

Labetalol endovenoso en el manejo de crisis hipertensivas durante el embarazo

PREGUNTA

¿Es eficaz y seguro el uso de labetalol intravenoso para el tratamiento de la crisis hipertensiva en embarazadas con hipertensión o con síndrome hipertensivo gestacional?

CONTEXTO

La hipertensión durante el embarazo es una importante causa de morbimortalidad materna y perinatal en el mundo. La mayor carga de morbilidad se concentra en los embarazos complicados con pre-eclampsia/eclampsia, llegando a ser la causa principal de muerte materna tanto en países del primer mundo como en los en vías de desarrollo¹. Los trastornos hipertensivos en el embarazo se clasifican en 4 clases (pre-eclampsia, síndrome hipertensivo gestacional, hipertensión crónica y pre-eclampsia superpuesta a hipertensión crónica).

La progresión de la gravedad es impredecible y algunas veces incluso rápida; y aunque aun existen controversias en la delimitación del valor de presión arterial (PA) para iniciar tratamiento con agentes antihipertensivos, se ha consensuado el manejo terapéutico cuando la PA alcanza niveles de gravedad (PA sistólica \geq 160 mmHg y/o diastólica \geq 110 mmHg). Una vez que la PA alcanza estos valores el riesgo es alto para complicaciones de órgano blanco (daño renal, hepático y ACV), edema pulmonar. En el feto, los riesgos incluyen sufrimiento fetal por vasoconstricción que reduce la perfusión a través de la placenta, desprendimiento de placenta, parto pretérmino y muerte perinatal.

El objetivo del tratamiento es reducir rápidamente la PA a niveles seguros tanto para la madre como para el feto, pero evitando caídas súbitas que comprometan el bienestar fetal. Todas las drogas antihipertensivas atraviesan la placenta, en consecuencia, pueden afectar directamente al feto por intermedio de la acción sobre su propia vasculatura o por acción sobre la circulación útero-placentaria.

INTERVENCIÓN **Labetalol endovenoso**

Fallo terapéutico

El labetalol no mostró diferencias al ser comparado con hidralazina, metildopa, nicardipina o diazoxide respecto al fallo terapéutico, en el manejo de hipertensión grave durante el embarazo

(Calidad de la evidencia baja y muy baja)

Cesárea

El riesgo de cesárea no fue diferente cuando labetalol fue comparado con hidralazina, metildopa o diazoxide, en el manejo de hipertensión grave durante el embarazo

(Calidad de la evidencia baja.)

Hipotensión

El labetalol parece reducir el riesgo de hipotensión respecto a diazoxide al tratar un episodio de hipertensión grave durante el embarazo

(Calidad de la evidencia muy baja.)

Muerte perinatal

No hay diferencias en el riesgo de muerte perinatal entre labetalol y drogas antihipertensivas como hidralazina, metildopa y diazoxide.

(Calidad de la evidencia baja y muy baja.)

Resumen de la evidencia	
Beneficios	<p>Se identificó una RS² Cochrane que comparó los efectos de diferentes agentes antihipertensivos usados en el manejo de la hipertensión grave durante el embarazo. A efectos de abordar la pregunta se consideraron los análisis pertinentes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fallo terapéutico, definido como presión alta persistente o falla del control de PA tras la administración de la droga asignada; o la necesidad de adicionar otra droga. <ol style="list-style-type: none"> I. <u>Labetalol vs. hidralazina</u>: solo un ECA (20 mujeres) reportó datos respecto a esta variable (8 eventos; RR 3.0 IC95% 0.79 a 11.44). II. <u>Labetalol vs. metildopa</u>: un solo ECA (72 mujeres) reportó resultados (35 eventos; RR 1.19, IC95% 0.74 a 1.94) III. <u>Labetalol vs. nicardipino</u>: un solo ECA (60 mujeres) estudió esta comparación (20 eventos; RR 1.22, IC95% 0.59 a 2.51) IV. <u>Labetalol vs. diazoxide</u>: solo un ECA (90 mujeres) fue incluido en la revisión (9 eventos; RR 0.5, IC95% 0.13 a 1.88) 2. Parto por cesárea, <ol style="list-style-type: none"> I. <u>Labetalol vs. hidralazina</u>: (69 mujeres) reportó datos respecto a esta variable (3 ECA, 42 eventos; RR 0.73 IC95% 0.44 a 1.21). II. <u>Labetalol vs. metildopa</u>: un solo ECA (72 mujeres) reportó resultados (39 eventos; RR 0.85, IC95% 0.56 a 1.30) III. <u>Labetalol vs. diazoxide</u>: solo un ECA (90 mujeres) fue incluido en la revisión (20 eventos; RR 0.43, IC95% 0.18 a 1.02) (p=0.054) <p>En general, los datos resultan insuficientes aún para alcanzar alguna conclusión respecto a la comparación de los efectos entre labetalol ev y otras drogas antihipertensivas en el tratamiento de un episodio de hipertensión grave durante el embarazo.</p>
Riesgos y/o Daños	<p>Aunque pocos estudios reportaron eventos adversos maternos, entre los más comunes se encuentre la cefalea intensa y nauseas, síntomas que son similares a aquellos de eclampsia inminente, dificultando el manejo clínico</p> <p>La RS incluyó en el análisis las siguientes variables:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipotensión, definida como presión arterial baja suficiente como para producir problemas clínicos <ol style="list-style-type: none"> I. <u>Labetalol vs. hidralazina</u>: solo dos ECA (50 mujeres) reportaron datos respecto a esta variable (2 ECA, 0 eventos; RR 0.0 IC95% 0.0 a 0.0). II. <u>Labetalol vs. nicardipino</u>: un solo ECA (60 mujeres) estudió esta comparación (1 ECA, 0 eventos; RR 0.0, IC95% 0.0 a 0.0) III. <u>Labetalol vs. diazoxide</u>: solo un ECA (90 mujeres) fue incluido en la revisión (8 eventos; RR 0.06, IC95% 0.0 a 0.99) (p=0.049) 2. Muerte perinatal incluye muerte fetal y neonatal <ol style="list-style-type: none"> I. <u>Labetalol vs. hidralazina</u>: 3 estudios (69 mujeres) reportaron datos respecto a esta variable (3 ECA, 3 eventos; RR 0.5 IC95% 0.05 a 4.94). II. <u>Labetalol vs. metildopa</u>: un solo ECA (72 mujeres) reportó resultados (1 ECA, 3 eventos; RR 4.5, IC95% 0.2 a 90.3) III. <u>Labetalol vs. diazoxide</u>: solo un ECA (90 mujeres) fue incluido en la revisión (3 eventos; RR 0.14, IC95% 0.01 a 2.69) <p>No se observaron diferencias en la incidencia de muerte perinatal al comparar labetalol ev. con hidralazina, metildopa o diazoxide.</p>

Aplicabilidad	<p>Los escasos estudios disponibles tienen una muestra pequeña, la mayoría de ellos sin información adecuada en relación a las estrategias del encubrimiento de la asignación a los grupos de estudio, o de cegamiento.</p> <p>Asimismo, las definiciones de PA grave fueron variadas, muchos estudios preespecificaron una edad gestacional mínima variable (26-36 semanas). Aunque labetalol se administró vía endovenosa, las dosis variaron considerablemente entre los estudios y se habían instaurado variados tratamientos previos en algunos. Las características clínicas de las mujeres incluidas en los estudios así como las definiciones de variables resultado como el fallo terapéutico contribuyen aun más en dificultar la interpretación de los resultados en la RS.</p> <p>Cabe añadir que es posible que la estrategia de búsqueda de la RS haya fallado en detectar estudios realizados en países donde el inglés no es un idioma oficial, hecho que podría tener un impacto sobre la aplicabilidad de los resultados en países de escasos recursos.</p> <p>Por consiguiente, en la actualidad los datos son insuficientes para llegar a alguna conclusión válida respecto a la comparación de los efectos entre labetalol endovenosos y los siguientes agentes antihipertensivos: hidralazina, alfametildopa, diazoxide, o nicardipino.</p>
Comentario	<p>Actualmente, las evidencias son insuficientes para concluir si una droga antihipertensiva es claramente mejor que otra en esta indicación. No existen claras evidencias sobre la superioridad de un agente antihipertensivo sobre otro para mejorar el curso clínico de pacientes con hipertensión grave durante el embarazo. Hasta que se disponga de mejores evidencias, la mejor elección de una droga para una paciente, dependerá probablemente de la experiencia y la familiaridad que el clínico tenga con una en particular, y de lo que se conoce acerca de efectos adversos fetales y maternos.</p> <p>En la actualidad se requieren de estudios con mayores tamaños muestrales para comparar fehacientemente efectos sobre la madre y el niño. La interpretación de los resultados de futuros estudios sería mas fácil y clínicamente mas relevante si se usaran definiciones comunes para las variables resultado, como persistencia de PA elevada e hipotensión</p>
Estudios de Costes	<p>No se identificaron estudios de costes que compararan labetalol endovenoso con la administración de otros agentes antihipertensivos u otra estrategia terapéutica.</p>

Abreviaciones y acrónimos: ACV accidente cerebrovascular; ECA ensayo clínico aleatorizado; PA presión arterial; RR riesgo relativo; RS revisión sistemática; vs. versus

[1] Magee L, Abalos E, Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Volume 72, Issue 3, pages 394–401, September 2011.

[2] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001449. DOI:10.1002/14651858.CD001449 pub2.

TABLA Evaluación GRADE de las variables clínicas									
Número de estudios (N)	Variable	Comparación	Tipo de evidencia	Calidad	Consistencia	Evidencia directa	Tamaño del efecto	GRADE	Comentario
1(n=20)	Falla del tratamiento	Labetalol ev Hidralazina	4	-2	0	0	-1	Muy Baja	Sin descripción o ausencia de estrategias de encubrimiento de la aleatorización y/o cegamiento, sin cálculo formal de la muestra (*) estimación del efecto imprecisa
3(n=69)	Parto por cesárea		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
2(n=50)	Hipotensión		4	-2	0	0	-1	Muy Baja	(*) No se observaron eventos
3(n=69)	Muerte perinatal		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
1(n=72)	Falla del tratamiento	Labetalol ev metildopa	4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Parto por cesárea		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Muerte perinatal		4	-2	0	0	-1	Muy baja	(*) Amplios intervalos de confianza derivados del pequeño tamaño muestral
1(n=60)	Falla del tratamiento	Labetalol ev Bloqueador canal de calcio	4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Hipotensión		4	-2	0	0	-1	Muy baja	(*) No se observaron eventos
1(n=90)	Falla del tratamiento	Labetalol ev diazoxide	4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Parto por cesárea		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Hipotensión		4	-2	0	0	0	Baja	(*)
	Muerte perinatal		4	-2	0	0	0	Baja	(*)

Tipo de evidencia: 4 = ECA; 2 = Observacional; 1 = no analítico / opinión de expertos