metildopa en el control de las cifras tensionales, tanto en su eficacia, velocidad de comienzo del efecto terapéutico y efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ARIAS y ZAMORA.- Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patients with mild chronic hypertension. *Obstet. Gynecol.* 53: 489-494, 1979.

- 2 BROGDEN, H.- Labetalol: A review of its pharmacology and therapeutic use hypertension evaluations on new drugs. *Drugs*, 15: 251-270, 1978.
- 3 DAVIES, S.- Rapid reduction of blood pressure with acute oral labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 13(5): 705-710, 1982.
- 4 BAYLEY, F.- Left ventricular failure with labetalol. *Postgrad. Med. J.*, 55(8): 567-568, 1979.
- 5 GHOSE, M.- Treatment of hypertensive emergencies with oral labetalol. *Br. Med. J.*, 2(7): 96, 1978.
- 6 HANNA y GRELL.- Labetalol in hypertensive emergencies. *Br. Med. J.*, 2(9): 772, 1978.
- 7 LUNELL y HJEMDAHL.- Circulatory and metabolic effects of a combined alfa and -adrenoceptor blocker (labetalol) in hypertension of pregnancy. *Br. J. Clin. Pharmacology*. 12(9): 345-348, 1981.
- 8 McGRATH y MATTHEWS.- Emergency treatment of severe hypertension with intravenous labetalol. *Med J. Aust.*, 2(10): 410-411, 1978.
- 9 MICHAEL y POTTER.- A comparison of labetalol with other antihypertensive drugs in the treatment of hypertensive diseases of pregnancy. Symposium at the Royal College of Physicians, London. December 1981.
- 10 MORGAN y GILLIES.- Effect of labetalol in the treatment of severe drug resistant hypertension. *Med. J. Aust.*, 1(14): 393-396, 1978.
- 11 POYNTER, S.- Reproductive studies in animal with labetalol. Symposium at the Royal College of Physicians, London. 2 December 1981.
- 12 REDMAN.- A controlled trial of treatment of hypertension in pregnancy; labetalol compared with metildopa. Symposium at the Royal College of Physicians, London. 2 December 1981.
- 13 RICHARDS & RILEY.- Pharmacology of labetalol. Symposium at the Royal College of Physicians. London, 2 December 1981.
- 14 LAMING, S.- Clinical and biochemical aspects of the use of labetalol in the treatment of HTA in pregnancy; comparison with metildopa. Symposium at the Royal College of Physicians. London, 2 December 1981.
- 15 TRUST, B.- Intravenous labetalol in severe HT. *The Lancet*, 2(11): 1093-1094, 1975.
- 16 VALVO, T.- Antihypertensive and haemodynamic effects after EV infusion of labetalol. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 31(2): 232-242, 1982.
- 17 WALLIN & O'NEILL.- Labetalol current research and therapeutic status. *Arch. Int. Med.*, 143(3), 1983.
- 18 LYM, W.- Haemodynamics of mild HT in pregnancy. *Br. J. Obst. Gynecol.*, 86(3): 198-204, 1979.
- 19 YOUNG, T.- Comparison of labetalol, clonidine and diazoxide EV administered in severe HT. *Md. J. Aust.*, 2(11): 499-500, 1979.
- 20 WALKER, J. T.- Labetalol in pregnancy-induced hypertension: fetal and maternal effects. Symposium at the Royal College of Physicians. London, 2 December 1981.