



Eficacia clínica del tratamiento antihipertensivo intravenoso con labetalol versus hidralazina en preeclampsia severa en la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica

Clinical efficacy of intravenous antihypertensive treatment with labetalol versus hydralazine in severe preeclampsia in Obstetric Intensive Care Unit

Abad Quetzalcóatl Ortega Pérez,* Raúl Palacios Pacheco,† Gerardo Efraín Téllez Becerril,† Priscila Magaly Jiménez Castellanos,† Laura Soraya Gaona Valle*

RESUMEN

Introducción: la preeclampsia afecta entre 7-10% de los embarazos y se asocia con mayores tasas de mortalidad materna y neonatal; el tratamiento médico es el control de las cifras tensionales; el labetalol es un betabloqueante competitivo no selectivo y con actividad bloqueante frente a los receptores postsinápticos alfa-1 en los músculos lisos vasculares, que ocasiona una vasodilatación.

Material y métodos: ensayo clínico aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y no doble ciego, en pacientes con preeclampsia severa.

Resultados: se incluyeron 111 casos, 54 pacientes en el grupo de labetalol y 57 al de hidralazina. En el grupo de hidralazina hubo eventos de atonía uterina ($p = 0.016$) y mayor incidencia de hemorragia > 500 mL ($p = 0.094$). Al minuto 40 entre ambos grupos se obtuvieron desenlaces similares con valores de TAS en 140 mmHg ($p = 0.222$), TAD de 90 mmHg ($p = 0.563$) y TAM de 106 mmHg ($p = 0.729$); hubo mayor porcentaje de neonatos con Apgar < 8 al minuto en el grupo de hidralazina ($p = 0.067$).

Conclusiones: el uso de labetalol en pacientes con preeclampsia severa es igual de efectivo que con hidralazina a los 40 minutos para el control hipertensivo; sin embargo, el tiempo y número de dosis fue menor en el grupo de labetalol; hubo menor hospitalización de neonatos en el grupo de labetalol.

Palabras clave: preeclampsia, labetalol, hidralazina, hipertensión arterial, embarazo.

ABSTRACT

Introduction: preeclampsia affects 7-10% of pregnancies and is associated with higher maternal and neonatal mortality rates; medical treatment is the control of blood pressure levels; labetalol is a non-selective competitive beta-blocker with blocking activity against postsynaptic alpha-1 receptors in vascular smooth muscles that causes vasodilation.

Material and methods: randomized, open, parallel group, non-double-blind clinical trial in patients with severe preeclampsia.

Results: 111 cases were included, 54 patients in the labetalol group and 57 in the hydralazine group. In the hydralazine group there were events of uterine atony ($p = 0.016$) and a higher incidence of bleeding > 500 mL ($p = 0.094$). At minute 40, similar outcomes were obtained between both groups with SBP values of 140 mmHg ($p = 0.222$), DBP of 90 mmHg ($p = 0.563$) and MAP of 106 mmHg ($p = 0.729$); there was a higher percentage of neonates with Apgar < 8 at one minute in the hydralazine group ($p = 0.067$).

Conclusions: the use of labetalol in patients with severe preeclampsia is equally effective as hydralazine at 40 minutes for hypertensive control, however, the time and number of doses was shorter in the labetalol group; there was less hospitalization of neonates in the labetalol group.

Keywords: preeclampsia, labetalol, hydralazine, arterial hypertension, pregnancy.

Abreviaturas:

FC = frecuencia cardíaca

IC95% = intervalo de confianza de 95%

lpm = latidos por minuto

OR = *Odds Ratio* (razón de momios)

TAD = presión arterial diastólica

TAM = presión arterial media

TAS = presión arterial sistólica

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo representa una complicación grave y frecuente que afecta aproximadamente a 7-10% de los embarazos y se asocian con mayores tasas de mortalidad materna, fetal y neonatal.¹

La preeclampsia se presenta en alrededor de 2-3% del total de las gestaciones y sus complicaciones son responsables de 20-25% de las muertes perinatales. Se define como la presencia de hipertensión gestacional asociada a proteinuria significativa (> 300 mg/dL en orina de 24 horas) o aumento de la relación proteína/creatinina > 0.30 ; cabe mencionar que el diagnóstico de preeclampsia también puede existir en ausencia de proteinuria, siempre y cuando se presenten signos asociados con la hipertensión como: trombocitopenia $< 100,000/\mu\text{L}$, lesión renal aguda definida por creatinina sérica > 1.1 mg/dL o una elevación del doble del valor basal de creatinina, anormalidades en la función hepática con aumento de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas hasta dos veces los valores normales, edema agudo pulmonar, síntomas neurológicos y visuales.¹⁻⁴

La severidad de la preeclampsia se establece ante la presencia de presión arterial diastólica (TAD) > 110 mmHg y/o presión arterial sistólica (TAS) > 160 mmHg, en dos ocasiones en un intervalo de cuatro horas, además de elevación de la creatinina > 1.1 mg/dL, trombocitopenia $< 100,000/\mu\text{L}$, elevación de enzimas hepáticas por arriba del doble o más de su valor normal, dolor abdominal en epigastrio o cuadrante superior derecho, edema agudo pulmonar, cefalea, escoto-

* Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos», Secretaría de Salud del Estado de México. México.

† Instituto Materno Infantil del Estado de México. México.

Recibido: 20/01/2025. Aceptado: 17/02/2025.

Citar como: Ortega PAQ, Palacios PR, Téllez BGE, Jiménez CPM, Gaona VLS. Eficacia clínica del tratamiento antihipertensivo intravenoso con labetalol versus hidralazina en preeclampsia severa en la Unidad de Terapia Intensiva Obstétrica. Med Crit. 2025;39(1):36-40. <https://dx.doi.org/10.35366/121118>

mas, síntomas visuales de nueva aparición y respecto al grado de proteinuria, una cuantificación en orina de 24 horas > 3 g.^{3,4}

El tratamiento médico está enfocado en el soporte de las fallas orgánicas asociadas al trastorno hipertensivo, siendo la piedra angular el control de las cifras tensio-nales. Para este fin, los antihipertensivos más utiliza-dos en el manejo de la preeclampsia severa incluyen betabloqueadores como el labetalol, miorrelajantes de músculo liso como la hidralazina, además de otros fár-macos como antagonistas del calcio y agonistas alfa 2 adrenérgicos.^{4,5}

La hidralazina relaja directamente el músculo liso ar-terio-lar, a través de la reducción de calcio intracelular inducida por inositol trifosfato en el retículo sarcoplásmi-co, y con esto reduce la contracción muscular.⁶⁻⁹ Tam-bién existe evidencia de que la hidralazina promueve la dilatación arterial al estimular la apertura de canales de potasio de alta conductancia activados por calcio, que podrían servir como mecanismo de retroalimentación negativa para controlar el grado de despolarización de membrana y vasoconstricción.^{8,10}

La posología recomendada es administrar inicial-mente 5-10 mg en forma de un bolo, repetir según sea necesario cada 20-30 minutos hasta conseguir una TAD de 90-100 mmHg; la vía de administración puede ser oral o parenteral, aunque la absorción intestinal del fármaco es casi completa, la biodisponibilidad oral es menor a la parenteral debido a su extenso metabo-lismo hepático de primer paso. Este fármaco se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad coronaria debido a que la taquicardia refleja aumenta el consumo de oxígeno y puede agravar una angina o una isquemia.¹⁰

En cuanto a sus efectos sobre el neonato, la hidrala-zina se ha relacionado con disminución súbita del flujo uteroplacentario a consecuencia de la disminución de las resistencias arteriolas periféricas que exacerba el estado de hipoperfusión crónica del producto. Esta disminución súbita de la tensión arterial en el lecho ar-terial materno produce alteraciones en la flujometría fetal, perfil biofísico y el trazado cardiotocográfico, ob-servándose un aumento en la frecuencia de desacele-raciones tardías, disminución en la variabilidad a corto y largo plazo, así como, disminución en la frecuencia de aceleraciones espontáneas; sin embargo, no existe información sobre su impacto en la tasa de admisión a unidades de cuidados intensivos neonatales.⁸⁻¹⁰

Por otra parte, el labetalol es un betabloqueador competitivo no selectivo activo por vía enteral o paren-teral que también tiene una actividad bloqueante frente a los receptores postsinápticos alfa-1 en los músculos lisos vasculares, receptores beta-1 en el corazón y los beta-2 en los músculos bronquiales y vasculares, que ocasiona una vasodilatación y, por ende, una reduc-

ción de las resistencias periféricas sin producir grandes cambios en la frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco o el volumen-latido.^{8,11,12}

Después de la ingesta vía oral, el labetalol es ab-sorbido en 90-100%; sin embargo, sólo 25% alcanza la circulación sistémica, por lo que la vía de administración sugerida en contextos de emergencia hipertensiva es intravenosa, ya que los efectos hipotensores se obser-van a los 5-15 minutos y se mantienen durante dos a cuatro horas; en los pacientes con función renal normal, la semivida de eliminación es de 2.5-8 horas y es meta-bolizado en el hígado por glucuronidación.^{8,13,14}

En presentación intravenosa, se recomienda admi-nistrar un bolo lento de 20 a 80 mg y, si fuese nece-sario, se puede repetir la dosis cada 10 minutos hasta una dosis total de 300 mg; como alternativa, se pueden administrar 2 mg/min mediante una infusión intraveno-sa hasta obtener una respuesta adecuada cuando la TAD.^{13,14}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y no doble ciego del 1 de noviembre de 2021 al 28 de febrero de 2023, en el que se incluye-ron pacientes con diagnóstico de preeclampsia severa en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM).

El protocolo terapéutico empleado tras la asigna-ción de grupo de estudio fue: en el grupo de hidralazi-na se inició con una dosis intravenosa de 5-10 mg in-travenoso cada 20 minutos, hasta un máximo de cinco dosis; por su parte el grupo de labetalol se inició con una dosis de 20 mg intravenoso, con posibilidad de una dosis a los 10 minutos de 40 mg y posteriormente 80 mg cada 10 minutos en los casos que fue nece-sario, hasta una dosis máxima de 300 mg. La vía de interrupción en ambos grupos quedó a criterio de los médicos tratantes y acorde con los protocolos internos del hospital.

En cuanto al diseño estadístico se realizó el análisis normalidad de la muestra con prueba de Kolmogórov-Smirnov donde se observó una distribución no para-métrica; para el análisis univariado se aplicó mediana y rango intercuartil (RIC 25-75), así como distribución de frecuencias y porcentajes; en cuanto el análisis bi-variado, se usó test de Friedmann para establecer las diferencias entre las medidas repetidas de las variables hemodinámicas dentro de cada grupo y la U de Mann-Whitney para establecer las diferencias significativas en el resultado hemodinámico final (minuto 40) entre los grupos; por último se usó χ^2 de Pearson y prueba exacta de Fisher para determinar la asociación entre dos variables cualitativas y se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 111 casos, 54 pacientes fueron asignadas al grupo de labetalol y 57 al de hidralazina. Las características obstétricas de ambos grupos fueron similares, predominando pacientes con índice de masa corporal (IMC) en rangos de obesidad, embarazos a término y con resolución del embarazo por cesárea (Tabla 1).

Dentro de las complicaciones reportadas durante la resolución del embarazo se observaron eventos de atonía uterina sólo en el grupo de hidralazina ($p = 0.016$), así como mayor incidencia de hemorragia > 500 mL comparada con el grupo de labetalol ($p = 0.094$) (Tabla 2).

En cuanto al control de las variables hemodinámicas, ambos fármacos mostraron reducción de las TAS, TAD, presión arterial media (TAM) y frecuencia cardiaca (FC) ($p \leq 0.001$), comparando los valores iniciales en el servicio de triaje y los registrados al minuto 40 dentro de cada grupo; sin embargo, se observó que el control hipertensivo se lograba en un menor tiempo en el grupo de labetalol.

En este contexto, al comparar el resultado final de las variables hemodinámicas al minuto 40 entre ambos grupos se obtuvieron desenlaces similares con valores de TAS en 140 mmHg ($p = 0.222$), TAD de 90 mmHg ($p = 0.563$) y TAM de 106 mmHg ($p = 0.729$) (Figura 1); sólo en la variable de frecuencia cardiaca se observó una mayor reducción a favor del grupo de labetalol 77.5 latidos por minuto (lpm) versus hidralazina con 96 lpm ($p \leq 0.001$) (Figura 2).

Respecto a los resultados fetales, se observó un Capurro de 38 semanas en promedio en ambos grupos ($p = 0.372$) con mayor porcentaje de neonatos con Apgar < 8 al minuto en el grupo de hidralazina ($p = 0.067$), pero sin diferencias a la valoración a los 5 minutos ($p = 0.591$). Por último, en el grupo de hidralazina hubo un porcentaje mayor de neonatos que ameritaron hospitalización incluyendo la Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 1: Características obstétricas.

	Labetalol N = 54 n (%)	Hidralazina N = 57 n (%)	p
Edad materna (años)*	26 [21-32]	27 [23-34]	0.115
Semanas de gestación*	38 [35.75-38.6]	38 [35.6-39.0]	0.716
Índice de masa corporal, kg/m ²			0.197
Bajo peso	1 (1.9)	0 (0.0)	
Normal	6 (11.1)	8 (14.0)	
Sobrepeso	13 (24.0)	23 (40.4)	
Obesidad	34 (63.0)	26 (45.6)	
Partos	23 (42.6)	19 (35.2)	0.614
Cesárea	31 (57.4)	35 (64.8)	0.007
Paridad			0.787
Primigesta	22 (40.7)	28 (49.1)	
Multigesta	32 (59.3)	29 (50.9)	

* Mediana [mínimo-máximo].

Tabla 2: Complicaciones maternas.

	Labetalol N = 54 n (%)	Hidralazina N = 57 n (%)	p
Atonía uterina			0.016
Sí	0 (0.0)	6 (9.9)	
No	54 (100.0)	51 (89.5)	
Sangrado < 500 mL	52 (96.3)	50 (87.7)	0.094
Sangrado 500-1,000 mL	2 (3.7)	7 (12.3)	
Sangrado promedio, mL	359	378	–

Neonatales con 40.4%, mientras que en el grupo de labetalol fue de 29.6% (0.237) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La muerte materna sigue siendo un problema de salud pública de relevancia en México. Acorde con la información de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud Federal, para la semana epidemiológica 4 del 2024, la razón de mortalidad materna fue de 16.5 por cada 100 mil nacimientos estimados, siendo la enfermedad hipertensiva del embarazo la causa de defunción más frecuente, pues representó 15.3% de los casos.

En este contexto, el control óptimo, gradual y monitorizado de la presión arterial es la piedra angular del tratamiento de la preeclampsia severa, aunado a la interrupción urgente del embarazo con la finalidad de evitar la aparición o progresión de las fallas orgánicas asociadas. Si bien a nivel internacional el uso de labetalol intravenoso es parte de los protocolos iniciales de tratamiento, en México su baja de disponibilidad en los servicios de obstetricia limita el uso en la práctica clínica diaria, por lo que se cuenta con poca evidencia de la efectividad y desenlaces clínicos tanto de la paciente obstétrica con preeclampsia severa como del neonato.

En el presente estudio no se observó una superioridad del labetalol para el control final de las variables hemodinámicas dentro del periodo de tiempo analizado (40 minutos), pese a que el control se obtuvo con menos de dosis comparado con la hidralazina.

Donel y colaboradores realizaron un ensayo clínico en el que compararon nifedipino, labetalol e hidralazina en el control de la presión arterial en pacientes con preeclampsia severa; observaron que labetalol tenía efecto sobre la TAS, TAD y TAM, siendo el pico de mayor efecto normotensor a las seis horas de tratamiento comparado con hidralazina; sin embargo, no hubo superioridad con respecto a nifedipino en cuanto al tiempo de control de la TA con una sola dosis, reportando que la desventaja de este último es la necesidad de dosis repetidas para mantener este efecto y evitar efectos de rebote, fenómeno no observado en el grupo de labetalol.¹⁵

Sin duda, uno de los efectos secundarios del uso de betabloqueadores es el impacto en la frecuencia cardíaca y con ello el posible efecto sobre los mecanismos compensatorios del gasto cardíaco, hecho que puede influir en la elección del tratamiento antihipertensivo; sin embargo, en este estudio no se observó un impacto clínico significativo en la frecuencia cardíaca, siendo el promedio final posterior a 40 minutos de 77 lpm, valor dentro de rango de normalidad y permisible para la perfusión sistémica.

Mowafy y asociados realizaron un estudio observacional en el que valoraron perfiles de perfusión y flujo cerebral, a través de Doppler transcraneal en pacientes con preeclampsia severa tratadas con labetalol contra sulfato de magnesio. Ellos observaron un perfil de seguridad con el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral hasta las seis horas de tratamiento con labetalol, si bien reportan una reducción de 20 mmHg respecto al inicio del betabloqueador, no observaron alteraciones en los índices de pulsatilidad ni en la velocidad media de la arteria cerebral media. Tras el análisis de efectos secundarios, como crisis convulsivas, hipotensión, bradicardia, náusea o vómito, no hubo diferencias significativas comparadas con las pacientes que recibieron sulfato de mag-

nesio; cabe mencionar que en el grupo de labetalol hubo una reducción del requerimiento de un segundo fármaco antihipertensivo, siendo sólo 16% comparado con 76% en el grupo de sulfato de magnesio ($p \leq 0.001$).¹⁶

Por último, observamos menor incidencia de hospitalización de los neonatos del grupo de labetalol, probablemente secundario a un mejor estado clínico y por ende mayor puntaje de Apgar al nacimiento; resultados positivos en esta población se han reportado en metaanálisis como el de Bone y colaboradores, quienes reportaron que el uso de labetalol en el tratamiento de la preeclampsia severa tuvo un impacto en la reducción de la incidencia de muerte perinatal (*Odds Ratio* [OR] 0.54; intervalo de confianza de 95% [IC95%] 0.30-0.98), además de una reducción de riesgo de parto pretérmino (OR 0.85; IC95% 0.51-1.38), pero sin impacto en el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (OR 1.22; IC95% 0.83-1.80)], comparados contra el uso de antagonistas del calcio.¹⁷

CONCLUSIONES

El uso de labetalol en el control de la presión arterial en pacientes con preeclampsia severa es igual de

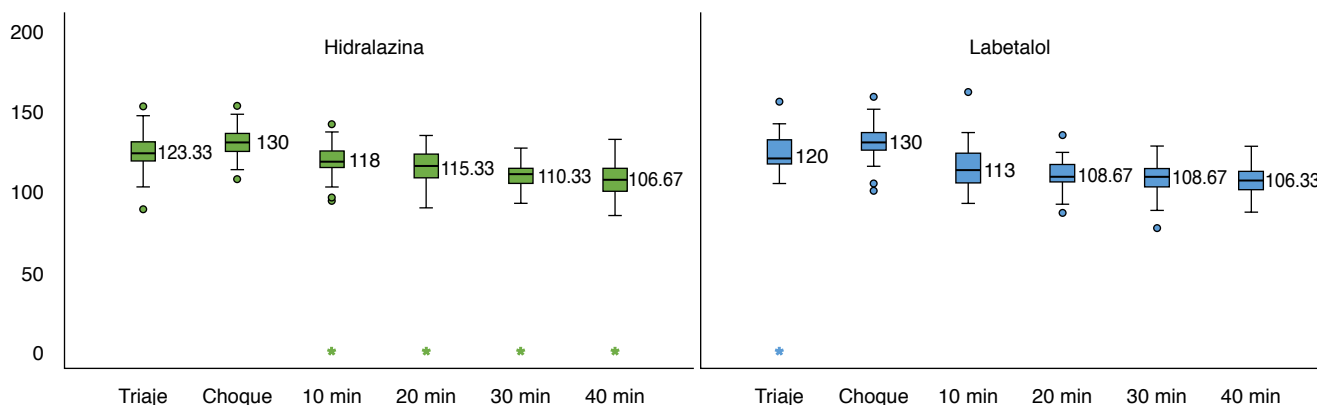


Figura 1: Presión arterial media.

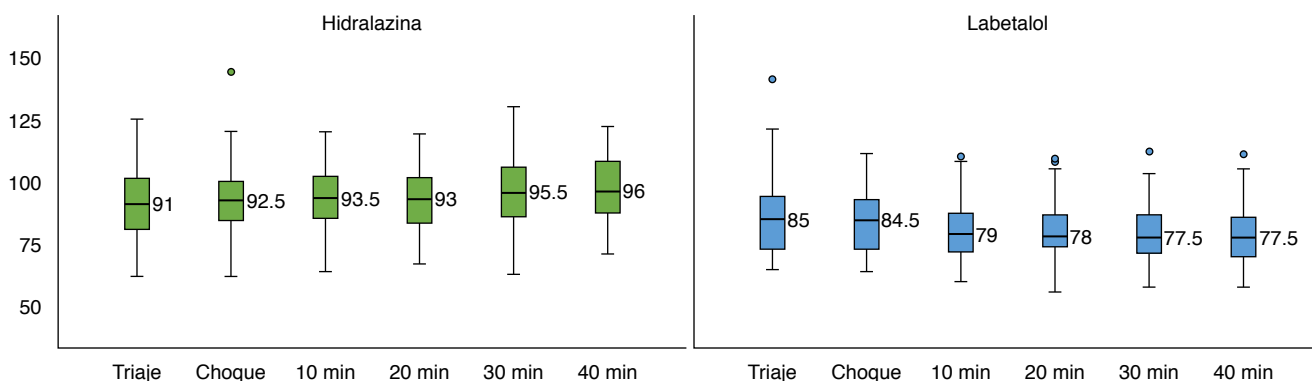


Figura 2: Frecuencia cardíaca.

Tabla 3: Resultados neonatales.

	Labetalol N = 54 n (%)	Hidralazina N = 57 n (%)	p
Capurro*	38 [36-39]	38 [36-39]	0.372
Apgar a un minuto			0.067
< 8	4 (7.4)	11 (19.3)	
> 8	50 (92.6)	46 (80.7)	
Apgar a los 5 minutos			0.591
< 8	1 (1.9)	2 (3.5)	
> 8	53 (98.1)	55 (96.5)	
Destino			0.237
No hospitalizado	38 (70.4)	34 (59.6)	
Hospitalización	16 (29.6)	23 (40.4)	

* Mediana [mínimo-máximo].

efectivo que con hidralazina a los 40 minutos para el control de la TAS, TAD, TAM y FC; sin embargo, hubo control de cifras tensionales más rápido y con menor número de dosis en el grupo de labetalol, además de una menor incidencia de complicaciones materna. En cuanto al neonato, el uso de labetalol impacta en la reducción en la necesidad de hospitalización y se asocia con un mejor puntaje de Apgar al minuto en el grupo de labetalol.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital de la Mujer del Instituto Materno Infantil del Estado de México, por permitir la realización del presente estudio.

REFERENCIAS

1. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403.

2. Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita ATN. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(9):66.

3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43.

4. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8.

5. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e260.

6. Awaludin A, Rahayu C, Daud NAA, Zakiah N. Antihypertensive medications for severe hypertension in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Healthcare (Basel).* 2022;10(2):325.

7. Deng NJ, Xian-Yu CY, Han RZ, Huang CY, Ma YT, Li HJ, et al. Pharmaceutical administration for severe hypertension during pregnancy: Network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;13:1092501.

8. Clark MA, Harvey RA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Pharmacology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

9. 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.* 2018;84(9):1906-1916.

10. Knowles HJ, Tian YM, Mole DR, Harris AL. Novel mechanism of action for hydralazine: induction of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and angiogenesis by inhibition of prolyl hydroxylases. *Circ Res.* 2004;95(2):162-169.

11. Saugel B, Fletcher N, Gan TJ, Grocott MPW, Myles PS, Sessler DI; Perioperative Quality Initiative XI (POQI XI) Workgroup Members. Perioperative quality initiative (POQI) international consensus statement on perioperative arterial pressure management. *Br J Anaesth.* 2024;133(2):264-276.

12. Miller J, McNaughton C, Joyce K, Binz S, Levy P. Hypertension management in emergency departments. *Am J Hypertens.* 2020;33(10):927-934.

13. Kulkarni S, Glover M, Kapil V, Abrams SML, Partridge S, McCormack T, et al. Management of hypertensive crisis: British and Irish Hypertension Society Position document. *J Hum Hypertens.* 2023;37(10):863-879.

14. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018.

15. S D, Novri DA, Hamidy Y, Savira M. Effectiveness of nifedipine, labetalol, and hydralazine as emergency antihypertension in severe preeclampsia: a randomized control trial. *F1000Res.* 2023;11:1287.

16. Mowafy SMS, Medhat MM. Evaluation of intravenous infusion of labetalol versus magnesium sulfate on cerebral hemodynamics of preeclampsia patients with severe features using transcranial doppler. *J Clin Monit Comput.* 2023;37(4):951-961.

17. Bone JN, Sandhu A, Abalos ED, Khalil A, Singer J, Prasad S, et al. Oral antihypertensives for nonsevere pregnancy hypertension: systematic review, network meta- and trial sequential analyses. *Hypertension.* 2022;79(3):614-628.

Correspondencia:
Dra. Laura Soraya Gaona Valle
E-mail: gaonav_81@yahoo.com.mx