ARTÍCULO DE REVISIÓN

Defectos congénitos relacionados al consumo de fármacos antihipertensivos

Congenital defects related to the administration of antihypertensive drugs

Dra. Mercedes Valverde Pareja[1]
Dra. María del Mar Sánchez Gila[1]
Dra. Francisca Hurtado Sánchez[1]
Dr. Alberto Puertas Prieto[1]

Fecha de recepción: 17 de julio 2019
Fecha de aceptación: 22 de octubre 2019

RESUMEN

Hay riesgo incrementado de malformaciones cardíacas en la descendencia de las pacientes que tienen hipertensión arterial crónica y que siguen tratamiento con fármacos antihipertensivos, ya que todos ellos atraviesan la placenta. Labetalol se sigue considerando como betabloqueante de elección en el embarazo, porque preserva la circulación útero-placentaria mejor que los similares tradicionales y su acción es más rápida que la metildopa, sin embargo el cuidado mayor en neonatos es la incidencia incrementada del síndrome de distrés respiratorio. La hidralazina intravenosa se usa con buenos resultados para las crisis hipertensivas, pero debe tenerse en cuenta que una de las limitaciones de su uso es la hipotensión brusca y poco predecible que produce. El riesgo beneficio del uso de fármacos antihipertensivos en el área obstétrica y perinatal obliga a considerar los efectos colaterales y adversos en la madre y el niño.
PALABRAS CLAVES: Hipotensores.Hipertensión en la gestación. Eclampsia.

ABSTRACT

There is an increased risk of cardiac defects in babies of patients who have chronic arterial hypertension and who continue treatment with antihypertensive drugs, since they all cross the placenta. Labetalol is still considered as a beta blocker of choice in pregnancy, because it preserves the uterus-placental circulation better than the traditional ones and its action is faster than methyldopa, however the greatest care in neonates is the increased incidence of respiratory distress syndrome . Intravenous hydralazine is used with good results for hypertensive crises, but one of the limitations of its use is the sudden and unpredictable hypotension it produces. The risk benefit of the use of antihypertensive drugs in the obstetric and perinatal area makes it necessary to consider the side and adverse effects on the mother and the child.
KEY WORDS: Hypotensors. Hypertension in pregnancy. Eclampsia.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial durante el embarazo es un problema que debe ser controlado y tratado porque puede tener consecuencias graves para la madre y el feto, siendo además una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal. Puede ser crónica y de comienzo previo a la gestación, o puede iniciarse durante la misma, generalmente a partir de la semana 20. (1)

El objetivo del tratamiento hipotensor es mantener la presión arterial entre 160/110 mmHg y 140/90 mmHg.

Además de las cifras de tensión arterial y posibles tratamientos, también hay que evaluar estilos de vida (alimentación, ingestión de sodio, alcohol, cafeína), obesidad, sedentarismo, otras enfermedades (renales, cardiovasculares, tiroideas, diabetes); estimar las cifras de la tensión en varias tomas y adecuar el tratamiento evaluando riesgo/beneficio materno/fetal. Hay que tener en cuenta que descensos bruscos

1. Servicio de Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. España.

y prolongados de la tensión arterial, pueden afectar al feto por cambios hemodinámicos.

Además de cierta restricción de la actividad física y del establecimiento de una dieta normosódica, los tratamientos farmacológicos que se pueden valorar son: Metildopa, Antagonistas de los receptores beta adrenérgicos, betabloqueantes, Antagonistas de los canales del calcio, Hidralazina, IECA, ARA II, Diuréticos.

Todos los fármacos antihipertensivos atraviesan la placenta y no hay datos sobre estudios randomizados, bien diseñados y a largo plazo que establezcan una fuerte recomendación de alguno de ellos, frente a otro. Los datos que se recogen en la literatura (2) hacen pensar que hay una relación entre la hipertensión crónica, tratada o no, y el riesgo de malformaciones congénitas en la descendencia, en concreto, malformaciones cardíacas. Así, se ha planteado que la hipertensión incrementa el riesgo de malformaciones cardíacas en la descendencia y este riesgo se incrementa aún más con los fármacos antihipertensivos.

En 2017, Fitton (3) realizó una revisión sistemática y Boesen (4) un metaanálisis sobre los resultados fetales y neonatales tras exposición a tratamiento antihipertensivo intraútero. Según estos reportes, se produjeron efectos adversos fetales y neonatales en los fetos de mujeres que habían recibido tratamiento antihipertensivo durante la gestación, pero no era posible obtener conclusiones claras sobre el impacto de los mismos. Ni la metodología, ni la potencia de los estudios permitía obtener resultados estadísticamente significativos, por lo que se concluyó que estaba indicado administrar tratamiento antihipertensivo en las gestantes para prevenir morbimortalidad cardiovascular y que había que elegir el fármaco que se considerara más seguro.

Ramakrishnan (5) en el 2015 evaluó el riesgo de cardiopatías congénitas en gestantes hipertensas frente a no hipertensas, evidenciándo que esta alteración era 80% más frecuente en gestante hipertensas; (RR 1.8, 95% CI 1.5-2.2), 100% más en mujeres con tratamiento antihipertensivo (RR 2, 95% CI 1.5-2.7) y 40% mayor en mujeres hipertensas sin tratamiento (RR 1.4, 95% CI 1.2-1.7). Sin embargo, estos resultados no aludían a la dosis administrada ni a la severidad del cuadro hipertensivo.

La elección del fármaco depende de la severidad del cuadro y de la necesidad de uso parenteral u oral.

METILDOPA.

Aunque los trabajos existentes no muestran resultados concluyentes respecto a su teratogenicidad, no hay pruebas claras de que incremente el riesgo poblacional para malformaciones y otros defectos congénitos. Además, es un fármaco adecuado para su uso prolongado, ya que habitualmente no modifica el flujo sanguíneo cardíaco, renal ni uterino. Incluso parece que tiene menos efectos adversos en la circulación feto placentaria. Por ello, se considera que puede utilizarse para el tratamiento de la hipertensión en la gestación.(6,7) Pero es un antihipertensivo "suave" y precisa un tiempo de actuación de 3 a 6 horas. Se puede decir que es un fármaco ampliamente usado en la gestación cuando aparece la hipertensión. Se ha utilizado durante varias décadas y es por ello que su seguridad se ha documentado en la bibliografía (4.7.9). Se ha demostrado que es más seguro en cuanto a resultados neonatales. (7)

BETABLOQUEANTES.

Respecto a los antagonistas de los receptores beta adrenérgicos se han realizado varios metaanálisis y no se ha observado evidencia acerca de un incremento en la aparición de defectos congénitos tras su uso en el primer trimestre. Bateman (8) en 2018, publicó una gran cohorte realizada en 6 países, donde concluye que no hay un aumento de malformaciones mayores (RR 1.07, 95% CI 0.89-1.30) ni de malformaciones cardíacas (RR1.12, 95% CI 0.83-1.51) que son las más comunes encontradas. No obstante, su uso durante todo el embarazo podría producir un retraso del crecimiento intrauterino, aunque es difícil diferenciar si este efecto es por el fármaco o por la enfermedad en sí.

Labetalol, propanolol y metoprolol se siguen considerando los betabloqueantes de elección en el embarazo. El labetalol parece que preserva la circulación útero-placentaria mejor que los betabloqueantes tradicionales y además su acción es más rápida que la metildopa; aproximadamente 2 h. En un estudio retrospectivo (9) publicado en 2014 se observó una mayor probabilidad de efectos adversos neonatales en los hijos de madres en tratamiento, generando, síndrome de distrés respiratorio y sepsis, en comparación con los hijos de madres en tratamiento con metildopa.

Según la mayoría de los estudios sobre fármacos beta adrenérgicos (3,6,9), si el tratamiento se realiza con dosis altas y se continúa hasta las últimas semanas del embarazo se debe comunicar al neonatólogo ya que se ha visto un aumento de los partos pretérmino, la restricción del crecimiento, la mortalidad perinatal y otros efectos como bradicardia, apnea neonatal o hipoglucemia.

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO.

El nifedipino y el verapamilo son los mejor estudiados en cuanto a su utilización durante el embarazo. Sin embargo, como no hay suficientes datos sobre sus efectos y aunque la evidencia existente no demuestra alteraciones en el feto, los fármacos antagonistas de los canales del calcio, se consideran de segunda línea durante el primer trimestre.(1)

En la revisión (3) realizada en 2017 sobre fármacos antihipertensivos se evidenció una elevación de fetos muertos intrautero (OR 3, 95% CI 1-8.7), parto pretérmino (OR 4.6, 95% CI 2.9-7.3) y malformaciones cardiovasculares (OR 1.4, 95% CI 1.2-1.7), aunque estos estudios no comparaban las mujeres tratadas frente a las no tratadas, ni especificaban el tipo de hipertensión. Nifedipino se puede usar sin problemas y tiene una acción rápida (aproximadamente 1 hora) aunque no se puede usar vía sublingual ni con sulfato de magnesio ya que ambos producen un descenso rápido de la presión arterial con la consecuente reducción del flujo útero-placentario y el síncope materno.(10) Amlodipino es ampliamente usado fuera de la gestación, pero hay muy escasa evidencia sobre su uso en el embarazo. Otros antagonistas de los canales de calcio como el verapamilo o el diltiazen se pueden usar, pero los datos al respecto son con un número muy escaso de casos.

HIDRALAZINA.

La hidralazina intravenosa se usa ampliamente para las crisis hipertensivas, sin embargo, un meta-análisis demostró una tasa ligeramente mayor de efectos adversos con la hidralazina en comparación con labetalol.(11) Una de las limitaciones de su uso intravenoso es que la hipotensión que produce es poco predecible en comparación con otros fármacos. Respecto a la vía oral puede producir taquicardia refleja y retención de líquidos por lo que se limita mucho su uso durante la gestación. No se ha relacionado como generador de defectos congénitos.

IECA Y ARA II.

Los Inhibidores de la enzima convertidora angiotensina (IECA), los bloqueantes de los receptores de angiotensina II (ARA II) y en general todos los fármacos que inhiban la angiotensina están contraindicados en el embarazo porque se relacionan con importantes alteraciones renales cuando se ha producido una exposición de la madre en la segunda mitad de la gestación. Si la exposición ocurre en el primer trimestre se ha asociado a malformaciones cardiovasculares (defectos del septo atrial o ventricular y defectos del ductus venoso) y del sistema nervioso central (microcefalia, espina bífida), oligoamnios, disgenesia tubular renal, hipoplasia pulmonar, persistencia del ductus, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal o neonatal, anuria neonatal e hipocalcemia(12). Estos efectos se han atribuido a una acción directa de los IECA en el sistema renina-angiotensina fetal, y a la isquemia debida a la hipotensión materna y disminución del flujo sanguíneo placentario.(10) Se deben evitar durante el embarazo, especialmente durante los dos últimos trimestres.

DIURÉTICOS.

Están contraindicados durante el embarazo porque reducen la perfusión placentaria, pero no se ha visto relación alguna con defectos congénitos en el feto. En casos de preeclampsia no se suelen usar salvo que haya edema pulmonar. Podrían usarse en algunas patologías concretas como la insuficiencia cardíaca. Respecto a las tiazidas hay bastante controversia en su uso, ya que algunas guías recomiendan continuarlos cuando la mujer los usaba antes de la gestación por una hipertensión crónica.(13) Esto se debe a que la reducción del volumen de repleción que produce no es significativa cuando se lleva tiempo usando en comparación con las dos primeras semanas de tratamiento.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MINERAL CORTICOIDES

La espironolactona atraviesa la placenta y no es segura durante la gestación. La actividad anti-androgénica que posee produce feminización en los fetos varones. Se han descrito casos de genitales ambiguos en mujeres sometidas a este tratamiento durante la gestación.

BIBLIOGRAFÍA

1- García-Benítez MR, Bermejo-Sánchez E, Martínez-Frías ML. Prevención de defectos congénito. Antihipertensivos durante el embarazo. Hoja informativa; Instituto de Salud Carlos III. 2013.
2- Phyllis August MD. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. UpToDate. Mar 2019.
3- Fitton CA, Steiner MFC, Aucott L et al. In-utero exposure to antihypertensive medication and neonatal and child health outcomes; a systematic rewiew. J Hypertens.2017; 35: 21-23.
4- Boesen EI. Consequences of in-utero exposure to antihypertensive medication: the search for definitive answers continues. J Hypertens. 2017; 35: 2161-64
5- Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertensión During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring; A Systematic Review and Meta-Analysis. Pediatr Cardiol. 2015; 36: 1442-51.
6- Xie RH, Guo Y, Krewski D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K, Wen SW. Beta-blockers increase the risk of being born small for gestational age or of being institutionalised during infancy. BJOG. 2014; 121: 1090-96.
7- Magee LA, CHIPS Study Group, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnacy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. BJOG. 2016; 123: 1143-51.
8- Bateman BT, Heide-Jorgensen U, Einasdottir K, et al. β-Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations; An International Cohort Study. Ann Intern Med. 2018; 169: 665-682.
9- Xie RH, Guo Y, Krewsky D, Mattison D, Walker MC, Nerenberg K et al. Association between labetalol use for hypertension in pregnancy and adverse infant outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 175: 124.
10- Deak TM, Moskovitz JB. Hypertension and pregnancy. Emerg Med Clin North Am. 2012; 30: 903-17
11- 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
12- Cooper WO, Hernandez- Diaz S, Dr.P.H PG, Arbogast PG, Dudley J et al. Major congenital malformations after fist-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006; 354; 2443
13- ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019; 133;e26.

DIRECCIÓN DE LOS AUTORES
Dra. Mercedes Valverde
E-mail: dravalverde@icloud.com
Granada. España