

Labetalol frente alfametildopa en el síndrome hipertensivo gestacional

PREGUNTA
¿Para el tratamiento del síndrome hipertensivo gestacional es equivalente en eficacia y seguridad el uso de labetalol comparado con alfametildopa?

CONTEXTO	Síndrome hipertensivo gestacional
	<p>El síndrome hipertensivo gestacional (SHG) es una categoría del grupo de 4 desórdenes hipertensivos del embarazo. Esta condición requiere de al menos dos lecturas elevadas de la presión arterial (≥ 140 mm Hg de sistólica o ≥ 90 mm Hg de diastólica), después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, y sin proteinuria asociada. El SHG se subdivide según el nivel de la presión arterial (PA), valores alrededor de 140-159/90-109 mm Hg, son considerados como leves a moderadas, mientras que una PA $\geq 160/110$ mm Hg es considerado como grave.</p> <p>Con el objetivo de reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares, el tratamiento se considera de manera rutinaria si la presión diastólica es superior a 110 mmHg. Este umbral mas elevado en comparación al establecido para mujeres no embarazadas, obedece a la probabilidad de comprometer la perfusión fetoplacentaria, y también a la ausencia de datos que demuestren mejores resultados perinatales como consecuencia de la reducción de la presión arterial materna.</p> <p>La metildopa alfa y el labetalol son los dos medicamentos más usados durante el embarazo y considerados como opciones de primera línea. El labetalol es un bloqueador α y β y posee una ventaja sobre los bloqueadores β por su acción vasodilatadora arteriolar adicional, ayudando a disminuir la resistencia vascular periférica con mínima repercusión del gasto cardiaco. La metildopa alfa es un antagonista adrenérgico de acción central que actúa estimulando los receptores α_2 centrales, reduciendo la actividad simpática con dilatación arterial y posterior reducción de la presión arterial.</p> <p>La instauración del tratamiento antihipertensivo en pacientes con SHG grave es incuestionable, pero aún existen controversias respecto al umbral de PA para iniciar la administración de medicamentos en pacientes con SHG leve-moderad. Adicionalmente, la elección de un antihipertensivo durante el embarazo entre alfametildopa y labetalol, que han mostrado ser seguros para el manejo de los desórdenes hipertensivos del embarazo, está influenciada muchas veces por la experiencia previa del médico.</p>

INTERVENCIÓN	Labetalol frente a Alfametildopa en SHG leve-moderada
Maternos	
Mortalidad materna	No se registraron muertes en ninguno de los grupos de tratamiento del ECA que evaluó este desenlace.
Morbilidad materna (edema pulmonar, hepatitis, disminución de la función renal, desprendimiento de placenta)	No existen diferencias entre labetalol y metildopa en el riesgo de desarrollar condiciones patológicas derivadas de la hipertensión. <i>(Calidad de la evidencia baja)</i>
Hipertensión grave	El labetalol reduce el riesgo de presentar un episodio de hipertensión grave respecto a metildopa en mujeres con SHG leve-moderado. <i>(Calidad de la evidencia baja)</i>
Proteinuria/pre-eclampsia	El labetalol parece disminuir el riesgo de desarrollar proteinuria y/o pre-eclampsia frente a metildopa en mujeres con SHG leve-moderado <i>(Calidad de la evidencia baja)</i>
Antihipertensivos adicionales	El labetalol se asocia a menor uso de antihipertensivos adicionales respecto a metildopa. <i>(Calidad de la evidencia baja)</i>
Admisión hospitalaria antenatal	No hay diferencias entre ambos medicamentos en el riesgo de ser admitida en el hospital antes del parto. <i>(Calidad de la evidencia baja)</i>

Parto por cesárea

El labetalol no reduce la probabilidad de parto por cesárea respecto a metildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

Perinatales

Recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG)

El labetalol no disminuye el riesgo de tener un recién nacido PEG en comparación a metildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

Nacimiento pre término

El labetalol no es superior a metildopa en la incidencia de nacimientos preterminos (*Calidad de la evidencia baja*)

Admisión a una unidad neonatal

El labetalol no disminuye el riesgo de ingreso a una unidad neonatal respecto a metildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

INTERVENCIÓN Labetalol frente a Alfametildopa en SHG grave

Maternos

Hipertensión persistente

El labetalol no mostró ser superior en controlar la hipertensión persistente respecto a metildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

Parto por Cesárea

El labetalol no reduce la probabilidad de parto por cesárea respecto a metildopa en mujeres con SHG grave (*Calidad de la evidencia baja*)

Perinatales

Muerte neonatal

No hay diferencias entre ambos medicamentos en la reducción de la mortalidad neonatal (*Calidad de la evidencia muy baja*)

Recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG)

El tratamiento con labetalol no reduce el riesgo de tener un recién nacido PEG en comparación con alfametildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

Admisión a una unidad neonatal

El tratamiento con labetalol no reduce el riesgo de admitir al recién nacido en una unidad neonatal en comparación con alfametildopa (*Calidad de la evidencia baja*)

Resumen de la evidencia	
Beneficios	<p>Una RS Cochrane¹ evaluó los beneficios y seguridad de drogas antihipertensivas en mujeres con hipertensión leve-moderada durante el embarazo. En la comparación específica entre labetalol y metildopa se incluyeron solo 2 estudios^{2,3}. Ambos estudios se realizaron en la década de los 80, y reclutaron 26 y 176 pacientes con SHG leve-moderada respectivamente.</p> <p>Adicionalmente se identificó un ECA publicado recientemente⁴, cuyos datos se sumaron a los resultados de los dos ECA previos, recalculando las estimaciones de los desenlaces en los que existieron datos.</p> <p>Una RS cochrane⁵ comparó diferentes drogas antihipertensivas en el manejo de la presión muy alta durante el embarazo. En la comparación de labetalol frente a metildopa solo se incluyó un ECA (n=74)⁶. Este estudio reclutó mujeres embarazadas con PA \geq 170/110mmHg, excluyendo a pacientes con embarazo múltiple, diabetes insulino-dependiente, isoimmunización Rh. No se usaron diuréticos, se usó hidralazina ev en casos de falta de control de la PA, el seguimiento se hizo como máximo cada 2 semanas.</p> <p>1. SHG leve-moderada</p> <p>El labetalol mostró ser mas efectivo que metildopa en: evitar un episodio de hipertensión grave, (2 ECA, 12 eventos; RR 0.23, IC95% 0.06 a 0.87); en disminuir el riesgo de desarrollar proteinuria/pre-eclampsia (3 ECA, 34 eventos; RR 0.46, IC95% 0.23 a 0.90) y en la probabilidad de añadir otro medicamento en el manejo de la hipertensión (2 ECA, 36 eventos; RR 0.47, IC95% 0.25 a 0.88).</p> <p>No se observaron diferencias en: admisión hospitalaria antenatal (2 ECA, 104 eventos; RR 0.77, IC95% 0.58 a 1.03), parto por cesárea (3 ECA, 88 eventos; RR 0.94, IC95% 0.66 a 1.33), nacimiento pretérmino (2 ECA, 57 eventos; RR 0.85, IC95% 0.54 a 1.35), admisión a una unidad neonatal (2 ECA, 78 eventos; RR 0.86, IC95% 0.6 a 1.24), y PEG (2 ECA, 56 eventos; RR 0.73, IC95% 0.43 a 1.23).</p> <p>2. SHG grave</p> <p>No se observaron diferencias entre ambos medicamentos en la persistencia de PA alta (RR 1.19 (95% IC: 0,74-1,94) p=0,47), el riesgo de cesárea (RR: 0,85 (95% IC: 0,56-1,30) p=0,45), en la incidencia de muerte fetal y/o neonatal (RR: 4,5 (95% IC: 0,2-90,3) p=0,33), PEG (RR: 0,78 (95% IC: 0,43-1,39) p=0,39), y en la admisión a una unidad neonatal (RR: 1,06 (95% IC: 0,66-1,71) p=0,80). La RS⁵ que incluyó este ECA⁶ concluyó que los datos son aún insuficientes para extraer conclusiones válidas respecto a la comparación entre estos dos agentes.</p>
Riesgos y/o Daños	<p>Los estudios incluidos describen similares proporciones (5-10%) de eventos adversos relacionados a la medicación como: nauseas, vómitos, elevación del nivel de transaminasas, cefaleas, hipotensión postural, cansancio y depresión; aunque sin alcanzar diferencias significativas.</p>

Aplicabilidad	<p>El manejo terapéutico de SHG grave (PA \geq 160/110 mm Hg) con agentes antihipertensivos es indiscutible; sin embargo, los datos son insuficientes para comparar los beneficios y riesgos entre labetalol y metildopa (ya que se basan en los resultados de un solo ECA⁶).</p> <p>El beneficio aparente de labetalol frente a metildopa en pacientes con SHG leve-moderado, para reducir el riesgo de episodios de HTA grave, el desarrollo de proteinuria/pre-eclampsia y el riesgo de admisión hospitalaria, proceden aún de muy pocos estudios, muchos de ellos con serias limitaciones metodológicas, incluyendo ausencia de cálculo formal de la muestra. El ECA más reciente, incluye una pequeña muestra de la etnia aislada Kashmiri en la India, planteando probables limitaciones para la generalización de sus resultados.</p> <p>No obstante, no habría suficientes razones como para pensar en que existan diferencias fisiopatológicas en la enfermedad en las diferentes poblaciones que no permitan aplicar los resultados a diferentes ámbitos. La disponibilidad y modo de administración de estos fármacos (por vía oral) permitiría la fácil implantación de ambos tratamientos. La principal barrera a este respecto sería el cumplimiento con la medicación, que puede ser variable dependiendo del ámbito en que se aplique por multitud de aspectos psicosociales. Se ha comentado la limitación que puede suponer para el beneficio de estos tratamientos, el hecho de que en lugares de recursos limitados existan deficiencias nutricionales⁷.</p> <p>Este mismo número limitado de estudios no mostró diferencias respecto a los otros efectos evaluados, sugiriendo cambios sustanciales con futuras investigaciones de comparación entre estos dos agentes antihipertensivos.</p>
Comentario	<p>La evidencia es insuficiente para determinar diferencias entre estos dos agentes antihipertensivos, principalmente en el caso de la hipertensión leve a moderada, considerando asimismo la equivalencia de eventos adversos de repercusión materna, además de la ausencia de datos económicos al respecto.</p>
Estudios de Costes	<p>No se identificaron evaluaciones económicas para las intervenciones de interés en esta indicación</p>

Abreviaciones y acrónimos: ECA ensayo clínico aleatorizado; PEG pequeño para la edad gestacional; PA presión arterial; RR riesgo relativo; RS revisión sistemática; SHG síndrome hipertensivo gestacional

[1] Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. (Review) Cochrane Database Syst Rev. 2010 Issue 10 :CD002252. Review.

[2] Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP (1988) Comparison of antihypertensive efficacy and prenatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. Br J Obstet Gynaecol95(9):868–876.

[3] Lamming GD, Broughton Pipkin F, Symonds EM (1980) Comparison of the alpha andbetablockingdrug, labetalol, and methyl dopa in the treatment of moderate and severe pregnancy-inducedhypertension. Clin Exp Hypertens 2(5):865–895

[4]. Molvi SN, Mir S, Rana VS, Jabeen F, Malik AR. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyldopa. Arch Gynecol Obstet. 2012 Jan 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22249781

[5] Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2000 ;(2):CD001449. Review. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4):CD001449. PubMed PMID: 10796261

[6] Moore MP, Redman CWG. The treatment of hypertension in pregnancy. Current Medical Research and Opinion 1982; 8:S39–S46

[7] Lubano K, Qureshi Z. Terapia con fármacos antihipertensivos para la hipertensión leve a moderada en el embarazo: Comentario de la BSR (última revisión: 8 de octubre de 2007). La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

TABLA 1 Evaluación GRADE de las variables clínicas en SHG leve-moderada

Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
1 (n=99)	Morbilidad materna	Labetalol Vs. Alfametildopa	4	-1	0	0	-1	Baja	Sin cálculo muestral formal, intervalos de confianza amplios
2 (n=125)	Hipertensión grave		4	-2	0	0	0	Baja	Estudio con limitaciones metodológicas: sin encubrimiento de la secuencia o abiertos, y sin cálculo formal de estimación de la muestra. (*)
3 (n=301)	Proteinuria/ pre-eclampsia		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2 (n=202)	Antihipertensivos adicionales		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2(n=275)	Admisión hospitalaria antenatal		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
3(n=291)	Parto por cesárea		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2(n=275)	Nacimiento pretérmino		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2(n=271)	Admisión Unidad Neonatal		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2(n=271)	PEG		4	-2	0	0	0	Baja	(*)

Tipo de evidencia: 4 = ECA

PEG= pequeño para la edad gestacional

TABLA 2 Evaluación GRADE de las variables clínicas en SHG grave									
Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
1 (n=74)	Hipertensión persistente	Labetalol Vs. Alfametildopa	4	-2	0	0	0	Baja	Estudio con limitaciones metodológicas: encubrimiento de la secuencia incierta, falta descripción de métodos de cegamiento y sin cálculo formal de estimación de la muestra. (*)
	Muerte neonatal		4	-2	0	0	-1	Muy Baja	(*) Alta imprecisión de los estimadores del efecto
	Admisión hospitalaria antenatal		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Parto por cesárea		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	PEG		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
Tipo de evidencia: 4 = ECA									