

update en ginecología y obstetricia 1



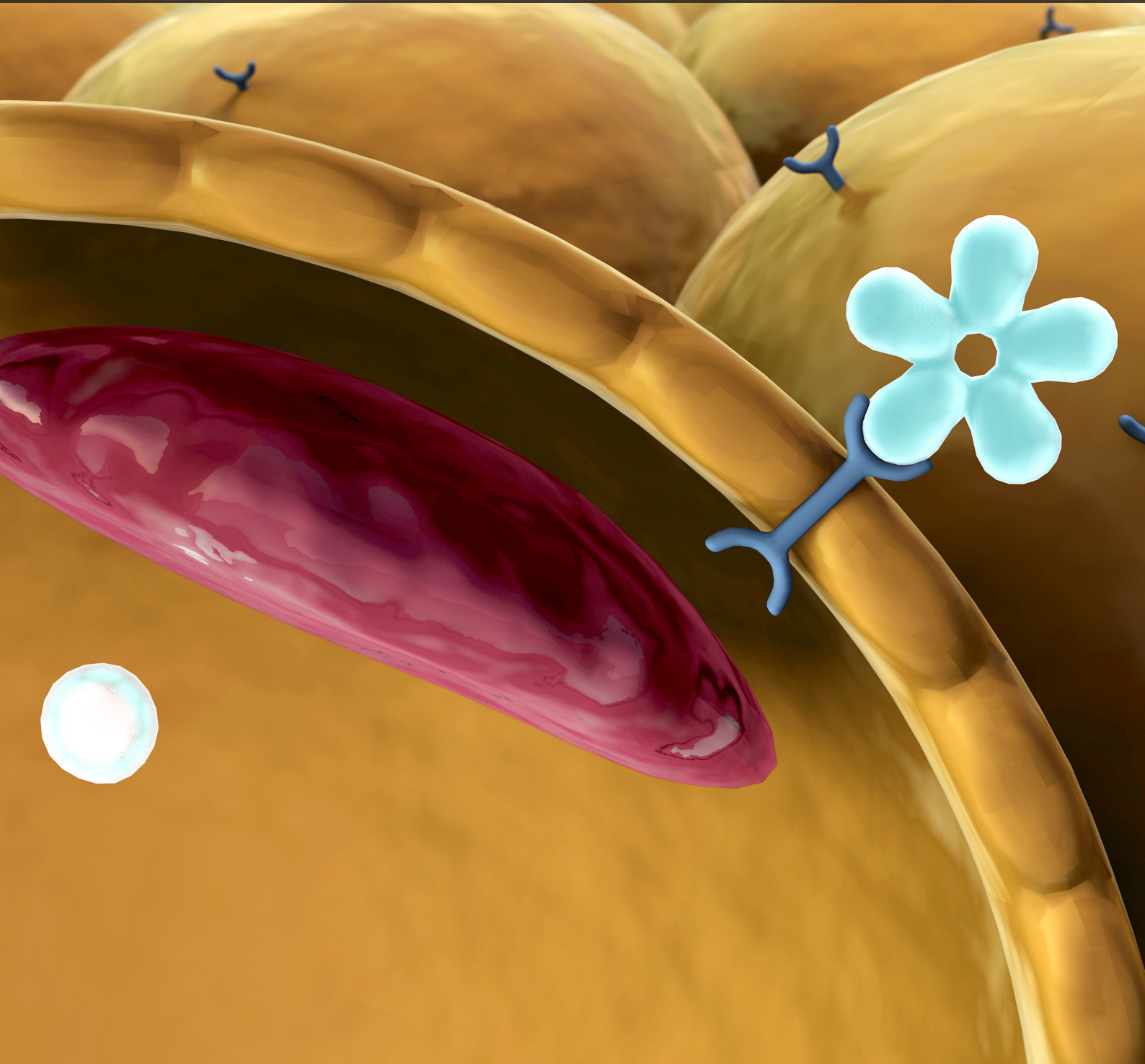
REVISTA LATINOAMERICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA // DIRECTOR: Dr. Miguel Ángel Bigozzi // AÑO 1 - N°1 - MARZO DE 2024

Tratamiento del síndrome genitourinario en la menopausia

Dr. Miguel Ángel Bigozzi, Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos

Labetalol, una herramienta esencial en gineco-obstetricia

Dra. Silvina L. Cacia, Dr. Ezequiel José Zaidel



BiasCor®

Labetalol Clorhidrato

Hipertensión arterial en el embarazo



PRESENTACIONES:
Caja conteniendo 10 ampollas de 4 mL
Caja conteniendo 20 comprimidos recubiertos de 200 mg

**El Labetalol es el antihipertensivo
de primera elección,
en el tratamiento farmacológico
de la hipertensión gestacional,
por su mejor tolerancia
y mayor seguridad**



Update en Ginecología y Obstetricia

Revista Latinoamericana de Ginecología y Obstetricia.
Edición para la República Oriental del Uruguay.
La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL.

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Tratamiento del síndrome genitourinario en la menopausia

Dr. Miguel Ángel Bigozzi, Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos

9 | Labetalol, una herramienta esencial en gineco-obstetricia

Dra. Silvina L. Cacia, Dr. Ezequiel José Zaidel

DIRECTOR

Dr. Miguel Ángel Bigozzi

Médico. Universidad de Buenos Aires.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. GCBA.

Especialista en Ginecología y Obstetricia. SOGIBA.

Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva.

BOARD ISGE.

BOARD GCH.

Presidente SAMDHI.

Comisión directiva SACIG.

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Docente Autorizad. Universidad de Buenos Aires (UBA).

Jefe de Departamento Hospital B. Rivadavia. Bs. As., Argentina.

Coordinador Docente UDH. Hospital B. Rivadavia.

DIRECTOR ASOCIADO

Dr. Pablo Terrens

Director Editorial Sciens.

Médico, Universidad de Buenos Aires (UBA).

pablo@sciens.com.ar

EDITORA

Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos

Médica. Universidad Nacional del Nordeste.

Especialista en Neurología.

Fellowship en Parkinson y Movimientos anormales. Hospital de Clínicas.

Especialista en Epidemiología, GCBA.

Especialista en Estadística en Ciencias de la Salud, UBA.

Médica de Planta Dto. de Docencia e Investigación Hospital B. Rivadavia.

Médica Asesora en Epidemiología Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina.

COORDINADOR EDITORIAL

Lic. Leandro Otero

leandro@sciens.com.ar

SCIENS EDITORIAL



sciens.com.ar



Sciens Editorial Médica



scienseditorial

Docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Ginecología y Obstetricia de entidades, publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista *Update en Ginecología y Obstetricia* representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Editorial

En el dinámico campo de la ginecología y obstetricia, la actualización constante es vital. La medicina evoluciona rápidamente, y mantenerse al día con los últimos avances es esencial para brindar la mejor atención posible a nuestras pacientes. Por ello, el lanzamiento del primer número de la revista *Update* en su edición uruguaya representa una oportunidad única para los ginecólogos y obstetras de Uruguay y de habla hispana.

Queremos que *Update* sea una plataforma para que los profesionales compartan sus conocimientos, experiencias y avances en el campo. Por ello, extendemos una cordial invitación a todos los ginecólogos y obstetras a contribuir con sus investigaciones, estudios de casos y revisiones en futuras ediciones. Su participación enriquecerá la calidad de nuestra revista y fortalecerá nuestra comunidad médica.

En este número inaugural, nos enorgullece presentar dos trabajos de gran relevancia:

1. "Tratamiento del Síndrome Genitourinario en la Menopausia" por el Dr. Miguel Ángel Bigozzi y la Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos.

Este trabajo aborda un tema crucial en la salud de la mujer madura. El síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) afecta significativamente la calidad de vida, y este artículo proporciona una visión integral del problema, desde su patogénesis hasta las opciones de tratamiento disponibles.

2. "Labetalol, una Herramienta Esencial en Gineco-obstetricia" por la Dra. Silvina L. Cacia y el Dr. Ezequiel J. Zaidel.

Con el aumento de las enfermedades cardiovasculares en mujeres embarazadas, este artículo resalta la importancia del labetalol en el manejo de la hipertensión durante el embarazo. Los autores ofrecen una perspectiva detallada de la farmacología del labetalol y su aplicación en situaciones obstétricas específicas.

Estos artículos no solo resaltan problemas críticos en nuestra práctica diaria, sino que también enfatizan la necesidad de una continua educación y adaptación a las nuevas realidades médicas.

Con el lanzamiento de *Update*, esperamos fomentar un espacio de intercambio científico y de actualización continua para los profesionales de la ginecología y obstetricia en Uruguay. Esperamos sus valiosas contribuciones y les agradecemos por unirse a nosotros en este emocionante viaje hacia el avance de nuestra especialidad.

Aprovechamos esta oportunidad para expresar nuestro profundo agradecimiento a Laboratorio Gador Uruguay por su apoyo y distribución de esta publicación. Su colaboración es esencial para alcanzar nuestra meta de fomentar un espacio de intercambio científico y actualización continua para los profesionales de la ginecología y obstetricia en Uruguay.

Dr. Miguel Ángel Bigozzi

Tratamiento del síndrome genitourinario en la menopausia

Dr. Miguel Ángel Bigozzi¹
Dra. Natalia Silvana Aráoz Olivos²

1. Médico. Universidad de Buenos Aires (UBA). Especialista en Ginecología y Obstetricia, GCBA. Especialista en Ginecología y Obstetricia. SOGIBA. Especialista en Cirugía Mínimamente Invasiva. BOARD ISGE. BOARD GCH. Presidente SAMDHI. Comisión directiva SACIG. Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA). Docente Autorizado. Universidad de Buenos Aires (UBA). Jefe de Departamento Hospital B. Rivadavia. Bs. As., Argentina. Coordinador Docente UDH. Hospital B. Rivadavia.

2. Médica. Universidad Nacional del Nordeste. Especialista en Neurología. Fellowship en Parkinson y Movimientos anormales. Hospital de Clínicas. Especialista en Epidemiología, GCBA. Especialista en Estadística en Ciencias de la Salud. Universidad de Buenos Aires (UBA). Médica de planta Dto. de docencia e investigación, Hospital B. Rivadavia. Médica Asesora en Epidemiología, Instituto Nacional del Cáncer.

Resumen

El Síndrome genitourinario en la menopausia (SGUM) es una afección crónica que produce múltiples cambios en los tejidos del aparato genitourinario, en respuesta a la pérdida de estrógeno. Los síntomas repercuten en la función genitourinaria, sexual y calidad de vida de la mujer lo que hace imperioso iniciar un tratamiento. El enfoque terapéutico abarca un amplio espectro desde las modificaciones del estilo de vida, tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. La presente revisión tiene como objetivo ofrecer a los profesionales de la salud una completa variedad de opciones terapéuticas que deben ser individualizadas en cada caso.

Palabras clave

Menopausia – Tratamiento hormonal – Estrógenos.

Bigozzi MA, Aráoz Olivos NS. "Tratamiento del síndrome genitourinario en la menopausia". Update en Ginecología y Obstetricia 2024;1:4-8.

Introducción

El proceso de envejecimiento en la mujer está determinado por factores genéticos y ambientales; la disminución en la fertilidad inicia en las mujeres alrededor de los 35 años, llegando a la pérdida completa de la actividad folicular entre los 50 y 52 años (1).

Durante la menopausia los niveles de estrógenos disminuyen al punto que se originan modificaciones en distintas partes del cuerpo, como en el piso pélvico, vejiga, uretra y región genital. Los tejidos van perdiendo colágeno y elastina con el paso del tiempo, además se produce una alteración en la función celular, en el músculo liso y vasos sanguíneos que conlleva al adelgazamiento del epitelio, a la disminución del flujo sanguíneo y a la pérdida de la elasticidad. Aparece de esta manera el síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) como un cuadro crónico y progresivo del tracto urinario inferior y vulvo-vaginal, que está caracterizado por una gran variedad de signos y síntomas, que se encuentran relacionados con la disminución de estrógenos, e involucran cambios físicos en la vulva, los labios, el introito, el clítoris, la vagina y el tracto urinario inferior. Se puede presentar con síntomas leves, moderados o severos, o inclusive en forma asintomática (2). Las manifestaciones clínicas más comunes del SGUM son: disminución de la lubricación (sequedad vaginal), dispareunia, leucorrea, disosmismia, pérdida de la libido, sangrado postcoital, disuria, incontinencia y/o urgencia miccional, infecciones recurrentes del tracto urinario inferior y prolapsos genitales (1-3).

Los estudios sugieren que un alto porcentaje de mujeres postmenopáusicas (alrededor del 90%) presenta atrofia vaginal, pero solamente el 50% refiere sintomatología y en un porcentaje menor reciben tratamiento para SGUM. Esto puede deberse a que la mayoría de las pacientes desconoce los tratamientos disponibles, y que los problemas sexuales se consideran parte del envejecimiento normal. A esto se suma

que los profesionales de la salud pueden también desconocer los tratamientos actuales, las dosis recomendadas o prescribir un tratamiento poco eficaz e insuficiente (4).

La terapia hormonal adecuada durante la menopausia tiene efectos favorables sobre el aparato genitourinario, como así también puede llegar a disminuir la progresión de la aterosclerosis, la enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas en mujeres menores de 60 años y dentro de los 10 años de iniciada la menopausia (5-7).

Enfoque terapéutico

El tratamiento dependerá de los síntomas y signos así como de la gravedad y afectación de la calidad de vida de la mujer; a continuación se presentan las opciones disponibles.

Tratamiento no hormonal

Modificación del estilo de vida

Los factores de riesgo modificables que aceleran la disminución de estrógeno son el tabaquismo, sedentarismo, sobrepeso y obesidad (1, 4). El tabaquismo produce un aumento del metabolismo estrogénico, y se asocia con un aumento en la atrofia vaginal ya que conlleva al descenso de la vascularización genitourinaria, afectando funciones celulares como la proliferación y la apoptosis (4, 5). Un índice de masa corporal superior a 27 kg/m² junto con el sedentarismo se asocian a mayor riesgo de síntomas vaginales, ya que disminuye la irrigación vascular en el área genitourinaria; a su vez realizar actividad física en forma regular contribuye al equilibrio hormonal (4).

En los casos de incontinencia urinaria en mujeres postmenopáusicas está indicada la rehabilitación del piso pélvico, no solo porque mejora los síntomas asociados, sino que además se observa un impacto positivo en la ejecución de las actividades diarias, en la función sexual y en la calidad de vida en general (6).

Hidratantes y lubricantes

Los hidratantes y lubricantes representan la primera línea de tratamiento para el SGUM en mujeres con sequedad vaginal leve o moderada. Se recomiendan en los casos en que los estrógenos vaginales están contraindicados o la mujer elige no usarlos (4-6). Los hidratantes vaginales reemplazan las secreciones vaginales normales y resultan más efectivos que los lubricantes para aliviar los síntomas del SGUM pero se requiere su uso continuo (7). Los lubricantes vaginales se utilizan para disminuir el dolor causado por la fricción durante las relaciones sexuales (8), pero solo brindan un alivio temporal, ya que no se observa mejoría de la humedad vaginal a largo plazo (5). La mayoría de los hidratantes y lubricantes son hiperosmolares; esta característica se encuentra asociada con toxicidad que conduce al daño celular epitelial y a la destrucción de

lactobacilos, por lo cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda emplear solo aquellos que presenten una osmolaridad inferior a 1.200 mOsm/kg (7, 8).

Ácido hialurónico

Es un glicosaminoglicano constituido por residuos de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina. Los glicosaminoglicanos tienen la propiedad de atraer grandes cantidades de sodio y agua, aumentando la turgencia de la matriz extracelular, de esta manera mejoran la sequedad vaginal y la dispareunia sin irritar la mucosa vaginal y favoreciendo la reparación tisular. Si bien, el ácido hialurónico utilizado dos veces por semana en dosis de 5 mg/día por vía intravaginal reduce la sequedad vaginal, al momento no hay suficiente evidencia de que otros productos que contengan ácido hialurónico tengan mayor beneficio que los hidratantes o lubricantes (9).

Triticum vulgare

El extracto acuoso de *Triticum vulgare* disminuye los signos y síntomas de la atrofia vaginal en mujeres postmenopáusicas, demostrando actividad regenerativa, antiinflamatoria y antioxidante. Puede ser utilizado una vez al día durante dos semanas en dosis de 600 mg como óvulos, en crema o gel vaginal al 20% (7).

El uso de otro tipo de sustancias como aloe vera, caléndula, té verde, manzanilla, aceites o vaselina no registran suficiente evidencia para recomendarlos como tratamiento del SGUM (7, 8).

Vitaminas

La insuficiencia de vitamina D se encuentra asociada con las alteraciones del suelo pélvico y con la disminución del epitelio vaginal. La vitamina D en altas dosis orales o en óvulos vaginales actúa sobre las células epiteliales vaginales produciendo la disminución del pH vaginal (9, 10).

Por otra parte, la administración local vaginal de vitamina E tiene importantes efectos en la regeneración de los tejidos. Cuando es utilizada en altas dosis y por tiempo prolongado, produce el alivio en al menos la mitad de las heridas vulvo-vaginales que están relacionadas con la edad. El uso diario de un óvulo vaginal de vitamina E, en dosis de 100 – 400 UI, mejora la dispareunia y la sequedad vaginal debido a su efecto hidratante y suavizante sobre el epitelio vaginal, y por sus efectos analgésicos ya que incrementa la producción de opioides internos (10-12).

Láser

La utilización del láser para el tratamiento del SGUM ha sido probada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados donde se observó la mejoría de la vascularización de la mucosa vaginal, inducción a la síntesis de colágeno, engrosamiento del epitelio y restablecimiento del equilibrio en la mucosa va-

ginal; su uso cada vez es más frecuente (13-16).

Radiofrecuencia

La radiofrecuencia transcutánea con control de temperatura resulta segura, tolerable y eficaz. Esta recomendada en el tratamiento de la vaginitis atrófica, la disfunción orgásmica y la incontinencia urinaria de esfuerzo (16).

Policresuleno

Es un ácido orgánico con efecto queratoplástico que promueve el desbridamiento químico selectivo de tejido dañado, sin producir alteraciones en el tejido sano; además promueve la regeneración tisular y el proceso de reepitelización, tiene además propiedades astringentes y antimicrobianas (8).

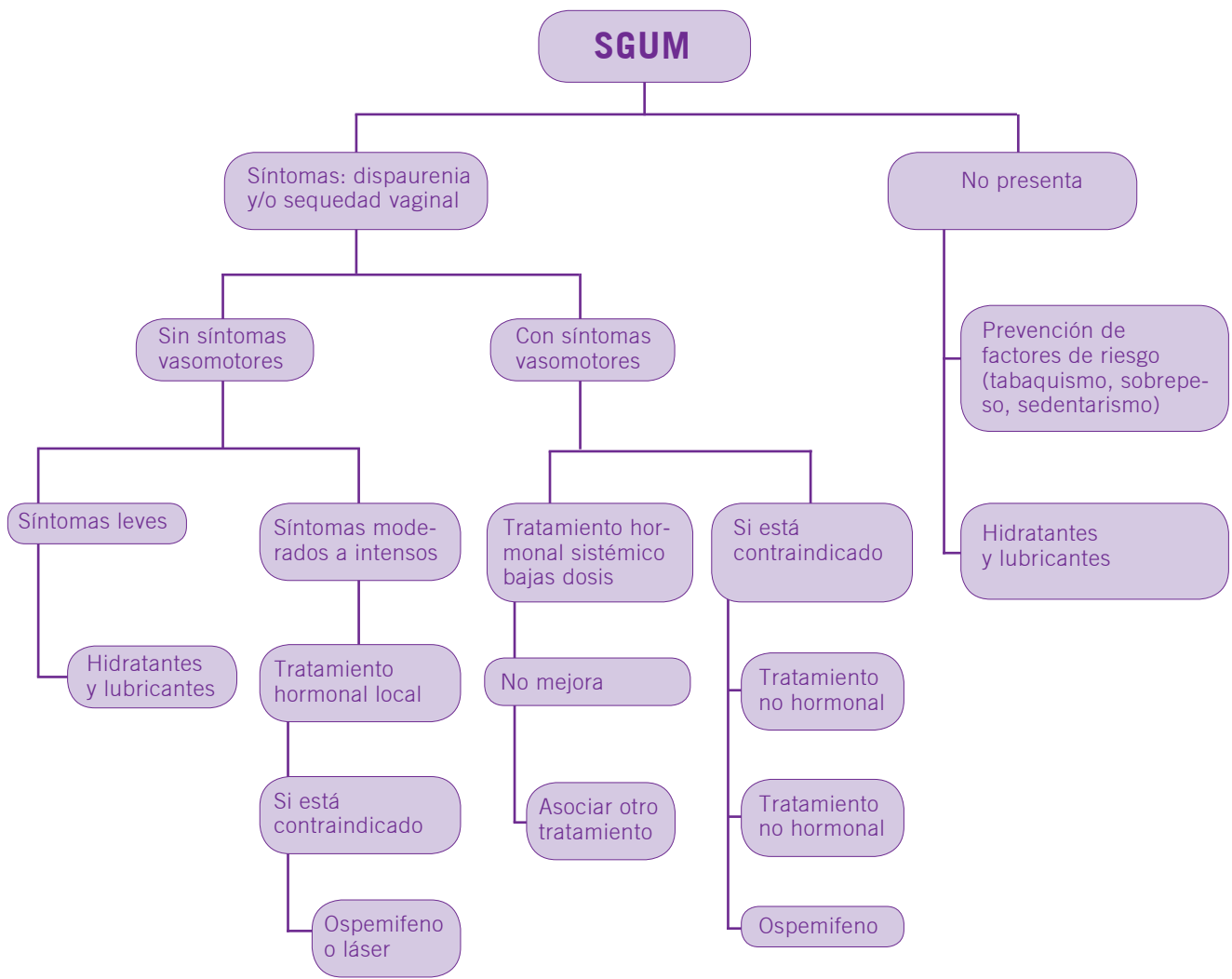
Probióticos

Los probióticos mantienen la microbiota vaginal normal ya que producen ácido láctico y reducen el pH intravaginal a valores de rango 3,5 a 4,5. Estos lactobacilos representan una terapia adyuvante para la restauración de la flora vaginal, reduciendo la frecuencia de recaídas de las infecciones del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, además de contribuir al alivio más rápido de los síntomas del SGUM (8).

Tratamiento Hormonal

Cuando las mujeres persisten con síntomas del SGUM a pesar de utilizar humectantes y lubricantes, se debe recurrir al tratamiento hormonal iniciando con estrógenos vaginales a bajas dosis, antes de la administración de estrógenos sistémicos.

Figura 1
Estructura química del labetalol



cos, en cualquiera de sus presentaciones oral, transdérmica o vaginal a altas dosis (3, 8).

Estrógenos vaginales

El tratamiento con estrógenos, cuando es el adecuado, restaura la microflora y el pH vaginal normal, aumenta el espesor del epitelio y la secreción vaginal, de esta manera disminuye los síntomas de irritación, ardor, sequedad y dispareunia, sin aumentar el riesgo cardiovascular y/o de cáncer cuando se utilizan estrógenos locales (1). Los estrógenos vaginales disponibles son los estrógenos conjugados y el estradiol, ambos en forma de presentación de crema (0.5 a 2 g), tabletas, cápsulas, óvulos y anillo vaginal (7.5 mcg/día). Tanto las cremas, como los dispositivos de inserción vaginal y los anillos tienen una efectividad similar después de 2 a 4 semanas de tratamiento en la mejoría de síntomas urogenitales (3).

Los estrógenos vaginales locales también tienen utilidad en el alivio de síntomas urinarios como infecciones a repetición de tracto urinario y el síndrome de vejiga hiperactiva. Cuando existe incontinencia de esfuerzo o urgencia asociado al SGUM, se sugiere dosis de estrógenos conjugados o estradiol en crema de 0.5 mcg dos veces por semana, y tabletas de 10 mcg de estradiol durante tres semanas. En cuanto a efectos adversos son poco frecuentes, se ha mostrado que los estrógenos tópicos son seguros y bien tolerados, pudiéndose presentar cefalea, sangrados vaginales y turgencia mamaria (1-4).

El tratamiento con estrógenos tópicos a bajas dosis (≤ 50 mcg estradiol), producen niveles séricos de estrógeno menores que aquellos alcanzados con terapia de reemplazo hormonal oral o mediante parche transdérmico. El empleo de estrógenos en dosis más altas a las recomendadas puede inducir a la proliferación endometrial; y se debe tener especial precaución de advertir estos riesgos en mujeres con antecedentes de tumores malignos estrógeno dependientes (14-16).

Con respecto a las terapias combinadas, la evidencia demuestra que existe un efecto sinérgico entre la terapia hormonal a base de estriol y el uso de probióticos (lactobacilos) en mujeres postmenopáusicas con cambios urogenitales (17).

Tratamiento alternativo

Existen otras terapias hormonales que son alternativas al empleo de estrógenos para el SGUM, dentro de los que se encuentran la dihidroepiandrosterona (DHEA) vaginal, la testosterona vaginal y el ospemifeno oral.

Dihidroepiandrosterona (DHEA)

Es un tratamiento tópico de segunda línea en mujeres que presentan dispareunia en el SGUM y tienen contraindicado el uso de estrógenos. Se puede observar, además, efectos en la mejoría de la libido sexual cuando se encuentra disminuida.

La DHEA se administra en forma de supositorios vaginales diarios en dosis de 6.5 mg (18).

Testosterona

La testosterona tiene efectos beneficiosos sobre la mucosa vaginal que se encuentra atrofica, la libido y la función sexual en mujeres menopáusicas. Se administra en dosis de 5 mg de testosterona transdérmica, mediante gel o crema, a diario y a dosis alternas (19).

Ospemifeno

Es una alternativa de tratamiento para las pacientes con SGUM que tienen contraindicación para el uso de estrógenos. Tiene efecto selectivo sobre los receptores de estrógenos a nivel vaginal sin ejercer efecto estrogénico sobre el endometrio y tejido mamario (20). Se recomienda para el tratamiento de dispareunia severa por SGUM, en dosis de 60 mg al día vía oral durante 12 semanas (21), sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos como tromboembolismo, hipertrigliceridemia y sofocos. Por lo tanto, Ospemifeno es el único tratamiento oral que no contiene hormonas y está indicado para mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal que presentan contraindicación para tratamiento vaginal con estrógenos locales (20, 21).

Conclusiones

En el tratamiento del SGUM es importante mantener la longevidad urogenital y la función sexual, mejorando la calidad de vida de la mujer. Este síndrome presenta una elevada prevalencia a pesar de estar infra diagnosticado y poco tratado. El tratamiento debería iniciarse lo antes posible, antes de que los cambios sean irreversibles y debe mantenerse a largo plazo, ya que el efecto desaparece poco tiempo después de interrumpirlo. Se dispone de numerosos tratamientos cada uno con sus beneficios y limitaciones. La primera línea de tratamiento son los hidratantes y los lubricantes ya que proporcionan alivio a corto plazo de la sequedad vaginal y la dispareunia. El uso de estradiol vaginal en dosis bajas también es muy eficaz para aliviar los síntomas atroficos. La terapia hormonal sistémica mejora los síntomas vasomotores de la menopausia y puede mejorar los síntomas genitourinarios. Cuando el tratamiento con estrógenos está contraindicado se recomiendan las terapias no hormonales siempre y cuando las circunstancias de la paciente lo permitan.

En presencia de problemas complejos, incluida la disfunción sexual, puede ser necesario un abordaje multidisciplinario, proporcionando un seguimiento a largo plazo.

Referencias bibliográficas

- 1. Johnston S, Bouchard C, Fortier M, Wolfman W. Guideline No. 422b: Menopause and Genitourinary Health. *J Obstet Gynaecol Can* 2021;43:1301–7.e1.
- 2. Castelo-Branco C, Mension E, Torras I, Cebrecos I, Anglès-Acedo S. Treating genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: main challenges and promising strategies. *Climacteric* 2023;26:296–301.
- 3. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020;27:976–92.
- 4. Mercier J, Morin M, Zaki D, Reichetzer B, Lemieux M-C, Khalifé S, et al. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: A single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019;125:57–62.
- 5. Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, Martella S, Nappi RE. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Current Perspectives on the Role of Laser Therapy. *Int J Womens Health* 2023;15:1261–82.
- 6. Alshiek J, Garcia B, Minassian V, Iglesia CB, Clark A, Sokol ER, et al. Vaginal Energy-Based Devices. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2020;26:287–98.
- 7. Mainini G, Ferrentino A, Lauria R, Di Donna MC, Ercolano S, De Simone R, Passaro M. Treatment of vaginal atrophy with the aqueous extract of *Triticum vulgare*: Comparison between different pharmaceutical forms. *ARCH Women Health Care* 2020;3(3): 1–4.
- 8. Espitia de la Hoz FJ. Tratamiento no hormonal del síndrome genitourinario de la menopausia. *Arch Med (Manizales)* 2021;21. <https://doi.org/10.30554/arch-med.21.2.3996.2021>.
- 9. Sarebani Z, Alimoradi Z, Aali E, Mirzadeh M, Chegini V, Abbaspour M, et al. Investigating the effect of vitamin D vaginal suppository on sexual function among postmenopausal women: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Womens Health* 2020;20:1–8.
- 10. Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Support Care Cancer* 2019;27:1325–34.
- 11. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus* 2020;12. <https://doi.org/10.7759/cureus.7586>.
- 12. Golmakani N, Parnan Emamverdikhani A, Zarifian A, Sajadi Tabassi SA, Hassanzadeh M. Vitamin E as alternative local treatment in genitourinary syndrome of menopause: a randomized controlled trial. *Int Urogynecol J* 2018;30:831–7.
- 13. Robinson D, Flint R, Veit-Rubin N, Araklitis G, Cardozo L. Is there enough evidence to justify the use of laser and other thermal therapies in female lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI-RS 2019. *Neurourol Urodyn* 2020;39 Suppl 3:S140–7.
- 14. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* 2018;25:21.
- 15. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, Pieralli A, Montera R, Plotti F, et al. Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: a multicenter study. *Menopause* 2020;27:43.
- 16. Wanczyk-Baszak J, Wozniak S, Milejski B, Paszkowski T. Genitourinary syndrome of menopause treatment using lasers and temperature-controlled radiofrequency. *Menopause Rev* 2018;17:185–9.
- 17. Kuzmenko AV, Kuzmenko VV, Gyaurgiev TA. Experience of application of hormonal and probiotic therapy in the complex treatment of women in peri- and postmenopausal with chronic recurrent bacterial cystitis in the background of vulvovaginal atrophy. *Urologiia* 2019;3_2019:66–71.
- 18. Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2019;26:431.
- 19. Johansen N, Lindén Hirschberg A, Moen MH. The role of testosterone in menopausal hormone treatment. What is the evidence? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99:966–9.
- 20. Simon JA, Altomare C, Cort S, Jiang W, Pinkerton JV. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials. *J Womens Health* 2018;27:14–23.
- 21. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728.

Labetalol, una herramienta esencial en gineco-obstetricia

Dra. Silvina L. Cacia¹
Dr. Ezequiel J. Zaidel²

1. Cuidados cardiovasculares perioperatorios, Hospital Durand, Argentina.

2. Departamento de farmacología. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

Grupo de investigación en Farmacología Cardiovascular, Universidad de Buenos Aires (UBA). Argentina.

Contacto

Ezequiel Zaidel. Departamento de farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA).

Dirección Postal: Paraguay 2155, Piso 15 -sector Paraguay M1- (1121) Ciudad de Buenos Aires.

Tel.: +54 (11) 5285 3550 // Correo electrónico: ezaidel@fsg.edu.a

Resumen

Con el paso del tiempo, se ha establecido al labetalol como una piedra angular en el manejo de diversas condiciones cardiovasculares en gineco-obstetricia. Su perfil diferencial del resto de los betabloqueantes, efectos uterinos, placentarios, niveles en leche materna y efectos específicos en el puerperio son discutidos en extenso en este artículo de revisión.

Palabras clave

Labetalol – Hipertensión – Embarazo.

Cacia SL, Zaidel EJ. "Labetalol, una herramienta esencial en gineco-obstetricia". Update en Ginecología y Obstetricia 2024;1:9-14.

Introducción

Enfermedad cardiovascular, fármacos cardiovasculares, y embarazo

Se estima que actualmente una de cada tres mujeres embarazadas recibe fármacos cardiovasculares (CV), y esto se incrementó en las últimas décadas de la mano de las epidemias de hipertensión arterial (HTA), obesidad, y diabetes, así como un cambio hacia una edad gestacional mayor (1).

Tras el primer trimestre de embarazo se observan incremento de la volemia, gasto cardíaco, frecuencia cardíaca, con caída de la presión y las resistencias vasculares. Además, se observa incremento del flujo hepático (con incremento de actividad enzimática), incremento en el flujo plasmático renal con filtrado glomerular mayor a 50% del basal, aumento en el volumen de distribución de fármacos y de la grasa total, hemodilución y reducción de las proteínas transportadoras de fármacos, aumento de los parámetros de coagulación y reducción de la fibrinólisis (1).

Dado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte no obstétrica, y que los estudios farmacológicos en embarazadas son limitados, se deben interpretar correctamente los cambios fisiológicos del embarazo, las modificaciones en la farmacocinética, los efectos fetales y placentarios.

El labetalol se ha establecido como una piedra angular en el manejo de diversas condiciones cardiovasculares en gineco-obstetricia, principalmente como primera línea del tratamiento de la hipertensión arterial. El objetivo de esta revisión es describir el perfil diferencial del labetalol con respecto al resto de los betabloqueantes, sus efectos uterinos, placentarios, niveles en leche materna y efectos específicos en el puerperio.

Farmacodinamia

Labetalol es un betabloqueante no selectivo que presenta adicionalmente bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos. La potencia del bloqueo adrenérgico β es de 5 a 10 veces mayor que la del bloqueo adrenérgico α_1 (2).

Como consecuencia de su mecanismo de acción, se observan vasodilatación arterial, reducción de la frecuencia cardíaca. Por ello, se ha establecido el uso del fármaco en la HTA esencial en forma crónica por vía oral, en ciertas emergencias hipertensivas por vía endovenosa, en la disección aórtica y taquicardias supraventriculares. Concretamente en gineco-obstetricia se reconoce al labetalol como un fármaco esencial para el manejo del HTA en el embarazo, que se discutirá más adelante.

Efectos placentarios del labetalol

Perfusión placentaria: El efecto vasodilatador del labetalol debido al bloqueo alfa-1 puede aumentar el flujo sanguíneo en la placenta. Una mejor perfusión placentaria puede mejorar la entrega de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo (3).

Regulación de la presión arterial materna: Para el crecimiento y desarrollo fetal es esencial mantener una presión arterial adecuada, y son conocidos los efectos deletéreos de la hipertensión. Al reducir la presión arterial materna, el labetalol ayuda a mantener una perfusión óptima de la placenta.

Efectos uterinos del labetalol

En estudios experimentales se comprobó que el labetalol redujo la amplitud de las contracciones de forma dosis-dependiente, pero la frecuencia no se vio afectada. El efecto tocolítico del labetalol es evidente sólo en concentraciones elevadas, superiores a las utilizadas en el tratamiento de la hipertensión. El labetalol tiene poco efecto tocolítico sobre el miometrio humano in vitro. Este efecto no está relacionado con el antagonismo alfa o beta, pero parece depender de un efecto depresor directo del músculo liso. Por ello, parece poco probable que el labetalol interfiera con el proceso normal del parto cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo (4).

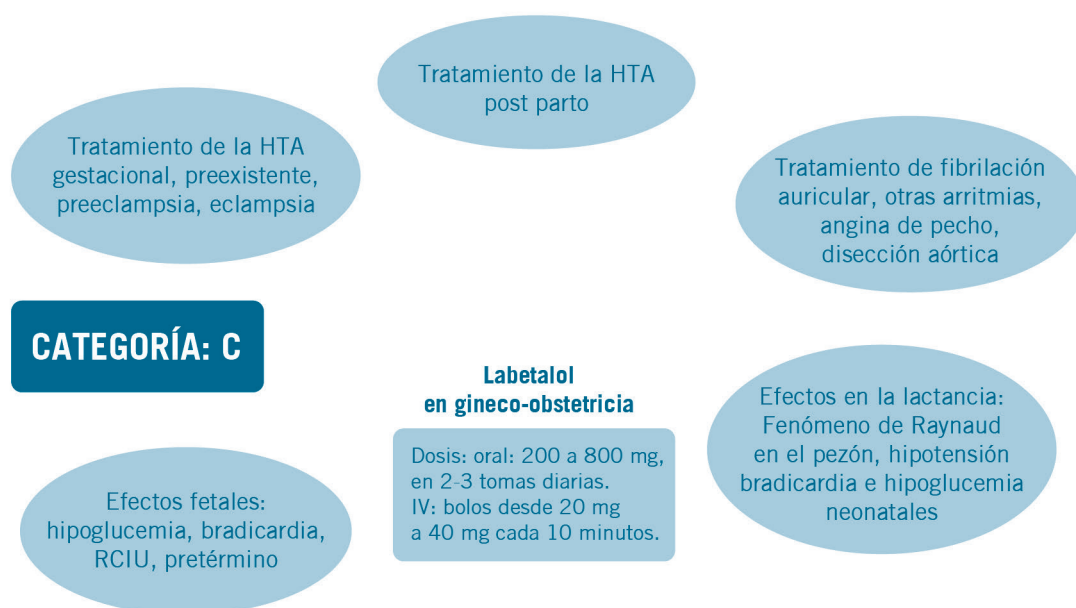
Finalización brusca del efecto del labetalol

La interrupción brusca del uso de labetalol puede provocar eventos de "rebote" de angina de pecho, HTA, o arritmias.

Aspectos destacados de la farmacocinética del labetalol durante el embarazo y el puerperio

El labetalol habitualmente se metaboliza en un proceso de fase I (en los citocromos hepáticos) y luego una fase II de conjugación con ácido glucurónico. Se ha documentado una regulación en más del proceso de conjugación durante el embarazo, lo que provoca que la vida media del labetalol sea más breve (5).

Figura 1



Se ha descrito que se incrementa su depuración durante el embarazo (entre 1.4 y 1.6 veces más), por lo que se requieren ajustes de dosis (6, 7).

Recientemente se descubrió el mecanismo específico de estas modificaciones:

Las hormonas relacionadas con el embarazo alteran la expresión y función de las proteínas UGT, principalmente aumentando el metabolismo del labetalol mediado por UGT1A1 en hepatocitos humanos al inducir la expresión de la UGT1A1 (8).

Indicaciones en el tratamiento de la HTA durante el embarazo

Durante el embarazo pueden existir diversos escenarios de hipertensión: HTA preexistente (recordar en EE.UU. hasta un 30% de las mujeres de 30 a 44 años tienen diagnóstico de HTA), HTA gestacional (a partir de semana 20), preeclampsia sobreimpuesta (proteinuria en HTA preexistente), preeclampsia (HTA gestacional y proteinuria >0.3 g/24 h) y eclampsia. Recordemos que la HTA puede provocar complicaciones obstétricas, complicaciones fetales, pero también un mayor riesgo de enfermedad CV a largo plazo.

El labetalol puede utilizarse en los diferentes escenarios hipertensivos, tanto en forma oral o endovenosa. En forma oral, 200 a 800 mg, en 2-3 tomas diarias. En forma endovenosa, la dosis inicial recomendada es de 20 mg y puede repetirse cada 10 minutos según la respuesta de la presión arterial. El efecto máximo se alcanza después de aproximadamente 5 minutos. En el uso crónico evitar la interrupción brusca por el riesgo de HTA de rebote (ver farmacodinamia).

Efectos fetales del labetalol

Los efectos fetales documentados incluyen hipoglucemia, bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria, así como retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Sin embargo, el labetalol se considera seguro sin perfil de malformaciones fetales y con una tasa de eventos adversos similar a otros fármacos de primera línea para la HTA en el embarazo (9).

Al evaluar diferentes betabloqueantes, en un ensayo clínico Cincuenta y seis mujeres embarazadas con hipertensión fueron tratadas con atenolol o labetalol. Las pacientes se dividieron en dos subgrupos, sin diferencias en las características basales. La dosis diaria promedio fue de $144,6 \pm 47,8$ mg/día con atenolol y $614 \pm 47,8$ mg/día con labetalol. Se observó un efecto antihipertensivo similar con control de la presión arterial en el 82% de los casos. Mayor peso al nacer con labetalol (3280 ± 555 g) en comparación con atenolol (2750 ± 630 g) ($P < 0,001$), y dos mortinatos con atenolol (10).

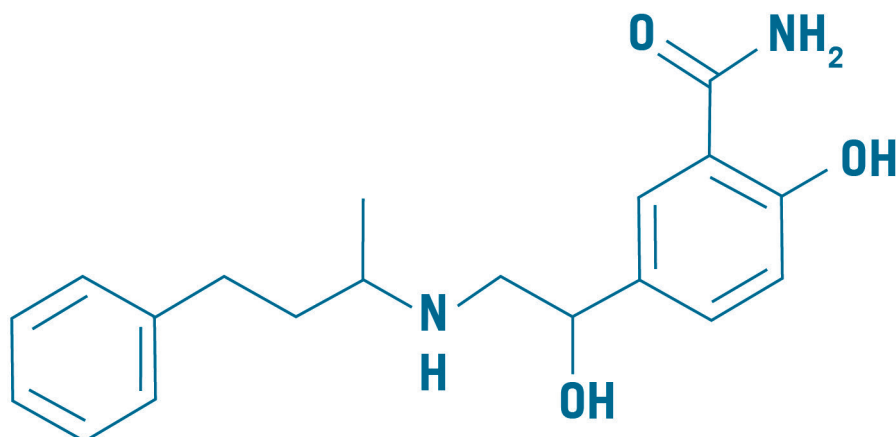
Sin embargo, en análisis retrospectivos de grandes bases de datos más recientes, se comprobó que todos los betabloqueantes se asociaron con un incremento del riesgo de presentar nacimiento pretérmino y efectos adversos similares sin demostrar mayor seguridad del labetalol sobre el resto de los betabloqueantes (11).

Uso del labetalol para la fibrilación auricular en el embarazo

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica más frecuente, sin embargo, su prevalencia durante el embarazo es baja, alrededor del 0.6% de los embarazos. Suele aparecer en el tercer trimestre, y es más probable en embarazadas de

Figura 2

Estructura química del labetalol



mayor edad gestacional y en la obesidad. Existen reportes del uso de labetalol en forma segura en esta situación (12).

Efectos observados en el puerperio

El uso de labetalol puede incrementar la prolactina pero no se ha reportado una afectación en la capacidad para amamantar. Se han hallado reportes de fenómeno de Raynaud en los pezones en forma transitoria (13-15).

Labetalol durante la lactancia

Al finalizar el embarazo, se pueden observar diferentes situaciones relacionadas al efecto del labetalol. Por un lado, se pueden hallar efectos del labetalol en la madre incluso varias horas después de su última dosis. Por otro lado, es habitual que se indique el labetalol en forma continuada para el tratamiento de la hipertensión, lo que puede presentar efectos hemodinámicos y electrofisiológicos en la madre, así como en el neonato si este es amamantado.

Uso del labetalol para la HTA durante el puerperio

Dado que la interrupción brusca del labetalol es riesgosa,

y la existencia de la HTA del puerperio, es habitual el uso continuado de labetalol en esta etapa. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado ha evaluado la seguridad y eficacia del labetalol en la hipertensión postparto comparado con nifedipina. El estudio se llevó a cabo entre junio de 2014 y junio de 2015 e incluyó a mujeres que dieron a luz a ≥ 32 semanas de gestación con hipertensión posparto persistente (definida como presión arterial sostenida $\geq 150/100$ mmHg) que requería un agente antihipertensivo oral. Se incluyeron mujeres con hipertensión gestacional, preeclampsia o hipertensión crónica no tratada previamente. Las mujeres se asignaron al azar a labetalol o nifedipina, y la dosis del fármaco asignado se incrementó gradualmente para lograr el control de la presión arterial.

Se asignaron en forma aleatoria 25 mujeres al grupo de labetalol oral y 25 mujeres al grupo de nifedipina de liberación prolongada oral. El tiempo para lograr el control de la presión arterial fue similar entre los grupos de labetalol y nifedipina (37,6 horas versus 38,2 horas, $p = 0,51$). Los desenlaces secundarios, como la duración de la hospitalización posparto, la necesidad de aumentar la dosis y la necesidad de agentes antihipertensivos orales adicionales, fueron similares entre los grupos. Para las mujeres dadas de alta con un solo agente,

Tabla 1

Efectos destacados del labetalol en gineco-obstetricia

Indicaciones	Aspectos farmacológicos
HTA crónica y emergencias hipertensivas durante el embarazo	Metabolismo por conjugación con ácido glucurónico
HTA crónica y emergencias hipertensivas en el puerperio.	Durante el embarazo se acorta su vida media. La mayoría de los casos requiere tres tomas diarias
Fibrilación auricular	Administración oral y endovenosa
Otras enfermedades CV menos frecuentes	Requiere suspensión gradual para evitar efecto rebote.

Tabla 2

Efectos destacados del labetalol a nivel placentario y uterino

Placenta	Vasodilatación por bloqueo alfa-1 podría incrementar el flujo placentario en forma diferencial al resto de los betabloqueantes
Útero	Potencial miorelajación independiente del efecto beta-2.

significativamente más casos en el grupo de labetalol (16/21) en comparación con el grupo de nifedipina (10/22) lograron el control de la presión arterial con la dosis inicial (76% versus 46%, $p = 0,04$). No se observaron efectos secundarios graves. Los efectos secundarios leves fueron significativamente más comunes en las mujeres que tomaban nifedipina (48% versus 20%, $p = 0,04$). (16)

Por otro lado, existen casos de HTA grave postparto que requiere agentes parenterales, y en dicho contexto el labetalol endovenoso también demostró eficacia.

Un ensayo clínico aleatorizado incluyó a ochenta y dos mujeres con hipertensión grave durante el período posparto, las cuales recibieron hidralazina (5 mg en bolo IV lento, repetido cada 20 minutos hasta un máximo de cinco dosis), o labetalol (20 mg en bolo intravenoso seguido de 40 mg si no era efectivo a los 20 minutos, seguido de 80 mg cada 20 minutos hasta una dosis máxima de 300 mg). No se observaron diferencias significativas en la HTA grave persistente ni en los efectos secundarios maternos y no se registraron muertes maternas en ninguna de las mujeres estudiadas. Por ello, este estudio sugiere que ambos fármacos son seguros y efectivos en este contexto (17).

Farmacocinética del labetalol materno durante la lactancia

La excreción de betabloqueantes en la leche materna está determinada en gran medida por su unión a proteínas: Los que tienen baja unión se excretan más ampliamente en la leche materna. La acumulación de fármacos en el lactante está relacionada con la fracción excretada en la orina. Dado que presenta un 50% de unión a proteínas, un 5% de excreción renal, y una vida media moderada, el labetalol presenta un riesgo moderadamente bajo de acumulación en los lactantes.

Niveles maternos: En un estudio se comprobó que los niveles aleatorios de labetalol en leche de 15 mujeres en el tercer día posparto promediaron 27,5 mcg/L luego del uso de dosis maternas entre 330 y 400 mg diarios. Una de las mujeres que tomó 400 mg de labetalol al día durante 5 semanas no tuvo ningún fármaco detectable en la leche materna. En otras nueve mujeres que tomaron de 600 a 800 mg al día, el nivel promedio aleatorio de leche fue de 41 mcg/L. Finalmente, en un caso donde la paciente utilizó 1200 mg al día, se encontró un nivel de labetalol en leche materna de 600 mcg/L (18, 19).

Tabla 3
Efectos del labetalol en el feto.

Retraso de crecimiento intrauterino
Nacimiento pretérmino
Bradicardia - hipotensión, otras complicaciones cardiovasculares
Hipoglucemia
Bajo riesgo de malformaciones

Tabla 4
Efectos del labetalol en leche materna

Efectos en la madre	Fenómeno de Raynaud del pezón, transitorio
Efectos en el neonato	Muy bajas concentraciones en leche. Puede observarse bradicardia, hipotensión, hipoglucemia.

Niveles en neonatos: Se estima que la dosis promedio que reciben los lactantes amamantados es entre 0,004 % y 0,07 % de la dosis materna. En algunos reportes de casos se hallaron niveles entre 0 y 21 mcg/L (20-22).

Discusión

Como se ha observado, actualmente se acepta el uso de labetalol en diferentes condiciones CV de gineco-obstetricia. Sin embargo, la evidencia para su uso proviene de pequeños ensayos clínicos aleatorizados con críticas metodológicas publicados hasta el año 1990 aproximadamente, y de análisis retrospectivos de grandes bases de datos más recientes, pero que no dejan de presentar sesgos de selección por su

evaluación retrospectiva incluso a pesar de realizar ajustes a múltiples variables. Por ello, es imperioso continuar la investigación y desarrollo de fármacos cardiovasculares en estas condiciones, así como el desarrollo de estudios pragmáticos con los fármacos ya existentes.

Conclusiones

Hemos revisado la información publicada a la fecha, y pudimos comprobar que el labetalol es una herramienta esencial para el manejo de las complicaciones CV durante el embarazo y puerperio. Los especialistas de ginecología y obstetricia deberían actualizarse periódicamente en los aspectos farmacológicos y terapéuticos del labetalol.

Referencias bibliográficas

- 1. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(4):457-476. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.075.
- 2. Kaplan's Essentials of Cardiac Anesthesia, 2nd edition 2018 978-0-323-49798-5 <https://doi.org/10.1016/C2012-0-06151-0>.
- 3. El-Borm, H.T., Atallah, M.N. Protective effects of Zingiber officinale extract on myocardium and placenta against labetalol-induced histopathological, immune-histochemical, and ultrastructural alterations in pregnant rats. *JoBAZ* 82, 38 (2021). <https://doi.org/10.1186/s41936-021-00238-7>.
- 4. Thulesius O, Lunell NO, Ibrahim M, Moberger B, Angilivilayil C. The effect of labetalol on contractility of human myometrial preparations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1987;66(3):237-240. doi:10.3109/00016348709020754.
- 5. Rogers R.C., Sibai B.M. and Whybrew W.D.: "Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension". *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 362.
- 6. Amro F.H., Moussa H.N., Ashimi O.A. and Sibai B.M.: "Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium". *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1635.
- 7. Fischer J.H., Sarto G.E., Hardman J. et al.: "Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy". *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 373.
- 8. Khatri R, Fallon JK, Sykes C, et al. Pregnancy-Related Hormones Increase UGT1A1-Mediated Labetalol Metabolism in Human Hepatocytes. *Front Pharmacol*. 2021;12:655320. Published 2021 Apr 15. doi:10.3389/fphar.2021.655320.
- 9. American College of Obstetricians and Gynecologists and Task Force on Hypertension in Pregnancy : "Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy". *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122.
- 10. Lardoux H, Gerard J, Blazquez G, Chouty F, Flouvat B. Hypertension in pregnancy: evaluation of two beta blockers atenolol and labetalol. *Eur Heart J*. 1983;4 Suppl G:35-40. doi:10.1093/eurheartj/4.suppl_g.35.
- 11. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et al. β -Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001185. Published 2012 Jul 19. doi:10.1136/bmjopen-2012-001185.
- 12. Lee MS, Chen W, Zhang Z, et al. Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in Pregnant Women-A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(4):e003182. Published 2016 Apr 13. doi:10.1161/JAHA.115.003182.
- 13. Barbieri C, Larovere MT, Mariotti G, et al. Prolactin stimulation by intravenous labetalol is mediated inside the central nervous system. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1982;16:615-9.
- 14. McGuinness N, Cording V. Raynaud's phenomenon of the nipple associated with labetalol use. *J Hum Lact*. 2013;29:17-9.
- 15. Avila-Vega J, Urrea-Mendoza E, Lee C. Raynaud's phenomenon of the nipple as a side-effect of labetalol: Case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2019;23:e00135.
- 16. Sharma KJ, Greene N, Kilpatrick SJ. Oral labetalol compared to oral nifedipine for postpartum hypertension: A randomized controlled trial. *Hypertens Pregnancy*. 2017;36(1):44-47. doi:10.1080/10641955.2016.1231317.
- 17. Vigil-De Gracia P, Ruiz E, López JC, de Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, Pinzón J. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol: a randomized clinical trial. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(2):163-171. doi:10.1080/10641950701204430.
- 18. Riant P, Urien S, Albengres E, et al. High plasma protein binding as a parameter in the selection of betablockers for lactating women. *Biochem Pharmacol*. 1986;35:4579-81.
- 19. Michael CA. Use of labetalol in the treatment of severe hypertension during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;8 Suppl 2:211S-5S.
- 20. Leitz F, Bariletto S, Gural R, et al. Secretion of labetalol in breast milk of lactating women. *Fed Proc*. 1983;42:378. Abstract.
- 21. Lunell NO, Kulas J, Rane A. Transfer of labetalol into amniotic fluid and breast milk in lactating women. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28:597-9.
- 22. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk: Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1988;14:217-40.

El secreto de continuar
tan femenina y natural....

ColpoEstriol[®] *estriol*

Dos efectivas alternativas
para un tratamiento completo



Presentaciones

Colpoestriol x 10 óvulos / Colpoestriol Crema x 15 g

La alternativa
estrogénica natural



En Hemorragia Post Parto

por Atonía Uterina,
el Tiempo
es Clave

 **Laetis**[®]
Carbetocina 100 µg

La respuesta inmediata

- **Indicada para la Prevención de la Hemorragia Post Parto en Mujeres con Preeclampsia Severa** ⁽⁴⁾
- **Alto Perfil de Eficacia** ⁽¹⁾
- **De Elección en Cesáreas** ⁽³⁾
- **Reduce el Uso de Uterotónicos Adicionales** ⁽¹⁾
- **Dosis Única por vía IV** ⁽²⁾



Envase x 5 ampollas de 1ml

1- Taiwan J Obstet Gynecol. 2018 Jun;57 (3):332-339 doi: 10.1016/j.tjog.2018.04.002. 2- Información para prescribir. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado 58.675. 3- Cost-effectiveness of Carbetocin versus Oxytocin for Prevention 250 of Postpartum Gil-Rojas et al. Rev Bras Ginecol Obstet 2018;40:242-250. 4- Carbetocin Versus Oxytocin for Prevention of Postpartum Hemorrhage in Patients With Severe Preeclampsia. Osvaldo A. Reyes, MD, Geneva M. Gonzalez, MD J. Obstet Gynaecol Can 2011;33(11):1099-1104.

