

Injuria renal fetal y neonatal: una complicación de la terapia antihipertensiva materna. Reporte de caso

Fetal and neonatal renal injury: a complication of maternal hypertensive therapy: case presentation

Ghia Coronado Christian ^{1*}, Rodríguez Salazar Verónica ¹, Iza Paredes Gladys ², Pinto León Jaime ³

¹ Posgrado de Neonatología, Universidad San Francisco de Quito

² Nefróloga Pediatra

³ Cirujano Cardiorráquico, Hospital Metropolitano

PALABRAS CLAVE

Oligohidramnios;
insuficiencia
renal;
Olmesartan

RESUMEN

Los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) son drogas usadas comúnmente en el manejo de hipertensión arterial, sin embargo, su uso en el embarazo está asociado con toxicidad fetal.^{1, 2} La acción de la angiotensina II requiere su unión a dos receptores; AT1, involucrado en el control de la tensión arterial y AT2, probablemente encargado del crecimiento fetal. La angiotensina II es esencial en la hemodinamia sistémica y la filtración glomerular fetal y neonatal. La disminución de la perfusión placentaria por efecto hipotensor en el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona materno puede determinar hipotensión fetal sistémica, disminución de la filtración glomerular, oligoamnios e insuficiencia renal, anomalías tubulares, hipoplasia craneal y alto riesgo de muerte perinatal. Reportamos el caso de prematuro de 30 semanas con oligohidramnios severo y exposición materna a olmesartan. Al nacimiento presentó dificultad respiratoria; imposibilidad de mantener una adecuada tensión arterial a pesar de los esfuerzos para conseguir mejorar su tono vascular; anuria sin respuesta a diuréticos; alteraciones craneales; alteraciones metabólicas severas con consecuencias fatales. El tratamiento de hipertensión materna con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y los antagonistas de los receptores de angiotensina II está asociada con toxicidad fetal por lo que su uso debe ser evitado durante el embarazo.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aleghi01@yahoo.com (Ghia Coronado Christian) / Teléfono: +593 984201804

Universidad San Francisco de Quito

Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (2); 43 - 46

KEY WORDS

Oligohidramnios;
Renal failure;
Olmesartan

ABSTRACT

Angiotensin II converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARBs) are drugs for general use in the management of arterial hypertension, however their use in gestational hypertension is related to the Fetal toxicity.^{1,2} The action of angiotensin II requires its binding to two receptors; AT1, involved in the control of blood pressure and AT2, probably responsible for fetal growth.² Angiotensin II is essential in systemic hemodynamics and fetal and neonatal glomerular filtration. The decrease in placental perfusion due to hypotensive effect in the blockade of the maternal rennin angiotensin aldosterone system can determine systemic fetal hypotension, decreased glomerular filtration, oligohydramnios and renal insufficiency, tubular abnormalities, cranial hypoplasia and high risk of perinatal death.² We report the case of prematurity of 30 weeks with a history of severe oligohydramnios and maternal exposure to olmesartan. At birth the patient presented in particular respiratory distress; inability to maintain adequate blood pressure despite efforts to improve your vascular tone; anuria without response to diuretics; cranial alterations; metabolic alterations with fatal consequences. The treatment of maternal hypertension with inhibitors of the angiotensin II convective enzyme and angiotensin II receptor antagonists is associated with fetal toxicity and should therefore be avoided during pregnancy.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECAs) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (AT1) son potentes antihipertensivos con efectos renoprotectores y reconocidos por su actividad cardioprotectora. Su mecanismo de acción se basa en la interrupción en la producción o bloqueo de la angiotensina II, siendo este el producto final de sistema renina angiotensina aldosterona que produce vasoconstricción, retención de líquidos y sodio.¹ Los efectos clínicos de estos antihipertensivos incluye: reducción de presión capilar glomerular, reducción de la presión sistólica y reducción de la proteinuria. Los efectos adversos han sido estudiados tanto en animales como en humanos y se resumen en tres categorías (a) relacionados al fármaco (b) relacionados con la estructura química y (c) efectos relacionados a la hipoperfusión fetal entre los que incluye insuficiencia renal, displasia tubular, anuria fetal con oligohidramnios, hipocalvaria, hipoplasia pulmonar y muerte intrauterina.^{1,2}

Los Inhibidores IECAs y ARA II son drogas usadas comúnmente en el manejo de hipertensión arterial del adulto, sin embargo, el tratamiento de la hipertensión arterial gestacional con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II) se ha incrementado a pesar de la toxicidad neonatal descrita.^{1,3,4}

Presentamos el caso de mujer con hipertensión arterial crónica que recibió tratamiento con olmesartan 20

desde el primer trimestre de embarazo con graves efectos adversos en el feto y neonato.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años, gestas 3, cesáreas 2, con antecedentes de pre-eclampsia en dos embarazos previos e hipertensión arterial crónica tratada con olmesartan 20 mg al día.

Recibió su tratamiento sin suspenderlo desde el inicio del embarazo. Tuvo consulta con cardiología quien recomendó metildopa de la que se reconoció no haberla modificado.

No se habrían reportado alteraciones ecográficas previas, pero a la semana 30 de gestación fue derivada a la Unidad Materno Fetal por presentar oligoamnios severo. Se confirmó el diagnóstico y además se encontró restricción de crecimiento intrauterino especificando la presencia de los dos riñones y sin fugas de líquido amniótico.

La tensión arterial se mantuvo entre 150/90 optando por tratarla con nifedipina. Se recomendó maduración pulmonar fetal y neuroprotección. A las 30 semanas aparecen datos de alteración diastólica de los flujos en el Doppler de las arterias umbilicales, imagen intraplacentaria que se interpretó como hemorragia; signos de sufrimiento fetal que llevaron al término del embarazo por cesárea de emergencia.

Se obtuvo un neonato prematuro de sexo femenino, con peso 1470 gramos, (adecuado para la edad gestacional), APGAR 5-7-7. A los pocos minutos

se evidenció importantes signos de dificultad respiratoria con requerimientos de asistencia ventilatoria invasiva asociada a tratamiento con surfactante externo y que terminó con neumotórax como complicación. Otras manifestaciones asociadas a inestabilidad hemodinámica, hipotermia y anuria. A la exploración física presentó, además, asimetría craneal con fontanela posterior abierta de 4 cm, diástasis de suturas y piel redundante en región occipital.

No logra mejoría hemodinámica con volumen o vasoactivos, siendo imposible conseguir diuresis, con el uso de diuréticos inclusive.

A las 28 horas de vida reportó creatininemia de 2.16 mg/dl; hiponatremia (123mEq/l); hiperpotasemia (7.8 mEq/l); pH 7.11, PCO₂ 42, PO₂ 53, HCO₃ 13.3, BE -16.20, Lactato 3.9.

Ecocardiograma normal y eco renal reportó riñones de morfología normal, vejiga replegada, sin orina. No se realizó Doppler renal.

Se inició manejo por injuria renal aguda mediante medidas antihiperkalémicas, restricción hídrica; finalmente, diálisis peritoneal.

A las 48 horas de vida el paciente falleció en insuficiencia renal aguda con anuria, hemorragia pulmonar y gastrointestinal masiva.

DISCUSIÓN

Al inicio del embarazo la progesterona ejerce un efecto de reducción del tono vascular y vasodilatación estimulando el sistema renina angiotensina aldosterona (SRA). La renina del aparato yuxtaglomerular actúa sobre el Angiotensinógeno intrarrenal, generando Angiotensina I y II lo que provoca vasoconstricción arterial y reabsorción de sodio en túbulo renal.

Aparte del materno, existe un SRA en la unidad fetoplacentaria que regularían la modelación de las arterias espirales y el flujo del espacio intervelloso mediada por la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras por el angiotensinógeno.

La acción del A II requiere su unión a dos receptores; AT₁, involucrado en el control de la tensión arterial y AT₂, probablemente encargado del crecimiento fetal.²

El SRA es muy activo durante la organogénesis fetal y cumple un rol importante en el desarrollo renal.¹ Los receptores tipo 1 localizados en los glomérulos, túbulos y vasculatura contribuyen al crecimiento renal de las nefronas durante el segundo y tercer trimestre; y, el tipo 2 importantes en la etapa inicial del desarrollo renal en áreas de diferenciación mesenquimática, inhibiendo su crecimiento.

La nefrogénesis finaliza las 34 a 36 semanas de

gestación, resultando en promedio un millón de unidades funcionales. A las 20 semanas se producen 5 ml/h de orina que forma el 90% de líquido amniótico, alcanzando 50 ml/h a las 40 semanas.^{2,5} Entre los nefrotóxicos destacan los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril) y antagonistas de receptores de angiotensina II (losartan, valsartan, casdesartan, olmesartan) usados para el tratamiento de la hipertensión arterial materna. Se han reportado casos de anomalías fetales y muertes fetales por exposición a IECAS durante el embarazo. En el año 1992, Food and Drug Administration (FDA) advirtió a los gineco-obstetras sobre el uso de estas drogas durante el embarazo.^{1,3}

El A II es esencial en la hemodinamia sistémica y la filtración glomerular fetal y neonatal. La disminución de la perfusión placentaria por efecto hipotensor en el bloqueo del SRA materno puede determinar hipotensión fetal sistémica, disminución de la filtración glomerular, oligoamnios e insuficiencia renal, anomalías tubulares, hipoplasia craneal y alto riesgo de muerte perinatal.²

Describimos el caso de una mujer con antecedente de hipertensión arterial crónica que durante la etapa gestacional mantuvo su tratamiento con olmesartan 20mg diarios. Se detectó oligohidramnios desde la semana 25 de gestación, el mismo que a las 30 semanas fue considerado como anhidramnios con grave compromiso fetal, datos que sugerían hipoxia y cambios generales que motivaron el término del embarazo en una etapa crítica del desarrollo renal siempre influenciado por la medicación. Al nacimiento este prematuro tuvo una revisión dificultad respiratoria; imposibilidad de mantener una adecuada tensión arterial a pesar de los esfuerzos para conseguir mejorar su tono vascular; anuria sin respuesta a diuréticos; alteraciones craneales; alteraciones metabólicas con consecuencias fatales de un neonato prematuro de madres usuarias de este tipo de fármacos.

CONCLUSIONES

- IECAs y ARA II son ampliamente usadas como tratamiento antihipertensivo, sin embargo, deben ser evitados durante el embarazo.
- El tratamiento con IECAs y ARA II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se asocia con graves complicaciones como oligohidramnios/anhidramnios, insuficiencia renal, anuria e hipoplasia pulmonar.
- A pesar el uso de inhibidores o bloqueadores de angiotensina II durante el primer trimestre no está asociado con incremento de riesgo tóxico renal se debe descontinuar a las 10 semanas para evitar fetopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Georgaki-Angelaki E, Stergiou N, Naoum E, et al. Olmesartan medoxomil-induced acute renal failure in a premature new born following maternal exposure during pregnancy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 10(2): p. 295-297.
2. Hasbun J, Valdez E, San Martin A. Efectos sobre la función renal fetal y neonatal del tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II en el Embarazo. *Rev Med Chile*. 2008; 136(2): p. 624-630.
3. Pietrement CM, Malot LM, Santerne BM. Neonatal Acute Renal Failure Secondary to Maternal Exposure to Telmisartan, Angiotensin II Receptor Antagonist. *Journal of Perinatology*. 2009; 23(5): p. 254-255.
4. Murki S, kumar P, Dutta S, Narang A. Fatal neonatal renal failure due to maternal enalapril ingestion. *The Journal of Maternal Fetal and Neonatal medicine*. 2009; 17(3).
5. García-Pérez CS, Cordero-González G. Función renal en el recién nacido. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2011; 25(3): p. 161-168.
6. Stojanovic V, Barisic N, Radovanovic T, et al. Acute Kidney injury in premature newborns- definition, etiology and outcome. *Pediatrics Nephrology*. 2017; 10(17).
7. Bruel A, Roz , Roze JC, et al. Renal outcome in children born preterm with neonatal acute renal failure: IRINEO a prospective controlled study. *Pediatrics Nephrology*. 2016; 33(2): p. 2365-2373.
8. Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. *Pediatrics Nephrology*. 2016; 31(2): p. 2213-2222.
9. Askenazi D, Goldstein S. Acute Kidney injury in critically ill newborns: What do we know? What do we need to learn? *Pediatrics Nephrology*. 2009; 24(2): p. 265-274.
10. Glanzmann C, Frey B, Vonbach P, Meier C. Drugs as risk factors of acute kidney injury in critically children. *Pediatrics Nephrology*. 2016; 31(2): p. 145-151.
11. Marchetto L, Sordino D, De Bernardo G, et al. Postnatal acute renal failure after fetal exposure to angiotensin receptor blockers. *BMJ*. 2015;; p. 207.
12. Bonilla Felix M. Potassium regulation in the neonate. *Pediatric Nephrology*. 2017; 4(2)135-137.