

Insuficiencia renal en el recién nacido por administración de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina en el embarazo

C. Ortolá, M. J. Sanahuja, F. Martínez, I. Zamora y J. Simón
Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil «La Fe», Valencia.

RESUMEN

La utilización de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina en el embarazo produce efectos hemodinámicos adversos a nivel de la circulación uteroplacentaria y del capilar glomerular fetal, con hipotensión y disminución del filtrado que conduce a anuria e insuficiencia renal en el recién nacido.

El pronóstico a largo plazo en el neonato dependerá del daño renal establecido intraútero y de la instauración precoz de diálisis que permita la eliminación del fármaco de la circulación.

Palabras clave: **Insuficiencia renal aguda. Recien nacido. Inhibidor enzima convertidor de angiotensina. Embarazo.**

NEONATAL ACUTE RENAL FAILURE AFTER ADMINISTRATION OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS DURING PREGNANCY

SUMMARY

Inhibitors of the angiotensin-converting enzyme administered to the hypertensive pregnant woman can produce adverse hemodynamic effects on the uteroplacental and fetal glomerular capillary circulations causing hypotension and a decrease in the glomerular filtration rate, thus leading to anuria and neonatal renal failure.

The prognosis of the newborn in the long run will depend on the extent of renal damage in utero and on the early initiation of dialytic therapy to remove the drug from the circulation.

Key words: **Acute renal failure. Newborn. Converting enzyme inhibitors. Pregnancy.**

Recibido: 27-X-1995.
En versión definitiva: 8-I-96.
Aceptado: 8-I-1996.

Correspondencia: Dr. José Simón.
Servicio de Nefrología Pediátrica.
Hospital La Fe Infantil.
Valencia.

Introducción

El uso de los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) durante el embarazo ha sido relacionado con un aumento de la morbi-mortalidad fetal y neonatal en la mayoría de estudios realizados en animales¹ y en madres gestantes tratadas con estos fármacos^{2,3}.

Los efectos hemodinámicos mediados por el bloqueo de la síntesis de la angiotensina II desencadenan una disminución del flujo útero-placentario^{3,4} y un descenso de la presión hidrostática en el capilar glomerular del riñón fetal, con el consiguiente descenso del filtrado que lleva a la anuria e insuficiencia renal⁵.

Esta insuficiencia renal, secundaria a las alteraciones hemodinámicas producidas por los IECA, puede ser reversible, dependiendo del período gestacional en que se utilicen, del tiempo de duración del tratamiento y de la vida media del fármaco. Por todo ello es necesaria la eliminación de los IECA de la circulación fetal lo más precozmente posible, siendo la diálisis peritoneal en el recién nacido el método recomendado^{6,7}.

Presentamos el caso clínico de un recién nacido cuya madre fue tratada los dos últimos meses de gestación con lisinopril. Al nacimiento presentó hipotensión, anuria y aumento progresivo de la creatinina sérica, precisando diálisis peritoneal.

Caso clínico

Mujer de 34 años, primigesta, con HTA secundaria a insuficiencia renal crónica por glomerulonefritis, no biopsiada, diagnosticada 4 años antes. En los dos últimos meses de gestación recibe tratamiento hipotensor con lisinopril, a dosis de 20 mg/días alternos.

En la semana 39 de gestación se detecta oligoamnios severo en ecografía de control, induciéndose el parto. Nace un varón de 2.600 g. de peso, con test de Apgar 113/6, precisando reanimación con aspiración, oxígeno a presión positiva y corrección química. La exploración física al nacer es normal, con desarrollo somático adecuado a su edad gestacional (peso: P₁₀₋₂₅; talla: P₂₅₋₅₀) salvo microcefalia (PC: 33 cm, P₋₂). Desde el nacimiento presenta hipotensión arterial que precisa tratamiento con dopamina i.v. durante las primeras 48 h. Se evidencia anuria que no responde al tratamiento con furosemida, edemas generalizados, aumento progresivo de la creatinina e hipercaliemia.

En revisión retrospectiva de la historia obstétrica se constata la administración a la madre de lisinopril, relacionándose con este fármaco la etiología del fra-

caso renal en el recién nacido. Se determinaron niveles de ECA en sangre por RIA: 4,5 U/l. (VN=20-60 U/l.). El estudio Eco-Doppler renal muestra morfología y vascularización normal, evidenciándose, sin embargo, en el renograma isotópico anulación funcional bilateral. Se inicia diálisis peritoneal como método de depuración del fármaco y como tratamiento de la insuficiencia renal, que se mantiene hasta el mes y medio de vida.

El paciente fue dado de alta con tratamiento medicamentoso sustitutivo a los dos meses de edad, presentando buen estado general, normotensión y curva pondoestatural en ascenso. Mantenía diuresis normal, con niveles estabilizados de creatinina sérica de 1,7 mg/dl, y aclaramiento de creatinina de 11 ml min/1,73 m² (valor normal para su edad, 67,5 ± 6,5 ml min/1,73 m²).

En la actualidad, a los 3 años de edad, presenta un desarrollo físico y psicomotor adecuado, salvo discreta microcefalia (percentil < 3). Mantiene insuficiencia renal con creatinina sérica de 2.1 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 20 ml min/1.73 m², siguiendo tratamiento medicamentoso sustitutivo.

Discusión

Los IECA constituyen uno de los pilares básicos en el tratamiento de la HTA esencial y de origen renovascular⁶; sin embargo, no se recomienda su uso durante el embarazo. Numerosas experiencias en animales y en humanos publicadas en la última década refieren un alto grado de morbi-mortalidad en los fetos y recién nacidos de madres tratadas con estos fármacos durante la gestación^{1,2,6,8}. Se han descrito diversas complicaciones, tales como oligoamnios, retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, malformaciones óseas craneales (microcefalia), persistencia del ductus arterioso, distrés respiratorio e incluso muerte neonatal; sin embargo, los efectos directos de los IECA en el feto o recién nacido son difíciles de determinar, ya que estos fármacos son generalmente usados en embarazos de alto riesgo, siendo la HTA durante la gestación un factor que por sí mismo puede producir muchas de estas complicaciones. No obstante, la anuria prolongada con insuficiencia renal e hipotensión no se han asociado a la hipertensión materna y sí a la exposición a los IECA principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo^{2,7,8}. Nuestro paciente presentaba microcefalia, descrita en la fetopatía secundaria a IECA en relación con la hipoperfusión mantenida en los huesos planos craneales y al oligoamnios.

La acción yatrógena de los IECA se debe a los cambios hemodinámicos que por medio de la inhibi-

ción de la síntesis de angiotensina se producen en el flujo útero-placentario y en el propio riñón fetal. La inhibición del sistema renina-angiotensina produce una disminución del flujo útero-placentario secundaria a: 1) caída de la presión arterial sistémica debida a una importante vasodilatación, y 2) disminución de la síntesis de prostaglandinas a nivel uterino que da lugar a una vasoconstricción local.

Por otra parte, la perfusión renal, ya de por sí fisiológicamente baja en el feto y en el recién nacido, es mantenida por la actividad del sistema renina-angiotensina; la angiotensina II, a través de su acción vasoconstrictora preferente sobre la arteriola eferente del glomérulo, mantiene la perfusión renal y aumenta la fracción de filtración. Los IECA atraviesan la placenta e inhiben este sistema de autorregulación en el feto; vasodilatan la arteriola eferente y provocan un descenso de la presión hidrostática glomerular con la consiguiente disminución del filtrado, anuria e insuficiencia renal^{3,5}.

Recientemente la FDA contraindica el uso de estos fármacos durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, aconsejando evitarlos durante toda la gestación, ya que tampoco está garantizada su seguridad durante el primer trimestre^{2,7}. Sólo en aquellos casos de HTA severa y refractaria a otros tratamientos se podrían utilizar los IECA, teniendo siempre en cuenta el riesgo que supone para el feto.

La mayoría de casos publicados hacen referencia principalmente al captopril y al enalapril, siendo el lisinopril un IECA nuevo, de prolongada vida media, del que se han descrito pocos casos^{2,6,7}.

Debido a que la insuficiencia renal producida por estos fármacos es secundaria a una alteración hemodinámica, por lo tanto reversible, el daño renal establecido dependerá del tiempo de permanencia del

fármaco en la circulación fetal. Probablemente la hemodiálisis sea el mecanismo más efectivo para eliminar los IECA de la circulación; sin embargo, las limitaciones técnicas, los cambios bruscos del flujo, así como la necesidad de heparinización en recién nacidos, casi siempre prematuros y con alto riesgo de hemorragia intra-periventricular, hacen de la diálisis peritoneal el método de elección⁶. El pronóstico a largo plazo en estos pacientes dependerá, por tanto, del daño renal establecido intraútero y de la precocidad de su adecuado tratamiento desde el mismo momento del nacimiento.

Bibliografía

1. Valdés G, Marinovic D, Falcón C, Chuaqui R y Duarte I: Placental alterations, intrauterine growth retardation and teratogenicity associated with Enalapril use in pregnant rats. *Biol Neonate* 61:124-130, 1992.
2. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A y Elkayam U: Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 96:451-456, 1994.
3. Toto RD: Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Miner Electrolyte Metab* 20:193-200, 1994.
4. Woods L: Role of angiotensin II and prostaglandins in the regulation of uteroplacental blood flow. *Am J Physiol* 33:R585-R590, 1993.
5. Guignard JP, Gouyon JB y Jahn EG: Vasoactive factors in the immature kidney. *Pediatr Nephrol* 5:443-446, 1991.
6. Bhatt-Mehta V y Deluga KS: Fetal exposure to Lisinopril: neonatal manifestations and management. *Pharmacotherapy* 13 (5):515-518, 1993.
7. Sedman AB, Kershaw DB y Bunchman TE: Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Pediatr Nephrol* 9:382-385, 1995.
8. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Milstien JB, Dreis M y Creamer J: Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 74:371-374, 1989.