

## ❖ CASO CLÍNICO

## Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso

### Intrauterine growth restriction probably associated with the use of metoprolol: a case report

De las Salas R<sup>1</sup>, Manjarrés-Carreño M<sup>2</sup>, Vásquez-Soto C<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Profesor asistente, Departamento de enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

<sup>2</sup>Grupo de investigación Enfermería, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

**Conflicto de Intereses/Competing Interest:** Ninguno que declarar

*Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del representante legal del paciente para la publicación de este informe de caso.*

#### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente vinculada al programa de atención prenatal de una entidad promotora de salud (EPS). Se trata de una femenina de 30 años de edad, con embarazo de 20.5 semanas por fecha de última menstruación, con extrasístoles ventriculares aisladas sin fenómenos repetitivos y taquicardia sinusal inapropiada. A los 31 días de iniciado el tratamiento con metoprolol 25mg cada 12 horas vía oral, el feto presentó disminución progresiva del crecimiento. La restricción del crecimiento intrauterino fue el principal hallazgo durante los sesenta y tres días de uso de metoprolol. Se realizó una evaluación por la sospecha de evento adverso, utilizando el algoritmo de Naranjo y se determinó que los efectos de metoprolol en el crecimiento intrauterino fetal eran plausibles (categoría probable). Se realiza la intervención para la

**Fecha de recepción** 05/11/2019 **Fecha de aceptación** 20/01/2020

**Correspondencia:** Roxana De las Salas

**Correo electrónico:** rdelassalas@uninorte.edu.co



**Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso**

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

**CASO CLÍNICO**

suspensión del metoprolol y se observa ganancia de peso progresiva. Se logró un feto con adecuado peso al nacer.

**Palabras clave:** *retardo del crecimiento fetal; antagonistas adrenérgicos beta; metoprolol; embarazada.*

**ABSTRACT**

This is the case of a patient who was attended by a health care entity. She was a 30-year-old patient and 20.5 weeks pregnant according to the first day of the last menstrual period. She was diagnosed by a cardiologist with isolated ventricular extrasystoles without repetitive phenomena and inappropriate sinus tachycardia. After 31 days being treated with oral metoprolol 25mg bid, the fetus showed a progressive decline of growth rate. The intrauterine growth restriction was the main clinical finding during the sixty-three days of metoprolol consumption. Naranjo algorithm was used to evaluate the causality of the adverse event. It was determined that the effects of metoprolol on fetal intrauterine growth were plausible (probable). Metoprolol was ceased. Then a progressive borned of weight was observed. A fetus with adequate birth weight was achieved.

**Key words:** *fetal growth retardation; adrenergic beta-antagonists; metoprolol; pregnant woman.*

**PRESENTACIÓN DEL CASO**

Paciente vinculada al programa de atención prenatal de una entidad promotora de salud (EPS). Este caso se trata de una primigestante de 30 años de edad, sedentaria, obesidad grado 1, sin otros antecedentes. Presentó amenaza de aborto a las 6

**Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso**

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vásquez-Soto C.

**CASO CLÍNICO**

semanas, por lo que se ordenó progesterona 200mcg/día vía oral, lográndose control del cuadro. Sin consumo de alcohol ni tabaco, domiciliada en la ciudad de Bogotá, a más de 2500 metros sobre el nivel del mar. Con exámenes prenatales normales y consumo de multivitamínicos prenatales desde el inicio del embarazo.

Antecedente de infección de vías urinarias en el primer y segundo trimestre del embarazo, tratadas con nitrofurantoína 100mg vía oral, cada ocho horas por siete días y cefalexina 500mg vía oral, cada ocho horas por siete días, respectivamente. En la semana 14 por fecha de última menstruación (FUM), se encontró glicemia basal 78mg/dL, curva oral de glucosa a la hora de 120mg/dL y a las dos horas de 134mg/dL.

Desde el segundo trimestre del embarazo fue manejada por ginecología de alto riesgo por antecedente de obesidad grado 1, peso= 85Kg, estatura= 1.65m, índice de masa corporal (IMC)= 31.22Kg/m<sup>2</sup>.

A las 20.5 semanas de edad gestacional por ecografía, la paciente acudió a revisión por cardiología por presentar ortopnea y palpitaciones tanto en reposo como al esfuerzo físico. Con frecuencia cardíaca en ese momento de 88lpm, TA=110/80mmHg, Fr=16rpm, peso=89Kg, perfil tiroideo normal con TSH=2.12 unidad. Sin antecedentes previos de patología cardiovascular según ecocardiograma y electrocardiograma anterior, los cuales mostraron corazón estructural y funcionalmente normal. Sin embargo, un holter realizado diecisiete días antes de la visita al cardiólogo mostró frecuencia cardíaca (FC) promedio= 85lpm (Fc min= 61lpm, Fc máx= 138lpm), extrasístoles ventriculares aisladas sin fenómenos repetitivos, sin extrasístoles supraventriculares, ni pausa mayor o igual a 2.5seg, con análisis de ST y QT normales. Por considerar taquicardia sinusal inapropiada, cardiología ordenó metoprolol 25mg vía oral, cada doce horas y nuevo ecocardiograma. Con la prescripción se logró un control rápido de la taquicardia. El reporte de ecocardiograma mostró normalidad. Una ecografía de un mes de anterioridad al inicio del tratamiento con metoprolol

**Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso**

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

**CASO CLÍNICO**

indicó crecimiento fetal en percentil 84, por encima del percentil 98 para la edad gestacional por FUM y ecografía.

A las 22 semanas por ecografía y 22.3 por FUM, tuvo posible riesgo de pre-eclampsia y amenaza de parto pretérmino. Debido al posible riesgo de pre-eclampsia, a las 24.1 semanas por FUM, ginecología ordenó ácido acetilsalicílico 100mg/día y calcio 1200mg/día vía oral. Hubo sospecha de diabetes gestacional (DG) por feto grande, por lo que se ordenó glicemia basal, encontrándose en 75mg/dL, carga de 75g de glucosa. Asimismo, se obtuvo glicemia a la hora de 140mg/dL, a las dos horas de 123mg/dL, TSH de 1.483 mUI/mL (0.35 a 4.940) y tiroxina libre de 0.98 ng/dL (0.71 a 1.48). Ginecología descartó sospecha de DG.

A los 31 días de iniciado el tratamiento con metoprolol, con 25.1 semanas por FUM, el reporte ecográfico mostró 24 semanas de edad gestacional por biometría con disminución de la tasa de crecimiento fetal y peso estimado de 649 gramos en percentil 3 para la edad gestacional. Conjuntamente, la evaluación doppler de circulación fetoplacentaria para evaluar bienestar fetal mostró un perfil hemodinámico fetal normal. Se inició manejo con nutrición para revisión de la dieta, indicándose una mayor ingesta proteica.

Al mes y medio de continuado el tratamiento con metoprolol y 27 semanas por FUM, se realizó otra ecografía que mostró embarazo de 25.3 semanas por biometría y disminución de la tasa de crecimiento fetal, con peso estimado de 836 gramos en percentil 5 para la edad gestacional. La evaluación doppler de circulación fetoplacentaria y evaluación doppler de arterias uterinas fue normal, mostrando este último un resultado negativo para patologías dependientes de la placenta. La gestante continuó con mayor ingesta proteica.

A los sesenta y tres días de iniciado el tratamiento, la ecografía reportó 29.5 semanas por biometría, peso fetal estimado de 1405 gramos en percentil 5 para la edad

**Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso**

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

**CASO CLÍNICO**

gestacional, correspondiente a un feto pequeño para la edad gestacional. Se evidenció perfil biofísico de 8/10 y doppler fetoplacentario normal. La cervicometría mostró cérvix corto, por lo que se indicó reposo, incapacidad médica y tratamiento con progesterona 200mcg/día vía vaginal. Considerando los resultados obtenidos en el crecimiento fetal, nuevamente fue valorada por cardiología y se decidió suspender betabloqueador. Se reportó TA=100/80mmHg, Fc=115, Fr=19 y peso 82.9Kg. Paralelamente, se obtuvo resultado de proteinuria 24h, con volumen urinario de 1800ml/24h, proteína de orina 15mg/dL, proteína en orina 24h 270mg/24h, mostrando hallazgos de proteinuria.

A los quince días de suspendido el tratamiento, con 32.5 semanas por FUM, se reportó embarazo de 31.5 semanas por biometría y curvas de crecimiento fetal concordante. Peso fetal estimado de 1866 gramos en percentil 18, perfil biofísico 8/10 y doppler fetoplacentario normales.

A los treinta días de suspendido el metoprolol, con 34.2 semanas de edad gestacional por biometría, semejante con edad gestacional por FUM, el peso fetal fue de 2189 gramos en percentil 13, curvas de crecimiento fetal concordante, perfil biofísico 8/10, doppler fetoplacentario y evaluación doppler de arterias uterinas normales.

**EVALUACIÓN**

Se realizó un análisis de causalidad del evento restricción de crecimiento intrauterino asociado al uso de metoprolol. En la tabla 1, se muestra la evaluación del caso con el algoritmo de Naranjo<sup>1</sup>, con el cual se encontró un puntaje de 7. Lo anterior indica una probable asociación de la manifestación adversa con el uso de metoprolol.

Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

CASO CLÍNICO

	SI	NO	NS	PUNTOS
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0	1
2. ¿Se produjo la RA después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0	2
3. ¿Mejóro la RA tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0	1
4. ¿Reapareció la RA tras readministración del fármaco?	+2	-1	0	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0	2
6. ¿Reapareció la RA tras administrar placebo?	-1	+1	0	0
7. ¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0	1
<b>Puntuación TOTAL</b>				<b>7</b>
<b>Puntuación: 7</b>				
Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La reacción adversa a medicamentos es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.				
RA: reacción adversa. NS: no sabe				

**Tabla 1: Análisis con el Algoritmo de Naranjo**

La mayoría de los antiarrítmicos durante el embarazo, son categoría de riesgo C, incluidos los betabloqueadores<sup>2</sup>. La *Food and Drug Administration* define los fármacos en esta categoría como aquellos en los cuales los “estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos en el feto. No existen estudios clínicos aleatorizados en mujeres embarazadas. Su utilización debe realizarse valorando la relación riesgo/ beneficio”<sup>3</sup>. La definición de FDA es más técnica que la sugerida por el Advisory Committee on Medicines (ACM), quien incluye en esta categoría a “fármacos que debido a su efecto farmacológico han causado o son sospechosos de causar efectos dañinos en el feto humano o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles”<sup>4</sup>.



Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso

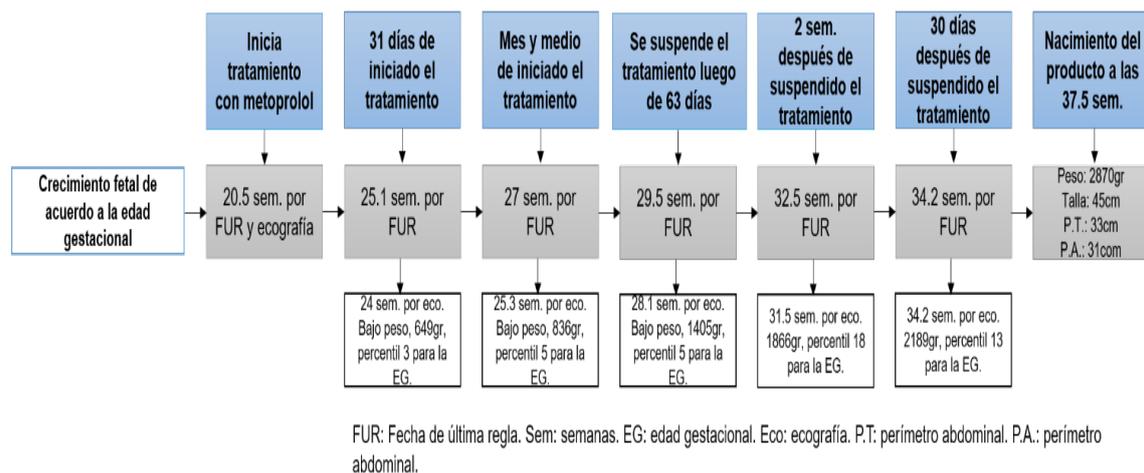
De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

CASO CLÍNICO

Se consensó con el cardiólogo para suspender el metoprolol y evaluar la ganancia de peso. Lo anterior, debido a la fuerte sospecha de que la pérdida de peso se relacionara con el inicio de esta terapia, de acuerdo con el análisis de causalidad.

RESULTADOS

Gracias a la deprescripción definitiva del metoprolol, se logró la ganancia del peso fetal de forma progresiva hasta el final del embarazo. Se obtuvo un producto sano y acorde a la edad gestacional. El peso al nacer fue de 2870gr, talla 45cm, perímetro cefálico 33.5cm, torácico 33cm, perímetro abdominal 31cm. THS (hormona estimulante de la tiroides) neonatal 7.88mUI/mL y hemoclasificación RH A positivo. La figura 1 muestra una línea de tiempo de los cambios en el crecimiento fetal que se dieron durante y después del tratamiento con metoprolol.



Fuente: elaboración propia

Figura 1: Línea de tiempo de los cambios en el peso de acuerdo a la edad gestacional por ecografía y FUR.



**Restricción de crecimiento intrauterino probablemente asociado al uso de metoprolol: reporte de caso**

De las Salas R, Manjarrés-Carreño M, Vázquez-Soto C.

**CASO CLÍNICO****CONCLUSIÓN**

La evidencia sobre el uso de antiarrítmicos en el embarazo es limitada en relación a la seguridad de uso. La evaluación de los posibles riesgos asociados al uso de antiarrítmicos tipo betabloqueador, puede relacionarse con la restricción del crecimiento intrauterino.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Naranjo CD, Busto V, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30:239-45
2. Adamson DL, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Postgraduate Medical Journal.* 2008;84(988):66. doi: 10.1136/hrt.2006.098822.
3. Food and Drug Administration. Metoprolol. [Internet]. Washington D.C. (USA): FDA Approved Drug Products; 2019. [Fecha de consulta: enero 25 de 2020]. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
4. Therapeutic Goods Administration. Metoprolol. Prescribing medicines in pregnancy database. [Internet]. Australia: Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration; 2019. [Fecha de consulta: enero 25 de 2020]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>.