

Prescripción de metildopa en el tratamiento de pacientes con enfermedad hipertensiva en el embarazo

Methyldopa prescription in patients with hipertensive disease during pregnancy

Dr. Leonardo Ramos Hernández,^I Dra. Kenia Soyet Medina,^I Dr. Ronaldo Rams Aguilera,^{II} Dr. Javier L. Ramos Medina^{III} y Dra. Lilian Luisa Galves Martí^{III}

^I Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Policlínico Docente "Julián Grimau García", Santiago de Cuba, Cuba.

^{III} Policlínico Docente "30 de Noviembre", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, de utilización de medicamentos, de tipo indicación-prescripción, de 67 gestantes con enfermedad hipertensiva en el embarazo, atendidas en el Hospital Materno Sur "Mariana Grajales Coello" de Santiago de Cuba, desde julio de 2015 hasta junio de 2016, con vistas a caracterizar la prescripción de metildopa en estas pacientes. En la casuística predominó el uso de este fármaco en las pacientes que tenían situaciones asociadas con las formas más graves de la enfermedad, tales como la edad avanzada, la nuliparidad y el antecedente de hipertensión arterial. Las principales dificultades correspondieron a la combinación de medicamentos con riesgo de interacciones con la metildopa y al empleo de esta a dosis elevadas.

Palabras clave: embarazo, hipertensión arterial, metildopa, prescripción.

ABSTRACT

A descriptive cross-sectional indication-prescription study of medications use, of 67 pregnant women with hipertensive disease during pregnancy, assisted in "Mariana Grajales Coello" Southern Maternal Hospital was carried out in Santiago de Cuba, from July, 2015 to June, 2016, aimed at characterizing methyldopa prescription in these patients. The use of this medicine prevailed in the case material in patients that had situations associated with the most serious forms of the disease, such as advanced age, nonpariity and hypertension history. The main difficulties corresponded to the combination of medicines with risk of methyldopa interactions and its use at a high dose.

Key words: pregnancy, hypertension, methyldopa, prescription.

INTRODUCCIÓN

El uso de los fármacos durante el embarazo puede ser dañino para el feto, pues una gran mayoría de estos atraviesan la placenta y lo exponen a sustancias que podrían ser perjudiciales para su desarrollo.¹⁻³

La investigación en este sentido es muy escasa, debido a consideraciones éticas muchas veces discutibles, lo cual lleva a la inexistencia de suficientes ensayos clínicos y al profundo desconocimiento relacionado con los medicamentos en estas situaciones. Muchas veces lo conocido pertenece al mundo de la teoría, al de la extrapolación muy peligrosa en estas circunstancias, y a la experiencia adquirida con el uso cotidiano. Esta situación impide encontrar una descripción del tema con la suficiente garantía de calidad para la práctica cotidiana.

Una de las afecciones que en ocasiones requiere del uso de medicamento durante el embarazo es la enfermedad hipertensiva, que dada sus consecuencias está incluida entre los programas sanitarios priorizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su incidencia se estima entre 10-20 %, aunque se han registrado cifras que alcanzan 38 %.^{3,4}

Según estimaciones, en los países en vías de desarrollo la incidencia de eclampsia es de 1x100 a 1x1 700 embarazos aproximadamente; mientras que en las naciones desarrolladas, de 1x2 000 embarazos. Constituye la causa más importante de muerte materna y es considerada un grave problema de salud pública; sin embargo, Cuba muestra una tasa de mortalidad materna muy similar a la de países desarrollados, aunque no es igual para todas las provincias. Específicamente Santiago de Cuba culminó el 2014 con una tasa de 57,9, la más alta del país y entre las afecciones que más incidieron en este indicador se encuentra la enfermedad hipertensiva en el embarazo (EHE).⁴⁻⁶

La enfermedad hipertensiva en el embarazo tiene varias formas de manifestarse. Al respecto se considera que una hipertensión arterial (HTA) preexistente o que se manifiesta antes de las 20 semanas de embarazo se considera crónica y la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) suele presentarse después de las 20 semanas y puede cursar sin proteinuria, que es la denominada HTA transitoria o gestacional; también puede aparecer edema y proteinuria superior a 300 mg/24 horas, que es la forma clínica llamada preeclampsia, o evolucionar a la eclampsia, que se desarrolla en una de cada 200 pacientes con preeclampsia. Esta cursa con convulsiones y suele ser mortal si no se trata oportunamente. Por otra parte, existen cuadros mixtos como la HTA crónica con hipertensión inducida por el embarazo, de frecuencia muy baja aunque de pronóstico grave.⁷

El tratamiento de las pacientes con EHE durante la gestación tiene como finalidad mantener controlada la presión arterial, así como proteger a la madre y al feto de los efectos perjudiciales de la hipertensión y de los fármacos antihipertensivos.

Cuando la situación lo requiere, se pueden emplear fármacos antihipertensivos y a pesar de que ninguno de los comúnmente utilizados son teratógenos probados, sí pueden tener algún riesgo durante el embarazo, por lo que algunos autores recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre y mantener a la paciente que sufre de HTA moderada bajo estrecha supervisión médica. Los antihipertensivos disminuyen la tensión arterial, pero no protegen a la madre y al feto de la preeclampsia, con sus crisis resultantes.^{8,9}

Entre los medicamentos antihipertensivos de primera línea para tratar a las féminas con EHE se encuentra la metildopa, un simpaticolítico de acción central, que ejerce su efecto por medio de un metabolito activo (alfa metilnoradrenalina), el cual se acumula en las vesículas secretoras de las terminaciones nerviosas simpáticas. De este modo, cuando la neurona adrenérgica activa su neurotransmisor, se libera alfa metilnoradrenalina en lugar de noradrenalina. Así, la alfa metilnoradrenalina liberada actúa como un agonista en receptores adrenérgicos α_2 presinápticos en el tallo encefálico, atenúa la liberación de noradrenalina y reduce, en consecuencia, la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico, lo que disminuye la resistencia vascular periférica, con un decremento variable de la frecuencia y el gasto cardíaco.^{8,9}

Una ventaja potencial de la metildopa es que reduce la resistencia vascular renal y no se ha detectado teratogenia tras su administración, pero presenta el inconveniente de que el comienzo de acción es lento (4-6 horas), y puede causar depresión, retención de líquido y somnolencia, entre otros efectos adversos.⁸⁻¹⁰

Teniendo en cuenta lo señalado en cuanto al uso de medicamentos en el embarazo, unido a la falta de información sobre las características y consecuencias de su uso, los autores se sintieron motivados para realizar la presente investigación con el objetivo caracterizar las prescripciones de metildopa en pacientes con enfermedad hipertensiva en el embarazo.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal, de utilización de medicamentos, de tipo indicación-prescripción, de 67 gestantes con enfermedad hipertensiva en el embarazo, atendidas en el Hospital Materno Sur "Mariana Grajales Coello" de Santiago de Cuba, desde julio de 2015 hasta junio de 2016.

El universo estuvo constituido por las 176 gestantes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva en el embarazo, con parto asistido en dicha institución, de las cuales se seleccionó una muestra de 67 por ser las hipertensas que iniciaron tratamiento durante el embarazo. Esta muestra fue elegida a partir de los informes diarios de las gestantes con diagnóstico de hipertensión inducida por la gestación (hipertensión gestacional o transitoria, preeclampsia y eclampsia) cuyas historias clínicas se encontraban disponibles en el Departamento de Estadística y en el archivo del hospital.

Para dar salida al objetivo formulado, las variables elegidas fueron: prescripción de metildopa, edad, paridad, antecedente de hipertensión inducida por el embarazo, número de fármacos prescritos, otros fármacos antihipertensivos prescritos, escalado de dosis de metildopa y duración del tratamiento con metildopa. Estas variables fueron adecuadamente clasificadas, conceptualizadas y escaladas.

La información recogida de las historias clínicas se plasmó en una planilla y se introdujo en una base de datos. Para todo el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS, versión 12.0. Se emplearon el porcentaje y la media aritmética como medidas de resumen y para probar si había asociación entre las características de interés se aplicó el estadígrafo Ji al cuadrado.

Para avalar ética y científicamente esta investigación se tuvieron en cuenta los criterios de los miembros del Comité de Ética de Investigación y del Consejo Científico de la Facultad No. 1 de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba.

RESULTADOS

Del total de pacientes (tabla 1) predominaron las que no tenían prescripción de metildopa (37, para 55,5 %) y el grupo etario de 30-39 (31, para 46,2 %). Resulta válido destacar que las gestantes menores de 20 años y las de 40 y más fueron las menos representadas, dado por 7,4 y 5,9 %, respectivamente; asimismo, el mayor número de prescripciones se hicieron en las que tenían edades más avanzadas.

Tabla 1. Pacientes con hipertensión inducida por el embarazo según prescripciones de metildopa y grupos de edades

Grupos de edades (en años)	Prescripción de metildopa				Total	
	Sí		No		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
Menores de 20			5	7,4	5	7,4
20-29	8	11,9	19	28,3	27	40,3
30-39	19	28,3	12	17,9	31	46,2
40 y más	3	4,4	1	1,4	4	5,9
Total	30	44,7	37	55,5	67	100,0

En la serie (tabla 2) prevalecieron las gestantes multíparas (59,7 %) quienes tuvieron menor cantidad de prescripciones de metildopa (23,8 %); mientras que en las nulíparas, aunque resultaron menos representadas (40,3 %), primaron dichas prescripciones (20,9 %). Estas diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Tabla 2. Pacientes con hipertensión inducida por el embarazo según prescripciones de metildopa y paridad

Pacientes según paridad	Prescripciones de metildopa				Total	
	Sí		No		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
Nulíparas	14	20,9	11	16,4	27	40,3
Multíparas	16	23,8	26	38,8	40	59,7
Total	30	44,7	37	55,2	67	100,0

$p>0,05$

Entre las multíparas (tabla 3) prevalecieron las que no tenían el antecedente de hipertensión arterial (55,0 %) y la mayoría de las prescripciones fueron hechas a las gestantes que sí los tenían (25,0 %). Las diferencias entre los grupos con antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo y sin este fueron estadísticamente significativas.

Tabla 3. Pacientes múltiples con hipertensión inducida por el embarazo según prescripciones de metildopa y antecedente de esta enfermedad

Antecedentes de hipertensión inducida por el embarazo	Prescripciones de metildopa				Total	
	Sí		No		No.	%
	No.	%	No.	%		
Con antecedente	10	25,0	8	20,0	18	45,0
Sin antecedente	4	10,0	18	45,0	22	55,0
Total	14	35,0	26	65,0	40	100,0

p<0,05

En la casuística (tabla 4), prevalecieron las pacientes con 5-6 prescripciones (46,2 %), seguidas de las que tuvieron más de 6 (35,8 %); asimismo, entre las que tenían menos de 6 primaron aquellas que no recibieron metildopa. Las diferencias en cuanto a las prescripciones de metildopa y al número de medicamentos prescritos fueron estadísticamente significativas p<0.05.

Tabla 4. Pacientes con hipertensión inducida por el embarazo según prescripciones de metildopa y número de fármacos prescritos

Número fármacos utilizados	Prescripciones de metildopa				Total	
	Sí		No		No.	%
	No.	%	No.	%		
Hasta 4	3	4,4	9	13,4	12	17,9
5-6	11	16,4	20	29,8	31	46,2
Más de 6	16	23,8	8	11,9	24	35,8
Total	30	44,7	37	55,2	67	100,0

p<0,05

Como se muestra en la tabla 5, hubo un predominio de las pacientes a quienes se les indicaron dosis normales (50 %), pero llamó la atención la cantidad que recibieron dosis altas (40 %), fundamentalmente cuando se asoció la metildopa con otro antihipertensivo.

Tabla 5. Pacientes con hipertensión inducida por el embarazo según prescripciones de metildopa y dosificación

Dosificación	Prescripciones de metildopa				Total	
	Metildopa		Metildopa con otro fármaco		No.	%
	No.	%	No.	%		
Baja	3	25,0			3	10,0
Normal	8	66,6	7	38,8	15	50,0
Alta	1	8,3	11	61,1	12	40,0
Total	12	100,0	18	100,0	30	100,0

DISCUSIÓN

Los propósitos finales de cualquier esquema de tratamiento para gestantes con HIE deben incluir la seguridad de esta y el nacimiento de un niño con la mejor calidad de vida posible; propósitos que se logran con estrategias no farmacológicas y farmacológicas.

Estas últimas se emplean cuando la enfermedad lo amerita, ya que no se ha descrito beneficio alguno con el tratamiento farmacológico en las formas leves de la enfermedad, donde no es conveniente la disminución rápida e intensa de la presión arterial, dada la necesidad de mantener un riego sanguíneo uteroplacentario adecuado; sin embargo, se ha evidenciado que el reposo en el hospital durante el embarazo y la dieta normosódica mejoran la supervivencia fetal y disminuyen la frecuencia de progresión hacia formas graves en la mayoría de las que presentaban formas leves de la enfermedad, lo anterior justifica en el presente estudio, el predominio de pacientes con HIE que no tuvieron prescripciones de metildopa ni de otro fármaco antihipertensivo.^{11,12}

Entre los factores que agravan la HIE y que, por consiguiente, exigen el uso de fármacos antihipertensivos se encuentran la edad materna, la paridad, la hipertensión arterial previa y el embarazo múltiple, entre otros, razón por la cual en esta investigación se asociaron las prescripciones con algunas de estas variables.¹³

Las adolescentes y las mujeres mayores de 35 años tienen mayor riesgo de padecer hipertensión inducida por el embarazo y el hecho de encontrarse una minoría en este estudio, pudiera relacionarse con los resultados del programa de riesgo preconcepcional del Ministerio de Salud Pública, encaminado a reducir el embarazo en edades de riesgo.

El incremento de las prescripciones de metildopa en las edades más avanzadas se debe a que en las formas más graves de la enfermedad es que se requiere el uso de fármacos antihipertensivos y esto es más frecuente a medida que aumenta la edad de la embarazada.^{14,15}

En algunos estudios se ha encontrado asociación entre las formas más graves de HIE con la nuliparidad, lo cual justifica el predominio de las prescripciones de metildopa en las nulíparas y las no prescripciones en las múltíparas. También se ha relacionado el antecedente de HIE con el incremento del riesgo de reaparición de esta en sus formas más graves, de manera que en las pacientes múltíparas con antecedentes de la enfermedad se produce el mayor número de prescripciones de metildopa.^{12,16,17}

El franco predominio de la polifarmacia, tanto en las pacientes a quienes se les prescribió metildopa como a las que no la recibieron, resultó preocupante, pues esta situación puede ocasionar mayores complicaciones para la madre y el feto, dado a que los cambios en la fisiología durante el embarazo modifican la farmacocinética de los diferentes fármacos administrados y esto, a su vez, predispone al riesgo de interacciones medicamentosas, las cuales pueden ser poco conocidas por la limitaciones para realizar estudios clínicos en las embarazadas.¹⁸

Esta polifarmacia se debió fundamentalmente al uso de suplementos prenatales, es decir, a la combinación a dosis fijas de 2 tabletas (de producción nacional) prescritas como suplemento para la prevención de las deficiencias nutricionales específicas durante el embarazo, que contiene 4 fármacos: fumarato ferroso (100 mg), ácido

fólico (0,25 mg), ácido ascórbico (150 mg) y vitamina A (20 000 U); suplemento que fue prescrito en todas las integrantes del estudio.

Por otra parte, se ha descrito la interacción farmacológica, de tipo farmacocinética, entre las sales de hierro y la metildopa, pues el hierro se fija con la metildopa en el tracto gastrointestinal y reduce la absorción de esta última; sin embargo, no hay datos suficientes para hacer un estimado de predictibilidad sobre la cantidad de pacientes que reciben la combinación y disminuyen la absorción de metildopa.¹⁹

Otros de los fármacos con elevadas prescripciones y que aparecen en los protocolos como profilaxis de la hipertensión inducida por el embarazo en pacientes con riesgo figuran el ácido acetilsalicílico y el carbonato de calcio, pero existen controversias en cuanto al primero de estos, ya que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas producida por este medicamento puede reducir la excreción renal de sodio y deteriorar la resistencia a estímulos hipertensivos.^{7,19}

A pesar del predominio de las prescripciones de metildopa en el intervalo de dosis considerado como normal (250 mg a 2 g distribuidos cada 8 o 12 h) fue llamativo la cantidad de pacientes a las que se les prescribieron dosis altas, sobre todo si se considera que los efectos adversos más frecuentes de la metildopa se relacionan con la dosis.

Al respecto, para el tratamiento de las gestantes con HIE se recomienda el uso de metildopa como antihipertensivo de primera línea, con dosis máxima de 2 gramos al día y, en caso de aparecer efectos indeseados (somnolencia o hipotensión ortostática) o requerirse incrementar el efecto antihipertensivo, podría cambiarse a la hidralazina. En caso de hipertensión grave se sugiere asociar la metildopa a un betabloqueador, ya que parecen ser eficaces adyuvantes del tratamiento de primera línea, a la vez que reducen muchos efectos secundarios asociados a las altas dosis de tratamiento.¹⁸⁻²⁰

Los resultados de este estudio permitieron concluir que en el centro asistencial objeto de estudio, las prescripciones de metildopa en pacientes con enfermedad hipertensiva durante el embarazo, se realizaron en la minoría de las pacientes con situaciones asociadas a las formas más graves de la enfermedad como la edad avanzada, la nuliparidad y el antecedente de haber padecido hipertensión arterial; asimismo, las principales dificultades de la prescripción estuvieron relacionadas con el empleo combinado de medicamentos con riesgo de interacciones con la metildopa y el uso del fármaco a dosis elevadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa L, Guirado M. Estados hipertensivos del embarazo. Rev Urug Cardiol. 2013 [citado 12 Dic 2016]; 28(2).
2. Laporte J L, Laosa Zafra O, Ochoa Mazarro D. Fármacos y embarazo en: Farmacología. Utilización fármacos en situaciones especiales: embarazo y lactancia. Barcelona: Astra Zeneca; 2005.p. 397-406.
3. Curso de farmacología clínica aplicada. Utilización de fármacos en situaciones fisiológicas especiales. Lactancia y embarazo [citado 12 Ene 2017].

4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud de 2014. La Habana: MINSAP; 2015.p.40-82.
5. Pacheco Romero J. Del editor sobre las guías de hipertensión en el embarazo del ACOG. Rev Per Ginecol Obstet. 2013 [citado 8 Dic 2016]; 59(4).
6. Cruz Portelles A, Batista Ojeda IM, Medrano Montero E, Ledea Aguilera A. Consideraciones actuales acerca de la enfermedad hipertensiva del embarazo y el puerperio. CorSalud. 2014; 6(1): 86-96.
7. Águila Setién S, Breto García A, Cabezas Cruz E, Delgado Calzado J, Santiesteban Alba S. Obstetricia y perinatología. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.p.291-2.
8. Guevara Ríos E, Meza Santibáñez L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. Rev Peru Ginecol Obstet. 2014 [citado 11 Ene 2017]; 60(4).
9. Hernández Pacheco JA, Espino Sosa S, Estrada Altamirano A, Nares Torices MA, Ortega Casitillo V, Mendoza-Calderón SA, *et al.* Instrumentos de la Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia y eclampsia en el embarazo, parto y puerperio. Perinatol Reprod Hum. 2013; 27(4):262-80.
10. Goodman H, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. New York: McGraw-Hill; 2007.p. 852-3.
11. Suárez González JA, Preciado Guerrero R, Gutiérrez Machado M, Cabrera Delgado RM, Marín Tápanes Y, Cairo González V. Influencia de la obesidad pregestacional en el riesgo de preeclampsia/eclampsia. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2013 [citado 23 Ene 2017]; 39(1).
12. Álvarez Ponce VA, Alonso Uría R M, Muñiz Rizo M, Martínez Murguía J. Caracterización de la hipertensión inducida por el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2014 [citado 21Dic 2017];40(2).
13. Suárez González JA, Gutiérrez Machado M, Cairo González V, Marín Tapanes Y, Rodríguez Róelo L, Veitía Muñoz M. Preeclampsia anterior como factor de riesgo en el embarazo actual. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2014 [citado 23 Ene 2017]; 40(4).
14. Domínguez Anaya R, Herazo Beltrán Y. Edad de la gestante adolescente como factor de riesgo para complicaciones en el embarazo. Cartagena (Colombia) 2009. Estudio de corte transversal. Rev Colombiana Obstet Ginecol. 2011 [citado 23 Ene 2017]; 62(2).
15. García Alonso I, Alemán Mederos MM. Riesgos del embarazo en la edad avanzada. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2010 [citado 12 Dic 2016]; 36(4).
16. Valdés Yong M, Hernández Núñez J. Factores de riesgo para preeclampsia. Rev Cubana Med Mil. 2014; 43(3):307-16.
17. Diago Caballero D, Vila Vaillant F, Ramos Guilarte E, García Valdés R. Factores de riesgo en la hipertensión inducida por el embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2011 [citado 23 Ene 2017]; 37(4).

18. Mondéjar Barrio MD, Pérez Giliberti JD, Cepero Franco S. Efectos nocivos de la polifarmacia en los adultos mayores. MEDICIEGO. 2012 [citado 24 Ene 2017]; 18 (No. Esp.).
19. Alfonso Orta I, Alonso Carbonell L, Alonso Galván P, Broche Villareal L, Calvo Barbado DM, Cruz Barrios MA. Formulario nacional de medicamentos: La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
20. González Cerdas JP, Arguelles Arguello AB, Vargas Arguedas C. Uso de drogas antihipertensivas en embarazo y postparto. Rev Med Costa Rica y Centroamérica. 2015; 71(616):521-5.

Recibido: 8 de junio de 2017.

Aprobado: 23 de junio de 2017.

Leonardo Ramos Hernández. Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: leo.ramos@infomed.sld.cu