

Eficacia del Labetalol en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Embarazo



La presente es una revisión
a cargo de la Prof. Dra. Liliana Voto,
profesora titular del Departamento
de Obstetricia y Ginecología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

El Labetalol es el Primer Betabloqueante y Alfa Adrenérgico Aprobado para Uso Clínico por la FDA

- ✓ Varios estudios sobre el uso de Labetalol intravenoso en el embarazo han demostrado ventajas con respecto al Diazóxido o la Hidralazina para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) grave, o sobre la Metildopa y el Propranolol, por vía oral (VO), para la HTA no grave. Hasta hoy, es uno de los fármacos más utilizados en la práctica clínica, con más de 2 millones de recetas al año en los EE.UU.^{1,2} Otras indicaciones incluyen la HTA y el tratamiento a largo plazo de la angina de pecho.³

Su Uso se Asocia con Disminución de los Riesgos Maternos Vinculados con la HTA y con Menor Incidencia de Episodios de HTA Grave en el Embarazo^{8,9,18}

- ✓ Ha demostrado ser eficaz en la HTA preecláptica y no proteinúrica en el embarazo. A pesar de poseer un efecto vasodilatador periférico, los datos disponibles sugieren que el efecto antihipertensivo no está asociado con la disminución del flujo circulatorio renal o uterino.¹⁹
- ✓ En una serie de ensayos clínicos aleatorizados y comparativos en embarazadas con HTA leve a moderada, **el tratamiento con Labetalol o Metildopa logró un valor significativamente menor de la presión arterial materna durante la gestación**, en comparación con no utilizar un fármaco, y no hubo diferencias entre los grupos de estudio con respecto a varios resultados clínicos (por ejemplo, edad gestacional al momento del parto, peso al nacer, restricción del crecimiento fetal).²⁰
- ✓ Cuando se utilizan BB por períodos cortos (< 6 semanas) durante el tercer trimestre, estos son eficaces y bien tolerados, siempre que no haya signos de deterioro del crecimiento intrauterino. Sin embargo, los datos disponibles no son suficientes para descartar efectos adversos no reconocidos del uso temprano y prolongado de BB en el embarazo.²¹

Referencias 1. Fischer J, Ganellin CR. Analogue-based drug discovery. John Wiley & Sons; 2006. p. 463. | 2. The top 300 of 2019. clincalc.com. | 3. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018716s026lbl.pdf | 4. <https://www.drugs.com/monograph/labetalol-hydrochloride.html> | 5. MacCarthy EP, Bloomfield SS. Labetalol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, clinical uses and adverse effects. *Pharmacotherapy* 3(4):193-219, Jul-Aug 1983. | 6. Miller M, Maani CV. Labetalol. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2019. | 7. Cizmarikova R, et al. Survey of pharmacological activity and pharmacokinetics of selected β -adrenergic blockers in regard to their stereochemistry. *Appl Sci* 9(4):625, 2019. | 8. Webster K, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 366:l5119, 2019. | 9. Brown MA, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 13:291-310, Jul 2018. | 10. ACOG guidelines. Chronic Hypertension in Pregnancy 133(1):26-50, 2019. | 11. ACOG guidelines. Chronic Hypertension in Pregnancy 133(1):26-50, 2019. | 12. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyl dopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 394:1011-1021, 2019. | 13. Clark SM, et al. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in

Es el Fármaco de Primera Línea para el Tratamiento de la Hipertensión Gestacional y la Preeclampsia

- ✓ Las normas internacionales sugieren al Labetalol como tratamiento antihipertensivo de primera línea para la HTA gestacional y la preeclampsia, ya que se ha demostrado que es tan eficaz como otros agentes antihipertensivos utilizados –Metildopa y Nifedipina– y es el único BB autorizado para su uso en el embarazo. Solo el Labetalol y la Nifedipina.¹¹⁻¹
- ✓ Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* consideran al Labetalol como la primera línea para el tratamiento de la hipertensión crónica en embarazadas, la HTA gestacional y la preeclampsia; la Nifedipina como segunda en las mujeres en las que el Labetalol no es adecuado, y la Metildopa como tercera. si el Labetalol y la Nifedipina no son adecuados. La elección de cualquier tratamiento debe basarse en la medicación recibida anteriormente, los perfiles de efectos secundarios, los riesgos (incluidos los efectos fetales) y la preferencia de la mujer.⁹

Sus dos Vías de Administración, Intravenosa y Oral, Permiten Escalonar la Dosis de Mejor Manera

- ✓ Las dosis recomendadas de Labetalol en emergencias es de 20 mg en bolo intravenoso; luego, 10 minutos después, 40 mg; 80 mg cada 10 minutos para dos dosis adicionales, hasta un máximo de 220 mg.¹⁴ En situaciones en las que no se puede contar con un tratamiento intravenoso o esta vía no es apropiada, se recomienda Labetalol por VO en una dosis inicial de 200 mg; si la presión arterial sistólica supera los 155 mm Hg o la presión arterial diastólica supera los 105 mm Hg después de una hora, se puede proporcionar una dosis adicional de 200 mg por hora, en dos dosis adicionales, hasta un total de 600 mg.⁷
- ✓ Para el tratamiento de la HTA crónica, debe tenerse en cuenta que tanto la edad gestacional como el peso corporal magro, y no tanto el peso corporal total,^{15,16} influyen significativamente en su depuración (1.4 veces mayor que los valores posparto a las 12 semanas de edad gestacional y hasta 1.6 veces mayor a las 40 semanas).¹²

pregnancy. *Semin Perinatol* | 39(7):548-555, Nov 2015. | 13. Webster LM, et al. Labetalol versus nifedipine as antihypertensive treatment for chronic hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Hypertension* 70(5): 915-922, 2017. | 14. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinion/Committee-Obstetric-Practice/CO767.pdf?dmc=1&ts=20200114T1549535673>. | 15. Endres L, et al. Influence of body size on labetalol pharmacokinetics during pregnancy. *AJOG* 93(6), Suppl. S72, 2005. | 16. Fischer JH, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 53(4):373-383, Apr 2014. | 17. Peacock WF, et al. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med* 30(6):981-993, 2012. | 18. Molvi SN, et al. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension: a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyl dopa. *Arch Gynecol Obstet* 285(6):1553-1562, 2012. | 19. Easterling T, et al. Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyl dopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 394:1011-1021, 2019. | 20. Yakoob MY, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 62(2):375-381, Aug 2013. | 21. Yang X. Distinct outcomes of labetalol exposed infants: case

No se ha Asociado con Restricciones en el Crecimiento Fetal

- ✓ Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el Labetalol es, al menos, tan seguro como la Metildopa o la Nifedipina para su empleo en el embarazo.¹³⁻¹⁵ El Labetalol atraviesa la barrera placentaria y, si bien es poco frecuente, puede causar hipotensión, bradicardia e hipoglucemia en el feto y el recién nacido cuando se administra durante el período final del embarazo y el parto.²¹⁻²² Por lo tanto, se administra después de sopesar las necesidades de la madre frente al riesgo para el feto, en especial cuando se tratan mujeres con HTA leve a moderada, en las que la eficacia es menos evidente que en la HTA grave y la preeclampsia.
- ✓ La administración del Labetalol en embarazadas con HTA no parece afectar el curso habitual del trabajo de parto y el parto; tampoco se esperan modificaciones por su empleo durante la lactancia o en el lactante, ya que se excretan cantidades pequeñas (aproximadamente, el 0.004% de la dosis materna) en la leche humana. Respecto de los eventos adversos en las madres, se ha informado letargo, debilidad y somnolencia con Labetalol. Este fármaco está relativamente contraindicado en mujeres con asma, ya que puede causar broncoespasmo.^{3,5}

Evita la Taquicardia Refleja y la Disminución del Gasto Cardíaco y Tiene Amplio Metabolismo Hepático

- ✓ Es entre 3 y 7 veces más potente para el bloqueo beta que para el bloqueo alfa: como resultado, la presión arterial se reduce por medio del bloqueo del adreno receptor beta, por lo que evita la estimulación simpática refleja de la frecuencia cardíaca y el consecuente gasto cardíaco. Reduce la secreción renal de la renina, además, por el bloqueo alfa adrenérgico que causa disminución de la resistencia vascular periférica y, por lo tanto, vasodilatación.^{4,5}
- ✓ Tiene amplio metabolismo hepático de primer paso y aumenta la biodisponibilidad cuando se ingiere junto con alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen 2 horas después de la administración VO, y el pico del efecto antihipertensivo se observa dentro de las 4 horas de la administración. Tiene una vida media corta (4 a 6 horas), lo que requiere que la dosis se divida en dos a tres veces al día.⁶

reports and systematic review. *J Maternal Fetal Neonatal Medicine* Sep 2019. | 22. Bateman BT, et al. Late pregnancy β blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 138(3):e20160731, 2016. | 23. Sridharan K, Sequeira RP. Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 84(9):1906-1916, Sep 2018. | 24. Abalos, E et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10(CD002252), 2018. | 25. Cifková R, et al. Peripartum management of hypertension. A position paper of the ESC Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* pvz082, Dec 2019. | 26. Baggio MR, et al. Changes in fetal and maternal doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial. *Ultrasound Med Biol* 37(1):53-58, Jan 2011. | 27. Magee LA, et al. Do labetalol and methyl dopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG* 123(7):1143-1151, Jun 2016. | 28. Webster LM, et al. Impact of antihypertensive treatment on maternal and perinatal outcomes in pregnancy complicated by chronic hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 6(5), May 2017.

1 De acuerdo con los resultados de un metanálisis de 13 estudios de casos y controles, el uso de betabloqueantes por vía oral durante el primer trimestre de embarazo no mostró mayor probabilidad de anomalías congénitas.^{5, 22}

2 La glucuronidación estereoselectiva de Labetalol, administrado por vía oral, produce una depuración más rápida del isómero activo beta, en comparación con el isómero activo alfa, lo que limita el impacto del fármaco por vía oral en la frecuencia cardíaca materna, particularmente en dosis menores.²³

3 Es el único BB autorizado para su uso en el embarazo. Las formas intravenosas y orales de Labetalol se emplean como alternativa a la Hidralazina en la eclampsia y la preeclampsia graves.²⁴⁻²⁶

4 Es conveniente individualizar las dosis orales iniciales y comenzar con la dosis mínima que produzca el efecto deseado (titular) y repetir las dosis a intervalos más cortos (por ejemplo, 100 mg cada 4 a 6 horas).

5 La eficacia y la seguridad del Labetalol como tratamiento antihipertensivo, tanto en la preeclampsia como en la hipertensión arterial crónica –leve como moderada– y en la hipertensión arterial grave y en las emergencias, han sido bien documentadas y revisadas recientemente.^{18, 27, 28}