



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN  
MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

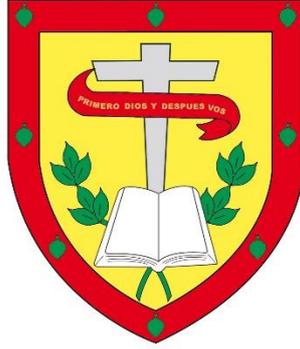
**AUTOR: PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA**

**DIRECTOR: DR. ANDRES SANTIAGO BUENO CASTRO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN  
MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA**

**DIRECTOR: DR. ANDRES SANTIAGO BUENO CASTRO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302611538**.

Declaro ser el autor de la obra: **“TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **23 de marzo de 2023**



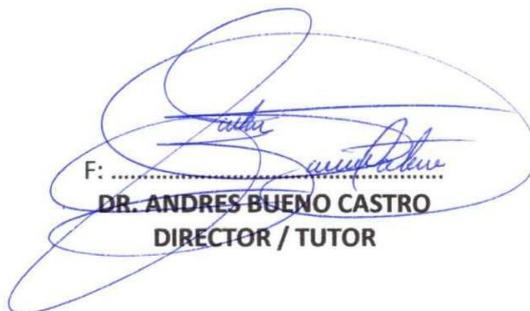
F: .....

**PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA**  
C.I. **0302611538**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA" realizado por **PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA** con documento de identidad **No. 0302611538**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 23 de marzo de 2023



F: .....  
**DR. ANDRES BUENO CASTRO**  
**DIRECTOR / TUTOR**

## **AGRADECIMIENTO**

Mi agradecimiento en primer lugar a Dios por ser mi principal motivador quien me ha dado la fortaleza para seguir adelante con la convicción de que todo se puede lograr, en segundo lugar, agradezco a mi universidad, por haberme permitido formar parte de ella y cumplir mi más anhelada meta de ser una profesional en lo que tanto me apasiona. Y, por último, pero no menos importante un sincero agradecimiento a mi familia por su comprensión y estímulo constante, además de su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

## RESUMEN

**Antecedentes:** la enfermedad renal crónica (ERC) tiene una prevalencia global del 13,4% (1), afectando hasta al 6% de las mujeres en edad fértil, y alrededor del 3% en embarazadas (2) y la hipertensión arterial las afecta entre el 22% al 54% (3), con mayor frecuencia países de ingresos bajos y medios (32%-90%) (4,5).

**Objetivos:** identificar el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial en gestantes con enfermedad renal crónica.

**Metodología:** se realizó una revisión bibliográfica, integrada por 7 estudios (3 metaanálisis y revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos, 1 estudio retrospectivo), recopiladas y seleccionadas de las diferentes bases de datos de acceso gratuito como Medline, Epistemonikos, Lilacs, TripDataBase, Cochrane.

**Resultados:** la incidencia de hipertensión severa fue significativamente menor cuando se administró nifedipino y metildopa, pero el nifedipino se sobrepuso al resto de fármacos por su relativa seguridad y no mostrar diferencias en el riesgo de hipotensión, resultados maternos y fetales y la incidencia de efectos adversos. Siendo importante en el contexto de países de ingresos bajos y medios, donde el acceso y el fármaco de elección pueden ser limitados. Además, el uso de atenolol/labetalol en mujeres embarazadas con hipertensión preexistente es asociado con un mayor riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional.

**Conclusiones:** la incidencia de hipertensión severa fue significativamente menor cuando se administró nifedipino y metildopa. Considerando al nifedipino oral como el agente antihipertensivo de primera línea.

**Palabras clave:** insuficiencia renal crónica, hipertensión, embarazo, antihipertensivos.

## **ABSTRACT**

**Background:** Chronic kidney disease (CKD) has a global prevalence of 13.4% (1), affecting up to 6% of women of childbearing age and about 3% of pregnant women (2). Arterial hypertension affects between 22% and 54% (3), with a higher frequency in low and middle-income countries (32%-90%) (4,5).

**Objective:** To identify the appropriate arterial hypertension treatment in pregnant women with chronic kidney disease.

**Methodology:** A literature review of seven studies (three meta-analyses and systematic reviews, three clinical trials, and one retrospective study) was conducted, collecting and selecting studies from different free access databases such as Medline, Epistemonikos, Lilacs, TripDataBase, and Cochrane.

**Results:** The incidence of severe hypertension was significantly lower when nifedipine and methyldopa were administered. Still, nifedipine outperformed the other drugs because of its relative safety and showed no difference in the risk of hypotension, maternal and fetal outcomes, and adverse effects. They are essential in low- and middle-income countries, where access and drug of choice may be limited. In addition, the use of atenolol/labetalol in pregnant women with pre-existing hypertension is associated with an increased risk of small-for-gestational-age newborns.

**Conclusions:** The incidence of severe hypertension was significantly lower when nifedipine and methyldopa were administered. Therefore, they were considering oral nifedipine as the first-line antihypertensive agent.

**Keywords:** chronic renal failure, hypertension, pregnancy, antihypertensives.

**ÍNDICE**

<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	7
<b>ÍNDICE</b> .....	8
<b>CAPÍTULO I</b> .....	9
<b>1.1 INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	10
<b>1.3 Pregunta de investigación</b> .....	10
<b>1.4 JUSTIFICACIÓN</b> .....	10
<b>CAPÍTULO II</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	12
<b>2.1 Objetivo general</b> .....	12
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	12
<b>CAPÍTULO III</b> .....	13
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	13
<b>CAPÍTULO IV</b> .....	15
<b>4. RESULTADOS</b> .....	15
<b>CAPÍTULO V</b> .....	21
<b>5.1 DISCUSIÓN</b> .....	21
<b>5.2 Limitaciones</b> .....	24
<b>5.3 Implicaciones en la práctica clínica</b> .....	24
<b>CAPÍTULO VI</b> .....	25
<b>6.1 CONCLUSIONES</b> .....	25
<b>6.2 RECOMENDACIONES</b> .....	25
<b>CAPÍTULO VII</b> .....	26
<b>7.1 BIBLIOGRAFÍA</b> .....	26

## CAPÍTULO I

### 1.1 INTRODUCCIÓN

Se estimó que la prevalencia global de la enfermedad renal crónica (ERC) en los cinco estadios era del 13,4% y en los tres a cinco estadios del 10,6% (1), los casos de ERC han aumentado constantemente, con un incremento del 7% de la enfermedad renal terminal en todo el mundo (6). En los países de mayor ingreso, la incidencia de la ERC en hombres es del 8,6% y en mujeres es del 9,6%. (7).

La ERC afecta hasta al 6% de las mujeres en edad fértil, y se estima que alrededor del 3% en mujeres embarazadas, en los países desarrollados (2). Piccoli et al. (3) informaron de que la hipertensión arterial (HTA) afecta entre el 22% y el 54% de las mujeres embarazadas con ERC, dependiendo de la gravedad de la enfermedad renal. Son escasos los datos publicados sobre las enfermedades renales durante el embarazo en países de ingresos bajos y medios, notificando una mayor frecuencia de HTA (32-90%) (4,5).

La ERC previa al embarazo se asoció significativamente con una mayor posibilidad de preeclampsia (OR 2,58), parto por cesárea (OR 1,65), parto prematuro (OR 1,73) y recién nacidos pequeños para la edad gestacional (OR 1,93) (8). Las mujeres con HTA tuvieron riesgos relativos de 7,7 para la preeclampsia superpuesta en comparación con la preeclampsia; 1,3 para la cesárea; 2,7 para el parto prematuro <37 semanas de gestación; 2,7 para el peso al nacer <2500 g; 3,2 para el ingreso en la unidad neonatal y 4,2 para muerte perinatal (9).

En un informe sobre mujeres mexicanas embarazadas con ERC, entre el 48 y el 61% dieron parto prematuro y hasta el 37% desarrollaron preeclampsia, una incidencia entre dos y tres veces mayor, respectivamente, que la prevalencia notificada para mujeres mexicanas no afectadas por ERC (4). Un estudio retrospectivo ecuatoriano monocéntrico con 14 pacientes, realizado en 2019 por Moscoso et al. (10) en gestantes con ERC identificó diferencias entre las que se sometían a hemodiálisis crónica (HDC) y las que no, identificando un 57% de los pacientes en HDC. Con una media de 28,5±5,2 años, la presencia de hipertensión severa, valvulopatía, disfunción diastólica, actividad del lupus eritematoso sistémico y abortos fueron más frecuentes en HDC.

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En un estudio retrospectivo de 2019, realizado por Shah et al. (11) en el que se examinaron las tasas de embarazo en 47.555 mujeres en diálisis en EE.UU., se identificaron 2.352 embarazos, con una tasa de 17,8 por cada mil personas-año, por lo que, la enfermedad renal crónica y la HTA son un problema de salud pública mundial (2), y se espera que la prevalencia estimada aumente debido al incremento de la edad materna y de las tasas de obesidad (12).

Así, la disfunción renal avanzada, la proteinuria, hipertensión y enfermedad renal primaria subyacente mal controlada son riesgos significativos para los resultados maternos, fetales y renales adversos (hipertensión arterial, riesgo de preeclampsia, riesgo de parto prematuro, muerte perinatal, restricción del crecimiento fetal) (2), además, en muchos casos, el diagnóstico de la ERC se realiza durante el embarazo, y un gran número de pacientes continúan siendo dependientes de la diálisis, requiriendo cuidados continuos (4) y a pesar de las asociaciones reportadas entre la HTA materna y ERC en el riesgo de resultados adversos del embarazo, no está claro si estos resultados han mejorado en las últimas décadas (13).

Por lo tanto, una pregunta sin respuesta y una importante laguna de conocimiento, es el tratamiento óptimo de presión arterial para las mujeres embarazadas con HTA por ERC. Identificar ese objetivo es cada vez más importante porque la prevalencia de la ERC en las mujeres embarazadas ha aumentado desde un rango del 0,1% al 1% en el pasado, hasta una prevalencia actual estimada de aproximadamente el 3% a nivel global (14), y según el estudio en 2017 por Webster et al. (2) sugiere que hasta el 6% de las mujeres en edad fértil están afectadas por la ERC.

### **1.3 Pregunta de investigación**

¿Cuál es el tratamiento de la hipertensión arterial en mujeres gestantes con enfermedad renal crónica?

### **1.4 JUSTIFICACIÓN**

El Plan Nacional de Desarrollo en Ecuador (2021-2025) (15) tiene como objetivo número uno mejorar la calidad de vida a través de la salud, dentro de las prioridades de investigación del Ministerio de Salud Pública (MSP) en el área N° 5- maternas

(trastornos hipertensivos) y N° 6- urinarias (enfermedad renal crónica) (16) apoyando este trabajo, además, la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles ha aumentado considerablemente a nivel mundial en las últimas décadas, por lo que la enfermedad renal crónica y hipertensión arterial, derivada de la misma, como ha sucedido en otros países de ingresos bajos y medios (17), se han convertido en un problema de salud pública en Ecuador, y siendo la etapa gestacional una situación especial para su manejo, resalta la necesidad de realizar una investigación con miras a destacar el tratamiento antihipertensivo óptimo en la población gestante con ERC, con la finalidad de establecer un tratamiento temprano y principalmente un manejo de tensiones arteriales adecuadas, para limitar la progresión de la enfermedad renal y sobre todo tratar de disminuir los desenlaces mencionados de estas dos patologías.

Para llevar a cabo este estudio, se dividió en etapas que debieron ser aprobadas antes de que se pueda avanzar al siguiente nivel. Asimismo, se contó con el apoyo de mentores y asesores y un cronograma de trabajo que, junto con otros factores, contribuyeron a la viabilidad del proyecto. Finalmente, esta revisión de la literatura se colocará en la base de datos del repositorio de la Universidad Católica de Cuenca, los beneficiarios serán principalmente las pacientes gestantes con HTA por ERC en el Ecuador.

## **CAPÍTULO II**

### **2. OBJETIVOS**

#### **2.1 Objetivo general**

Identificar el tratamiento adecuado de la hipertensión arterial en gestantes con enfermedad renal crónica.

#### **2.2 Objetivos específicos**

1. Establecer las mejores opciones terapéuticas para el control de la hipertensión arterial en gestantes con enfermedad renal crónica.
2. Describir los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el control de la hipertensión arterial en gestantes con enfermedad renal crónica.

## CAPÍTULO III

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Criterios de Inclusión y Exclusión:

3.1.1 Criterios de inclusión: fueron incluidos estudios con pacientes en etapa gestacional diagnosticadas de hipertensión arterial por enfermedad renal crónica.

3.1.2 Criterios de exclusión: cartas, exposiciones en congresos, erratas, trabajos de pregrado.

#### 3.2 Estrategia de búsqueda:

3.2.1 Tiempo de publicación: documentos desde el 2015 a 2022, debido a que los informes recientes carecen de información sobre las metas propuestas, se establece este tiempo de búsqueda.

3.2.2 Idioma: bibliografía en inglés y español.

3.2.3 Tipos de publicación: estudios con nivel de evidencia I a III.

#### 3.3 Bases de datos

Medline, Lilacs, TripDataBase, Cochrane, Epistemonikos.

3.3.1 Términos de la búsqueda o palabras clave: fueron usados encabezados de temas médicos (MESH), DeCS y términos naturales de manera indistinta. También se utilizaron operadores booleanos como AND, NOT, OR.

Términos MeSH: (((("Kidney Failure, Chronic"[Mesh]) AND "Hypertension/therapy"[Mesh]) AND ("Hypertension/adverse effects"[Mesh] OR "Hypertension/complications"[Mesh] OR "Hypertension/drug effects"[Mesh] OR "Hypertension/drug therapy"[Mesh] OR "Hypertension/epidemiology"[Mesh] OR)) AND "Pregnancy"[Mesh]

Términos DeCS: insuficiencia renal crónica, hipertensión, embarazo, antihipertensivos, terapéutica, efecto secundario.

Lenguaje natural: hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, embarazo, tratamiento farmacológico, tratamiento antihipertensivo.

**3.4 Idioma:** español.

**3.5 Periodo de tiempo:** noviembre 2022 a marzo de 2023.

**3.6 Tipo de publicación:** revisión bibliográfica

### **3.7. Síntesis y presentación de los resultados y cuadro de síntesis**

Para encontrar artículos relevantes para este estudio, los investigadores utilizaron el método PRISMA (18). Examinaron los resúmenes para encontrar los estudios más prometedores y luego validaron su proceso en un diagrama de flujo (figura 1). Este método utiliza una lista de criterios que se descubrieron inicialmente en la publicación. Estos criterios incluyen: criterios de inclusión y exclusión, documentos duplicados y literatura gris. Cualquier artículo que cumpliera con estos requisitos fue evaluado y seleccionado.

### **3.8 Conflicto de interés**

El autor no muestra conflictos de interés.

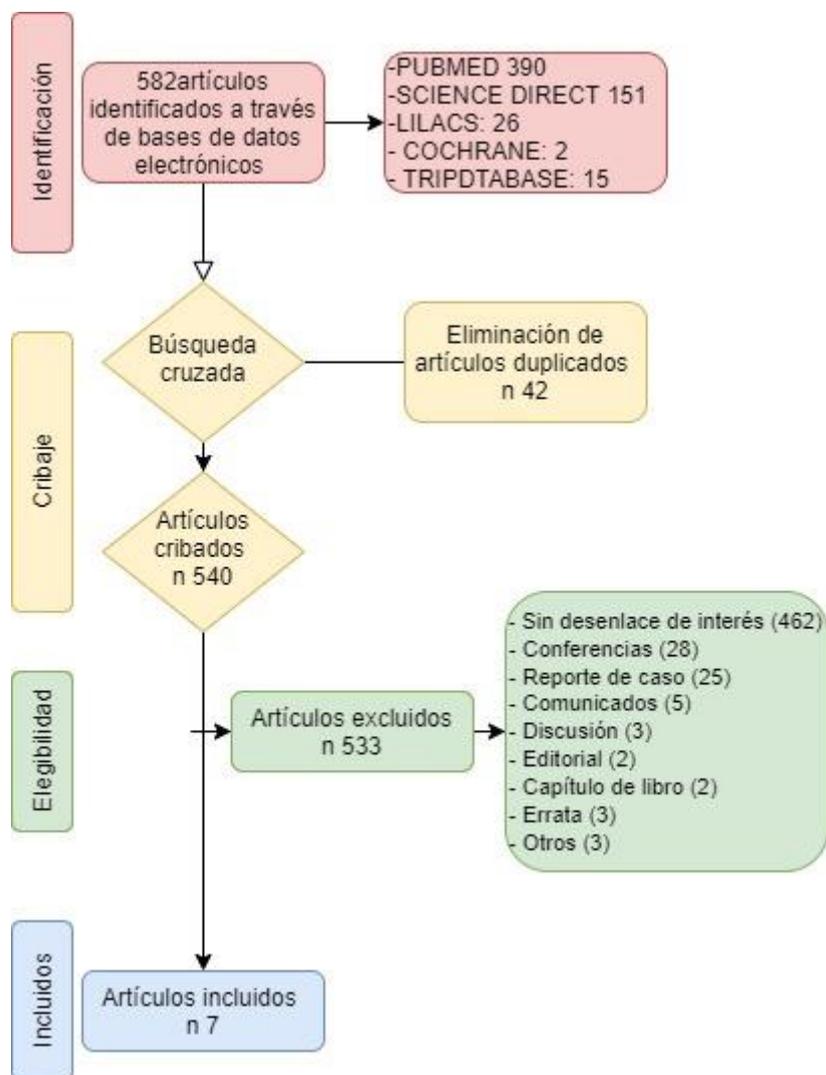
### **3.9 Financiamiento**

Autofinanciado.

## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS

Figura N° 1. Flujograma del proceso de selección de la literatura.



Autora: Paula Pesantez

## **1. Opciones terapéuticas y efectos secundarios de los fármacos para el control de la hipertensión arterial en gestantes con enfermedad renal crónica.**

Los fármacos identificados para el tratamiento de la hipertensión arterial en gestantes con ERC, denotan los antihipertensivos clásicos, nifedipino, labetalol, metildopa, hidralazina, existe este grupo reducido de fármacos las cuales son opciones terapéuticas limitadas por sus efectos adversos tanto para la madre e hijo (retraso del crecimiento fetal, preeclampsia/eclampsia, desprendimiento de placenta) y estas opciones tienen como objetivo prevenir o retrasar la progresión a preeclampsia (19), así se ha notificado que en cuanto a la hipertensión persistente, el nifedipino tuvo disminución de riesgo frente a la hidralazina o labetalol (0.4 a 0.7) (20).

Con respecto a un episodio de hipertensión grave, el pindolol tuvo una menor reducción de riesgo (OR 0.17), seguido por el labetalol (0.24), nifedipino (0.25 a 0.27) y metildopa (0.26 - 0.31) (21–23), cuando se compararon betabloqueantes + BCC frente a la metildopa se redujo el riesgo (0.70) (19), en un episodio de hipertensión grave (segundo y tercer trimestre) la metildopa aumentó el riesgo (1.58 y 1.71 veces, respectivamente) cuando se lo comparó con betabloqueantes (24).

Referente al recién nacido pequeño para la edad gestacional el atenolol se asoció significativamente con este desenlace (23), seguido por el labetalol (OR 2.85) y la metildopa (1.06) (22); en tanto que, en el retraso del crecimiento fetal la metildopa vs  $\beta$ -bloqueantes representó un factor protector (0.66) (24). En la reducción del riesgo de preeclampsia/eclampsia, la metildopa se asoció con una mayor reducción (OR 0.37 a 0.47), seguido por nifedipino (0.41 a 0,62), y labetalol (0.46) (21,22,25).

Referente al daño renal la metildopa, nifedipino y labetalol, redujeron el riesgo de manera semejante (0.21, 0.23 y 0.24, respectivamente). En los cambios electrocardiográficos, desprendimiento de placenta, la metildopa y nifedipino consiguieron resultados semejantes (21,22). En el parto prematuro el atenolol y labetalol se asociaron grandemente con este efecto, en tanto que la metildopa y nifedipino se registraron con factores protectores (21–24).

En los ingresos hospitalarios, los tres fármacos (labetalol, metildopa, nifedipino) consiguieron una reducción de riesgo (OR: 0.24, 0.31, 0.34, respectivamente), en cuanto al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) el labetalol se asoció como un factor de riesgo (OR 2.24), mientras que la metildopa y nifedipino

fueron protectores. Otro resultado desfavorable del labetalol fueron la hipotensión neonatal o la Hiperbilirrubinemia (21,22).

**Tabla 1. Opciones terapéuticas y efectos secundarios de los fármacos para el control de la hipertensión arterial en gestantes con ERC.**

AUTOR/ES	Año	TIPO	PACIENTES	HALLAZGOS				
				Variables	RR	IC 95%	Valor p	
Awaludin et al. (20)	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	2312	Hipertensión persistente	Nifedipino vs hidralazina	0,40	0,23-0,71	<0.05
					Nifedipino vs labetalol	0,71	0,52-0,97	<0.05
Alabos et al. (19)	2018	Revisión sistemática	5909	Episodio de hipertensión grave	Betabloqueantes + BCC vs metildopa	0.70	0,56 a 0,88	<0.05
					Betabloqueantes + metildopa vs BCC	1.86	1,09 a 3,15	<0.05
					Metildopa + BCC vs betabloqueantes	1.18	0,95 a 1,48	>0.05
				Proteinuria/preeclampsia	Betabloqueantes + BCC vs metildopa	0.78	0,58 a 1,06	>0.05
					Betabloqueantes + metildopa vs BCC	1.24	0,70 a 2,19	>0.05
					Metildopa + BCC vs betabloqueantes	1.21	0,88 a 1,67	>0.05
				Muerte fetal o neonatal	Betabloqueantes + BCC vs metildopa	0.77	0,52 a 1,14	>0.05
					Betabloqueantes + metildopa vs BCC	0.90	0,52 a 1,57	>0.05
					Metildopa + BCC vs betabloqueantes	1.23	0,81 a 1,88	>0.05
				Parto prematuro (< 37 semanas)	Con metildopa	0.91	0,68 a 1,22	>0.05
Con BCC	0.85	0,59 a 1,23	>0.05					
Con betabloqueantes	1.22	0,90 a 1,66	>0.05					
Ardissino et al. (25)	2022	Estudio de aleatorización mendeliana	757601	Betabloqueadores	Preeclampsia (por cada 10 mmHg de reducción de la PAS)	OR	IC 95%	Valor p
						0,27	0,06-1,19	0,08
					Peso bajo al nacer del primer hijo	-0,27	- 0,39 a -0,15	0.00002
				BCC	Diabetes gestacional	2,01	0,91-4,42	0,08
					Preeclampsia/eclampsia	0,62	0,43-0,89	0.0093
					Peso bajo al nacer del primer hijo	0,02	0,04-0,07	0,54
Salama et al. (21)	2019	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	486	Variables	Fármaco vs grupo control			
					Hipertensión materna grave	Metildopa	0.26	0.16–0.41
				Nifedipino		0.25	0.15–0.41	<0.001
				Preeclampsia	Metildopa	0.37	0.23–0.59	<0.001
					Nifedipino	0.41	0.26–0.66	<0.001
				Daño renal	Metildopa	0.21	0.13–0.34	<0.001
					Nifedipino	0.23	0.14–0.38	<0.001
				Cambios electrocardiográficos	Metildopa	0.22	0.13–0.35	<0.001
					Nifedipino	0.26	0.16–0.42	<0.001
				Desprendimiento de placenta	Metildopa	0.21	0.10–0.44	<0.001
					Nifedipino	0.27	0.13–0.54	<0.001

				Ingreso hospitalario	Metildopa	0.31	0.19–0.50	<0.001				
					Nifedipino	0.34	0.21–0.56	<0.001				
				Prematuridad	Metildopa	0.50	0.30–0.84	0.029				
					Nifedipino	0.81	0.50– 1.32	> 0.05				
				Apgar <7 a los 5 min	Metildopa	0.21	0.10–0.44	<0.001				
					Nifedipino	0.27	0.13–0.54	<0.001				
				Ingreso a UCIN	Metildopa	0.37	0.21–0.65	<0.001				
					Nifedipino	0.47	0.27–0.80	<0.001				
				Rezk et al. (22)	2020	Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado	490	Hipertensión materna grave	Metildopa	0.27	0.17–0.43	<0.001
									Labetalol	0.24	0.15–0.39	<0.001
Preeclampsia	Metildopa	0.47	0.30–0.74					<0.001				
	Labetalol	0.46	0.29–0.73					<0.001				
Daño renal	Metildopa	0.22	0.14–0.36					<0.001				
	Labetalol	0.24	0.15–0.40					<0.001				
Cambios electrocardiográficos	Metildopa	0.28	0.17–0.44					<0.001				
	Labetalol	0.27	0.17–0.43					<0.001				
Desprendimiento de placenta	Metildopa	0.21	0.10–0.44					<0.001				
	Labetalol	0.26	0.13–0.53					<0.001				
Ingreso hospitalario	Metildopa	0.41	0.26–0.66					<0.001				
	Labetalol	0.24	0.14–0.40					<0.001				
Pequeño para la edad gestacional	Metildopa	1.06	0.62–1.82					<0.001				
	Labetalol	2.85	1.73–4.70					<0.001				
Prematuro	Metildopa	0.50	0.30–0.84					0.029				
	Labetalol	0.80	0.49–1.29					0.029				
Hipotensión neonatal	Metildopa	0.26	0.12–0.60					<0.001				
	Labetalol	7.66	2.61–22.51					<0.001				
Hiperbilirrubinemia	Metildopa	1.05	0.55–1.99					<0.001				
	Labetalol	2.94	1.65–5.23					<0.001				
Ingreso en UCIN	Metildopa	0.90	0.49–1.64	<0.001								
	Labetalol	2.24	1.31–3.84	<0.001								
Bellos et al. (23)	2020	Metaanálisis en red	4464	Hipertensión grave	Nifedipino	0.27	0,14-0,55	<0.05				
					Metildopa	0.31	0,17-0,56	<0.05				
					Pindolol	0.17	0,05-0,55	<0.05				
				Desprendimiento de placenta	Nifedipino	0.23	0.11 – 0.46	<0.05				
					Metildopa	0.29	0.15 – 0.58	<0.05				
				Pequeño para la edad gestacional	Atenolol	26	2,61-259,29	<0.05				
Parto pretérmino	Atenolol	3.67	1.29-10.38	<0.05								
	Labetalol	10.48	2.71-40.56	<0.05								

					Metildopa	6.14	1.72-21.97	<0.05
Khalaf et al. (24)	2022	Estudio de cohorte retrospectiva	6786	Hipertensión grave (segundo trimestre)	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	1.58	1.20 – 2.10	<0.05
				Hipertensión grave (tercer trimestre)	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	1.71	1.21–2.41	<0.05
				Preeclampsia	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	1.43	1.19–1.73	<0.05
				Cesárea electiva	BCC vs $\beta$ -bloqueantes	2.14	1.24–3.70	<0.05
				Parto prematuro (<37 semanas)	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	1.59	1.30–1.93	<0.05
					BCC vs betabloqueantes	1.94	1.15–3.27	<0.05
				Parto muy prematuro (<32 semanas)	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	1.44	1.05–1.97	<0.05
				Retraso del crecimiento fetal	Metildopa vs $\beta$ -bloqueantes	0.66	0.48–0.90	<0.05
Abreviaturas: BCC: bloqueadores de los canales de calcio, OR: Odds ratio, RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, PAS: presión arterial sistólica, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal								
Autor: Paula Pesantez								

## CAPÍTULO V

### 5.1 DISCUSIÓN

La hipertensión crónica afecta al 20-50% de embarazadas con ERC, dependiendo del estadio de la enfermedad renal (3). El control de la hipertensión es un componente clave del tratamiento de la ERC en mujeres no embarazadas. Sin embargo, en gestantes se presentaba una duda sobre los niveles de tensión arterial ideales, y en 2015 el ensayo Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS) (26) manifestó que el control estricto de la presión arterial (PA) (< 135/85 mmHg) fue más eficaz que el control menos estricto (< 139/90 mmHg), sin asociarse a un aumento de los resultados adversos del embarazo, pero sí a un menor riesgo de hipertensión materna grave frente. Y un metaanálisis reciente, concluyó que la PA alcanzada <130 mmHg redujo el riesgo de hipertensión grave a casi un tercio frente a PA  $\geq$ 140 mmHg (27).

Sin embargo, hasta la fecha no se han llevado a cabo estudios exhaustivos de hipertensión crónica específicos para mujeres embarazadas con ERC, y los datos publicados son insuficientes para establecer objetivos basados en la evidencia (28). Dado que muchas mujeres embarazadas con ERC necesitan medicación para el control de la hipertensión, es esencial conocer la compatibilidad de los fármacos con el embarazo y la lactancia antes de prescribirlos. En consecuencia, muy pocos fármacos están autorizados para su uso durante el embarazo, y las gestantes y lactantes suelen quedar excluidas específicamente de los estudios de seguridad y eficacia (29).

La mayoría de los estudios farmacológicos comparativos referente al tratamiento de la hipertensión durante el embarazo proceden de países de ingresos medios. La recomendación definitiva en estos países de recursos limitados es destacada porque la priorización en la intervención sanitaria, incluidos los fármacos hipotensores, puede reducir significativamente la carga sanitaria relacionada con la hipertensión en el embarazo. Por lo tanto, el uso de agentes antihipertensivos eficaces para controlar la tensión arterial es crucial (30).

La importancia clínica de esta reducción del riesgo depende de factores como la duración y gravedad de la hipertensión, y el impacto sobre las consecuencias de la hipertensión grave, como el ingreso hospitalario prenatal o el accidente cerebrovascular. Dado que pocos ensayos informan sobre el ingreso hospitalario prenatal, este riesgo continúa incierto. Uno de los objetivos principales en el tratamiento de gestantes con hipertensión es prevenir o retrasar la progresión a preeclampsia (19)

La eficacia de los antihipertensivos se evaluó por el riesgo de hipertensión grave persistente, mientras que la seguridad de los fármacos se evaluó por la hipotensión materna, los resultados maternos y fetales y los efectos adversos (20) y favorece a las clases de fármacos más antiguas, incluidos los agonistas de los receptores adrenérgicos (labetalol y metildopa) y el antagonista del calcio (nifedipino). Estos fármacos se consideran seguros para el tratamiento tanto de la hipertensión preexistente como de la hipertensión gestacional durante el embarazo. Aunque se sabe que el efecto terapéutico de las distintas clases de antihipertensivos varía con el origen étnico en pacientes no embarazadas, actualmente no se dispone de datos equivalentes sólidos para guiar la selección de fármacos en el embarazo; por lo tanto, la elección del fármaco viene determinada por su disponibilidad, licencia, protocolos locales, así como por la experiencia y preferencia del médico (28).

Los datos señalados anteriormente la administración de nifedipino y metildopa previene la hipertensión severa. Ninguno de estos medicamentos antihipertensivos disminuyó la probabilidad de que se produjera preeclampsia junto con ellos. (23). En contraste, los ECA de Salama et al. (21) y Rezk et al. (22) señalaron una disminución significativa no solo del riesgo de preeclampsia, sino también, de falla renal, cambios en el ECG, desprendimiento de placenta e ingresos hospitalarios repetidos, así como prematuridad e ingreso en la UCI neonatal.

Así, el uso de metildopa o nifedipino no se asoció a efectos adversos maternos o fetales graves, y ambos fármacos fueron bien tolerados y no requirieron una intervención específica o la suspensión obligatoria del fármaco por molestias leves como cefalea o palpitaciones (21). Y, en consecuencia, la nifedipina presentó el mejor perfil terapéutico, reduciendo eficazmente el riesgo de

hipertensión grave sin aumentar las probabilidades de complicaciones neonatales (OR: 0,27, IC del 95 %: 0,14 a 0,55) (23). Cabe señalar que el nifedipino oral también se ha revelado como un tratamiento eficaz en el contexto de la hipertensión gestacional grave, ya que se relacionó con menores tasas de hipertensión persistente y efectos adversos maternos en comparación con el labetalol (23,31).

Los distintos tratamientos antihipertensivos tienen un impacto diferente en los resultados adversos del embarazo. La aparición de resultados adversos del embarazo varía según los niveles de tensión arterial (24), por ejemplo, surgieron dudas sobre la seguridad neonatal de los betabloqueantes (atenolol y labetalol) aumentaron el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) y se asociaron a mayores tasas de parto por cesárea (23).

En contraste, una revisión sistemática y un metaanálisis de Panaitescu et al. (32) sugirieron que la reducción de la tensión arterial mediante fármacos antihipertensivos en mujeres con hipertensión crónica de leve a moderada no tiene efectos significativos sobre probabilidad de recién nacido pequeño para la edad gestacional. Pero, también otros ensayos refutaron esta conclusión (33,34). Además, se evidenció que la metildopa también estaba relacionada con un aumento del riesgo de recién nacidos PEG, pero con nivel de evidencia moderada con estudios de cohortes, según el metaanálisis de Bellos et al. (23) con OR 2.78, IC 95% 1.46 – 5.29,  $p < 0.05$ .

Los resultados de esta búsqueda concuerdan con estudios previos (35–37), que informan de un mayor riesgo de recién nacidos PEG por exposición a  $\beta$ -bloqueantes, independientemente de la indicación de su prescripción. En concreto, Duan et al. (37) demostraron que el atenolol y labetalol durante el embarazo conduce a mayores tasas de recién nacidos de peso bajo y muy bajo, aunque este resultado no se observó para el metoprolol y propranolol; por lo tanto, se propuso que el efecto estaba asociado con agentes individuales y no era un efecto de clase. Se cree que son varios los factores que tienen influencia en la capacidad de los betabloqueantes para afectar el crecimiento fetal. Específicamente, sus efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos pueden disminuir tanto el gasto cardíaco materno como el fetal, lo que se traduce en una menor irrigación placentaria y un desarrollo fetal menos favorable (38).

También, en el estudio de Rezk et al. (22) manifiestan que los neonatos del grupo de madres tratadas con labetalol sufrieron tasas significativamente mayores de hipotensión neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal e ingreso en la UCIN. La hipotensión neonatal se observa con más frecuencia tras la exposición materna al labetalol, independientemente de la dosis y la vía de administración, como concluyó un estudio prospectivo previo a hipotensión neonatal se produjo de forma más significativa en el grupo expuesto al labetalol ( $p = 0,003$ ), independientemente de la vía de administración (39).

Así, Awaludin et al. (20) manifestaron en su revisión sistemática y metaanálisis que no se encontraron diferencias en el riesgo de hipotensión materna, los resultados maternos y fetales y los efectos adversos entre los fármacos antihipertensivos (20), pero, si se emplean medicamentos antihipertensivos, los betabloqueantes y los antagonistas del calcio son más eficaces que las alternativas para evitar una hipertensión severa, según la revisión sistemática Cochrane reciente de Abalos et al. (19)

## **5.2 Limitaciones**

No se han realizado estudios en América Latina en su conjunto; por lo tanto, los datos no se pueden extrapolar a su población.

Por razones económicas, las bases de datos que contienen información de pago no estaban disponibles para este trabajo.

## **5.3 Implicaciones en la práctica clínica**

1. La hipertensión arterial es una complicación frecuente del embarazo en la ERC, debiendo identificarse y tratarse precozmente.
2. El tratamiento debe seguir un enfoque escalonado, comenzando por los fármacos con menos contraindicaciones en el embarazo.
3. El nifedipino podría ser una opción válida para las mujeres embarazadas con hipertensión crónica, ya que disminuye la gravedad de los episodios de presión elevada sin poner en riesgo la salud del feto.

## **CAPÍTULO VI**

### **6.1 CONCLUSIONES**

Uno de los objetivos principales en el tratamiento de gestantes con hipertensión es prevenir o retrasar la progresión a preeclampsia, así, la incidencia de hipertensión severa fue significativamente menor cuando se administró nifedipino y metildopa, específicamente, el riesgo de hipertensión severa se redujo significativamente con el uso de nifedipino (OR: 0,27, IC del 95 %: 0,14 a 0,55), metildopa (OR: 0,31, IC del 95 %: 0,17 a 0,56).

El uso de atenolol/labetalol como agente antihipertensivo en mujeres embarazadas con hipertensión preexistente se asocia con un riesgo significativamente mayor de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, atenolol (OR: 5.03, IC 95%: 3.17 - 7.97) y labetalol (OR: 4.92, IC 95%: 2.50 - 9.69), lo que suscita preocupación sobre sus efectos en el desarrollo fetal.

### **6.2 RECOMENDACIONES**

Para determinar con precisión la efectividad de los tratamientos para la hipertensión en mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica, se necesitan ensayos controlados aleatorios de alta calidad con muestras grandes. Estos estudios deben incluir tanto a la madre como al recién nacido. Además, deben considerar los costos asociados con los servicios de salud, así como las familias de mujeres diagnosticadas con ERC.

## CAPÍTULO VII

### 7.1 BIBLIOGRAFÍA

1. Hill N, Fatoba S, Oke J. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):158–62.
2. Webster P, Lightstone L, McKay D. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int*. 2017;91(5):1047–56.
3. Piccoli G, Cabiddu G, Attini R. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;26(8):2011–22.
4. Ibarra M, Alcantar M, Soto A. Challenges in managing pregnancy in underserved women with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(5):386–96.
5. Ibarra M, Orozco O, Alcantar M. Acute kidney injury in pregnancy and the role of underlying CKD: a point of view from México. *J Nephrol*. 2017;30(6):773–80.
6. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F. Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: A population-based case control study. *PLoS One*. 2017;10(4):16–22.
7. Mills K, Xu Y, Zhang W. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2017;88(5):950–7.
8. Khalaf S, Bodunde E, Maher G. Chronic kidney disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5):656–70.
9. Bramham K, Parnell B, Nelson C. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;348(15):23–9.
10. Moscoso G, Farfan A. Pregnancy outcomes and chronic kidney disease: Ecuadorian single center experience. *Clin Nephrol*. 2019;92(6):319–24.
11. Shah S, Christianson A, Meganathan K. Racial differences and factors associated with pregnancy in ESKD patients on dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(12):2437–48.
12. Zhang J, Ma X, Hao L. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(11):1964–78.
13. Khalaf S, O'Reilly É, McCarthy F, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease and chronic hypertension: a National cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):298–302.

14. Hussain A, Karovitch A, Carson M. Blood Pressure Goals and Treatment in Pregnant Patients With Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015;22(2):165–9.
15. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021. p. 1–84.
16. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013. 1–38 p.
17. Gómez H, Fullman N, Lamadrid H. Dissonant health transition in the states of Mexico, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2017;388(58):2386–402.
18. Linares E, Hernández V, Domínguez J, et al. Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urol Esp*. 2018;42(8):499–506.
19. Abalos E, Duley L, Steyn D, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(10):45–52.
20. Awaludin A, Rahayu C, Daud N, et al. Antihypertensive Medications for Severe Hypertension in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthc*. 2022;10(2):36–45.
21. Salama M, Rezk M, Gaber W, et al. Methyldopa versus nifedipine or no medication for treatment of chronic hypertension during pregnancy: A multicenter randomized clinical trial. *Pregnancy Hypertens*. 2019;17(2):54–8.
22. Rezk M, Emarh M, Masood A, et al. Methyldopa versus labetalol or no medication for treatment of mild and moderate chronic hypertension during pregnancy: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2020;39(4):393–8.
23. Bellos I, Pergialiotis V, Papapanagiotou A, et al. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):525–37.
24. Khalaf S, Khashan A, Chappell L, et al. Role of Antihypertensive Treatment and Blood Pressure Control in the Occurrence of Adverse Pregnancy Outcomes: A Population-Based Study of Linked Electronic Health Records. *Hypertension*. 2022;79(7):1548–58.
25. Ardissino M, Slob E, Rajasundaram S, et al. Safety of beta-blocker and calcium channel blocker antihypertensive drugs in pregnancy: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2022;20(1):36–42.
26. Magee L, Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study). *Hypertension*. 2016;68(5):1153–9.

27. Abe M, Arima H, Yoshida Y, et al. Optimal blood pressure target to prevent severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2022;45(5):887–99.
28. Wiles K, Nelson C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(3):165–84.
29. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *Journal of Nephrology.* 2016;12(6):277–303.
30. Martin J, Tucker J. Adverse Maternal Consequences Associated with Prolonged Acute-Onset Severe Systolic Hypertension during Pregnancy & Early Postpartum: Pitfalls in Practice & Lessons Learned. *Open J Obstet Gynecol.* 2021;11(05):626–35.
31. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, et al. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(1):40–7.
32. Panaitescu A, Roberge S, Nicolaidis K. Chronic hypertension: effect of blood pressure control on pregnancy outcome. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(5):857–63.
33. Nzelu D, Dumitrascu D, Nicolaidis K, et al. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337–40.
34. Jiang N, Liu Q, Yang W, et al. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(1):79–81.
35. Basso T, Lehner C, Lamprecht A, et al. Nadolol use in pregnancy and Small for Gestational Age (SGA) newborns at term: a case series. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13(5):143–6.
36. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J.* 2016;80(10):2221–6.
37. Duan L, Ng A, Chen W, et al. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens.* 2018;20(11):1603–9.
38. Gelson E, Curry R, Gatzoulis M, et al. Effect of maternal heart disease on fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2015;117(4):886–91.
39. Heida K, Zeeman G, Veen T, et al. Neonatal side effects of maternal labetalol treatment in severe preeclampsia. *Early Hum Dev.* 2015;88(7):503–7.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302611538** En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN MUJERES GESTANTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **23 de marzo de 2023**



F: .....  
**PAULA SAMANTHA PESANTEZ NAULA**  
C.I. **0302611538**