

Nuevos tratamientos farmacológicos para la hipertensión durante el embarazo

New pharmacological treatments for hypertension during pregnancy

Cristóbal Espinoza Díaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Nathaly Ojeda Arboleda, Lcda^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-1211-8204>, Patricio Orellana Quezada, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-8149-3200>, Priscilla Peña Frías, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-2568-810X>, Raquel Espinoza Ludeña, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-5945-2904>, Diana Alvear Martínez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-9605-6556>, Erika Bastidas Jiménez, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-6815-4511>, Freddy Monge Paladines, MD^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-5574-642X>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador.

²Proyecto de investigación: "Epidemiología perinatal, neonatal y materna en América Latina y el Caribe".

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Díaz, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". CLEESS- Sede Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Recibido: 12/12/2019

Aceptado: 16/02/2020

Resumen

En la actualidad, la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) representa uno de los principales obstáculos para la reducción de la morbilidad y mortalidad materno-fetal. Además, la HIE se asocia con numerosas complicaciones médicas cuyas implicaciones se extienden al desarrollo futuro del producto del embarazo, como bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y múltiples problemas perinatales; así como un deterioro de la salud materna general a largo plazo. Este auge ha resaltado las deficiencias del arsenal farmacoterapéutico actual para la HIE, que a menudo muestra niveles de eficacia poco satisfactorio, o efectos adversos inaceptables. Asimismo, se hace urgente la introducción de nuevas alternativas en el tratamiento de la HIE, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos maternos y fetales. Afortunadamente, esta crisis se ha desarrollado en paralelo con pasos agigantados en la comprensión de la etiopatogenia de la HIE, lo cual abre las puertas a un amplio espectro de nuevas oportunidades de intervención en blancos terapéuticos recientemente identificados. En particular, ha sido llamativo el papel central de alteraciones como la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial en este escenario. Las clases farmacológicas en estudio incluyen los bloqueadores de canales de calcio, los donadores de nitrógeno, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, los activadores de la guanilato ciclase soluble, los antagonistas de endotelina y tromboxanos, los agonistas de prostaciclina, y los inhibidores de Rho-kinasa y de la xantina oxidasa. En esta revisión se discuten nuevas propuestas para el tratamiento farmacológico de la HIE con énfasis en estos nuevos blancos terapéuticos.

Palabras clave: Hipertensión inducida por el embarazo, inflamación crónica, estrés oxidativo, disfunción endotelial, blancos terapéuticos.

Abstract

At present, pregnancy-induced hypertension (PIH) represents one of the main obstacles for the reduction of maternal-fetal morbidity and mortality. Moreover, PIH is associated with numerous medical complications whose implications extend over the future development of the product of the pregnancy, such as low birth weight, restriction of intrauterine growth, and multiple perinatal problems; as well as a deterioration of general long-term maternal health. This prominence has highlighted the shortcomings of the current pharmacotherapeutic arsenal for PIH, which often shows unsatisfactory levels of efficacy, or unacceptable adverse effects. Indeed, it is urgent to introduce new alternatives for the treatment of PIH, with the objective of improving maternal and fetal outcomes. Fortunately, this crisis has been developed in parallel with giant steps in the comprehension of the pathogeny of PIH, which opens the doors for a wide spectrum of newly identified interventional opportunities. In particular, the central role of alterations such as chronic inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction has been key in this scenario. Pharmacological classes under study include calcium channel blockers, nitrogen donors, phosphodiesterase 5 inhibitors, soluble guanylate cyclase activators, endothelin, and thromboxane antagonists, prostacyclin agonists, and inhibitors of Rho-kinase and xanthine oxidase. In this review, new proposals for the pharmacological treatment of PIH are discussed, with emphasis on new therapeutic targets.

Keywords: Pregnancy-induced hypertension, chronic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, therapeutic targets.

La reducción de la morbilidad y mortalidad fetal y materna constituyen componentes perennes en las metas globales de salud pública de la Organización Mundial de la Salud. La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) representa uno de los principales obstáculos a sortear en la consecución de estos objetivos, con una prevalencia actual estimada en 5,2-8,2% a nivel mundial, 1,8-4,4% para la hipertensión gestacional (HG) y 0,2-9,2% para la pre-eclampsia (PE), respectivamente¹. En el clima epidemiológico actual, la HIE ha desplazado a los trastornos hemorrágicos y las enfermedades infecciosas como las primeras causas de mortalidad materna a nivel mundial². Además, la HIE se asocia con numerosas complicaciones médicas cuyas implicaciones se extienden al desarrollo futuro del producto del embarazo, como bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y múltiples problemas perinatales; así como un deterioro de la salud materna general a largo plazo³.

Como parte del fenómeno de transición epidemiológica, el incremento en la prevalencia de factores de riesgo para HIE como la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus, al igual que el envejecimiento de la población, han propulsado notoriamente el impacto de estas entidades⁴. Esto ha resaltado las deficiencias del arsenal farmacoterapéutico actual para la HIE, que a menudo muestra niveles de eficacia poco satisfactorio, o efectos adversos inaceptables⁵. En efecto, se hace urgente la introducción de nuevas alternativas en el tratamiento de la HIE, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos maternos y fetales.

Afortunadamente, esta crisis se ha desarrollado en paralelo con pasos agigantados en la comprensión de la etiopatogenia de la HIE, lo cual abre las puertas a un amplio espectro de nuevas oportunidades de intervención en blancos terapéuticos recientemente identificados⁶. En particular, ha sido llamativo el papel central de alteraciones como la inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial en este escenario⁷. En esta revisión se discuten nuevas propuestas para el tratamiento farmacológico de la HIE con énfasis en estos nuevos blancos terapéuticos.

Comprensión actual de la etiopatogenia de la hipertensión inducida por el embarazo

El interés exacerbado en la HIE ha llevado a la identificación de numerosos factores de riesgo, como resultado de la acumulación de abundante evidencia clínica-epidemiológica. Estos factores incluyen la edad materna joven o avanzada, la ascendencia africana, la nuliparidad, la gestación múltiple, los antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), obesidad, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, la diabetes mellitus tipo 2 o resistencia a la insulina y los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular (ECV)⁸. Es notorio que todas estas características representan factores de riesgo compartidos para la ECV; con la ausencia resaltante del hábito tabáquico, cuya falta en este espectro se encuentra bajo investigación⁹. Se propone que la influencia deletérea de estos factores en el proceso de placentación sea el fenómeno fisiopatológico fundamental

en la HIE. Esto es particularmente evidente puesto que se ha observado que puede desarrollarse HIE sin la presencia de un feto, como en los casos de enfermedad trofoblástica¹⁰.

Las placentas de las mujeres que sufren HIE muestran rasgos histopatológicos distintivos desde etapas muy tempranas de la gestación. Estas características son sugestivas de hipoperfusión e hipoxia tisular, incluyendo remodelación vascular con mayor ramificación de las vellosidades placentarias con esclerosis abundante, nudos sincitiales grandes y numerosos, mayor grosor de las membranas, y menor peso placentario con menor superficie de contacto con el endometrio¹¹. Los avances en el estudio de la fisiopatología de la ECV han arrojado luz sobre la fisiopatología de la HIE durante el embarazo. En este sentido, se propone que esta hipoperfusión e hipoxia derive en producción incrementada de especies reactivas de oxígeno, resultando en estrés oxidativo, inflamación sistémica y disfunción endotelial. Estos elementos son igualmente notables en los casos de HTA esencial¹². Las alteraciones en la morfología vascular parecen deberse a variaciones en la expresión de distintos factores de crecimiento, donde moléculas como la endoglina pueden interferir la señalización intracelular de mensajeros como la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la proteína morfogenética ósea (BMP). Estas alteraciones tendrían un efecto aditivo que resultaría en las alteraciones morfofisiológicas observadas en las placentas de las mujeres con HIE¹³.

El complejo de disfunción endotelial, inflamación crónica y estrés oxidativo conllevan a desregulación de los mecanismos neurohumorales moduladores de la presión arterial. Entre estas alteraciones, es importante la disponibilidad disminuida de óxido nítrico (NO) en el endotelio como consecuencia de la disfunción de la NO sintasa endotelial. Esto se manifiesta como un aumento en la resistencia vascular periférica¹⁴. También se ha observado mayores niveles circulantes de endotelina (ET), un potente vasoconstrictor; y menores niveles de prostaciclina, un vasodilatador poderoso en el endotelio. Esto contrasta con los niveles incrementados de tromboxano A2 (TXA2) observados en este escenario, que tienen actividad vasoconstrictora¹⁵. Las mujeres con HIE también muestran mayor actividad de la Rho-quinasa. Esta enzima participa en la cascada de señalización intracelular que media del funcionamiento del complejo miosina-actina en la contracción de las células musculares lisas (CML). La hiperactividad de la Rho-quinasa se ha asociado con vasoconstricción sostenida y el desarrollo de HTA¹⁶. Estos cambios se acompañan además en hiperactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y las modificaciones que esto implica en el balance hidroelectrolítico y la fisiología hemodinámica de la mujer embarazada¹⁷.

Nuevas propuestas para la farmacoterapia de la hipertensión inducida por el embarazo

Las guías actuales para el manejo clínico de la HIE promocionan el uso de fármacos antihipertensivos como metildopa, labetalol, oxprenolol, nifedipina, hidralazina y prazosina, esencialmente¹⁸. No obstante, éstos se han asociado con problemas prácticos significativos, como efectividad reduci-

da y la incidencia de efectos adversos severos o intolerables (x). Esto ha llevado a la exploración de nuevas clases farmacológicas en este escenario; o la expansión del catálogo de fármacos en uso en clases ya en uso. En este sentido, se han destacado los bloqueadores de canales de calcio (BCC) más allá de la nifedipina. Moléculas como el diltiazem y el verapamilo han mostrado promesa en el tratamiento de la EIH¹⁹. Además, en general, los BCC han mostrado ser seguros durante el embarazo, sin influencia significativa sobre el desarrollo fetal, y ninguna teratogenicidad²⁰.

Se han propuesto varias estrategias farmacológicas para potenciar la producción de NO. El incremento en la ingesta de arginina dietaria podría incrementar de manera natural y directa la producción endógena de NO a través de la NO sintasa endotelial²¹. El uso de moléculas donadoras de nitrógeno podría tener un efecto más potente. Entre los nitratos, la nitroglicerina parece ser la más segura, con un perfil farmacocinético especialmente atractivo en la administración en parches en comparación con la vía sublingual²². Ambas alternativas podrían tener un efecto preventivo para el desarrollo de PE, aunque estos reportes son aún preliminares²³. Una alternativa relacionada es el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5). Esta enzima actúa degradando el guanosin monofosfato cíclico (cGMP) en las CML, un mensajero intracelular para su contracción. Por lo tanto, la inhibición de la PDE5 resulta en vasodilatación, con notable predilección por los lechos venosos. No obstante, los inhibidores de la PDE5 actualmente disponibles muestran preferencia por la retina, lechos pulmonares y los cuerpos cavernosos, con escasa efectividad para el control de la presión arterial o la angina de pecho, en contraposición con los nitratos²⁴. Sin embargo, se ha observado que son altamente efectivos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP). Este dato es clave, puesto que los modelos animales de HTP constituyen uno de los principales recursos para el estudio de la HIE *in vitro*. Las similitudes en la fisiopatología de estas entidades podrían sugerir alguna utilidad clínica para los inhibidores de la PDE5 en el tratamiento de la HIE⁵. Actualmente se encuentra una nueva clase farmacológica compuesta por activadores de la guanilato ciclasa soluble, la enzima catalizadora de la producción de cGMP. Estos agentes potenciarían la señalización por NO en las CML de la pared vascular. Los fármacos en esta clase son cineiquat y riociquat, actualmente en estudios de Fase 2, y sus efectos en el embarazo son aún desconocidos²⁵.

Se han diseñado diversas intervenciones farmacológicas para la HIE centradas en la modificación de la actividad de varias moléculas vasoactivas. Entre éstas, se encuentran los antagonistas de los receptores de ET, que incluyen el sitaxentan, atraentan y ambrisentan²⁶. Estos agentes reducirían las alteraciones finales en la fisiopatología de la HIE, esencialmente la sobreactividad de mensajeros vasoconstrictores; la reducción de la impedancia en el flujo sanguíneo placentario además resultaría en una mejora de la oxigenación fetal. No obstante, no modificaría significativamente los fenómenos desencadenantes de estos trastornos, como el modelamiento de las vellosidades placentarias²⁷. Adicio-

nalmente, los antagonistas de ET actualmente disponibles presentan inconvenientes farmacocinéticos como problemas relacionados con la vía de administración y vida media muy corta; aunque parecen ser seguros durante el embarazo²⁸. De manera similar, los agonistas del receptor de prostaciclina, como beraprost e iloprost, también parecen ser seguros en el embarazo pero las presentaciones farmacéuticas actualmente disponibles no son convenientes: la vía oral ofrece escasa biodisponibilidad, mientras que la vía intravenosa es poco práctica, y la vía inhalada ofrece un efecto circunscrito al lecho vascular pulmonar²⁹. Los antagonistas del receptor de TXA2, como el terbogrel, ifetroban y sulotroban han mostrado no ser eficaces para su uso original como antiplaquetarios, y sólo el primero ha mostrado utilidad en el tratamiento de la HTP, de manera similar a los agonistas del receptor de prostaciclina³⁰. No obstante, su seguridad para la implementación en el embarazo y su rol en el tratamiento de la HIE es aún incierto.

Otra opción es el uso de inhibidores de la Rho-kinasa, entre los cuales se encuentra el fasudil, actualmente aprobado para el tratamiento de la HTP y el espasmo vascular cerebral. Su acción resulta en mayor producción de NO en el endotelio, facilitando la vasodilatación³¹. La evidencia para el uso de fasudil durante el embarazo es aun netamente experimental, con reportes de corrección de la restricción del crecimiento intrauterino en modelos animales tras su administración³². Finalmente, el uso de inhibidores de la xantina oxidasa, como el alopurinol, también podrían ser útiles en este escenario. El alopurinol ha mostrado asociarse con reducción de la presión arterial de la hiperplasia de la neoíntima en la HTA³³. Su uso en la HTP o HIE es aun puramente una propuesta de basamento teórico.

Conclusiones

El auge de la HIE como causa de morbimortalidad materno-fetal ha agitado el interés científico en esta patología y en sus estrategias de tratamiento. El desarrollo de nuevos agentes farmacológicos se ha centrado en el estudio de modelos animales de HTP, que ofrecen datos valiosos en virtud de sus semejanzas con la HIE en términos de fisiopatología y alteraciones morfofisiológicas. Aunque esto ha dado origen a un extenso espectro de nuevas alternativas con fundamentos hipotéticos robustos, la correlación clínica y aplicabilidad de las mismas es siempre una cuestión compleja en relación a su seguridad y tolerabilidad durante el embarazo.

Por lo tanto, aunque existen numerosas ventanas promisorias, es probable que las nuevas alternativas no sean aprobadas en el futuro cercano. Como resultado, el diagnóstico temprano de la HIE resalta como elemento fundamental en la consecución de los mejores resultados clínicos. En la práctica, este objetivo se cristalizaría a través del ofrecimiento de un cuidado completo e integral en la atención preconcepcional y prenatal; en complemento con un cuidado perinatal óptimo y un seguimiento adecuado luego de la terminación de la gestación.

1. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. *Hypertens Res.* marzo de 2017;40(3):213-20.
2. Lai C, Coulter SA, Woodruff A. Hypertension and Pregnancy. *Tex Heart Inst J.* octubre de 2017;44(5):350-1.
3. Adu-Bonsaffoh K, Ntummy MY, Obed SA, Seffah JD. Perinatal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy at a tertiary hospital in Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth.* diciembre de 2017;17(1):388.
4. Berhe AK, Kassa GM, Fekadu GA, Muche AA. Prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in Ethiopia: a systemic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* diciembre de 2018;18(1):34.
5. Tj B. New Pharmacologic Therapy for Hypertension in Pregnancy. *J Hypertens Manag.* 3 de julio de 2019;5(2):041.
6. Braunthal S, Brateanu A. Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Med.* enero de 2019;7:205031211984370.
7. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. En: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2016 [citado 11 de octubre de 2019]. p. 361-431. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105435891630031X>
8. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 19 de abril de 2016;353:i1753.
9. Lisowska M, Pietrucha T, Sakowicz A. Preeclampsia and Related Cardiovascular Risk: Common Genetic Background. *Curr Hypertens Rep.* agosto de 2018;20(8):71.
10. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovasc J Afr.* 18 de mayo de 2016;27(2):71-8.
11. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health.* abril de 2012;2(2):72-83.
12. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, et al. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension. *Int J Hypertens.* 2011;2011:1-8.
13. Sachan R. Serum Soluble Endoglin as Predictor of Non Severe Preeclampsia and Severe Preeclampsia in early Second Trimester of Pregnancy. *Ann Med Health Sci Res.* 2018;8:179-83.
14. Li Q, Youn J-Y, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension: *J Hypertens.* junio de 2015;33(6):1128-36.
15. Majed BH, Khalil RA. Molecular Mechanisms Regulating the Vascular Prostacyclin Pathways and Their Adaptation during Pregnancy and in the Newborn. Garland CJ, editor. *Pharmacol Rev.* julio de 2012;64(3):540-82.
16. Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 22 de enero de 2016;118(2):352-66.
17. Irani RA, Xia Y. Renin Angiotensin Signaling in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Semin Nephrol.* enero de 2011;31(1):47-58.
18. 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.* julio de 2018;72(1):24-43.
19. Kernaghan D, Duncan AC, McKay GA. Hypertension in pregnancy: a review of therapeutic options. *Obstet Med.* junio de 2012;5(2):44-9.
20. Alabdulrazzaq F, Koren G. Fetal safety of calcium channel blockers. *Can Fam Physician Med Fam Can.* julio de 2012;58(7):746-7.
21. Schneider JY, Rothmann S, Schröder F, Langen J, Lücke T, Mariotti F, et al. Effects of chronic oral L-arginine administration on the L-arginine/NO pathway in patients with peripheral arterial occlusive disease or coronary artery disease: L-Arginine prevents renal loss of nitrite, the major NO reservoir. *Amino Acids.* septiembre de 2015;47(9):1961-74.
22. DeCara J, Lang R, Foley M. Management of heart failure during pregnancy [Internet]. 2018 [citado 24 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-heart-failure-during-pregnancy>
23. Kalidindi M, Velauthar L, Khan K, Aquilina J. The role of nitrates in the prevention of preeclampsia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol.* diciembre de 2012;24(6):361-7.
24. Andersson K-E. PDE5 inhibitors - pharmacology and clinical applications 20 years after sildenafil discovery: PDE5 inhibitors. *Br J Pharmacol.* julio de 2018;175(13):2554-65.
25. Vijayaraghavan J, Kramp K, Harris ME, van den Akker F. Inhibition of soluble guanylyl cyclase by small molecules targeting the catalytic domain. *FEBS Lett.* octubre de 2016;590(20):3669-80.
26. Maguire JJ, Davenport AP. Endothelin Receptors and Their Antagonists. *Semin Nephrol.* marzo de 2015;35(2):125-36.
27. Bakrania B, Duncan J, Warrington J, Granger J. The Endothelin Type A Receptor as a Potential Therapeutic Target in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 28 de febrero de 2017;18(3):522.
28. Meyers KEC, Sethna C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. *Pediatr Nephrol.* mayo de 2013;28(5):711-20.
29. Ruan C-H, Dixon RAF, Willerson JT, Ruan K-H. Prostacyclin therapy for pulmonary arterial hypertension. *Tex Heart Inst J.* 2010;37(4):391-9.
30. Sun P, Sun H, Zhang W, Du Z. Antagonist of thromboxane A2 receptor by SQ29548 lowers DOCA-induced hypertension in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* noviembre de 2017;815:298-303.
31. Zhang X, Zhang X, Wang S, Luo J, Zhao Z, Zheng C, et al. Effects of Fasudil on Patients with Pulmonary Hypertension Associated with Left Ventricular Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Prospective Intervention Study. *Can Respir J.* 2018;2018:1-7.
32. Butruille L, Mayeur S, Duparc T, Knauf C, Moitrot E, Fajardy I, et al. Prenatal fasudil exposure alleviates fetal growth but programs hyperphagia and overweight in the adult male rat. *Eur J Pharmacol.* 2012;689(1):278-84.
33. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease, and Hypertension. *Pulse.* 12 de marzo de 2016;3(3-4):242-52.