

Administración de metamizol, insuficiencia renal y constricción intrauterina del conducto arterioso. Una asociación poco conocida

R. Ortiz Movilla, A. Álvarez García, L. Martínez Bernat, B. Álvarez Fernández, B. Toral Vázquez, M.T. Cortés Coto
Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

Resumen

El metamizol, o dipirona magnésica, es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente utilizado en Europa como analgésico y antipirético. Como con la indometacina y el ibuprofeno, se han descrito casos de oligoamnios, insuficiencia renal y cierre intrauterino del conducto arterioso fetal después del uso de metamizol en el tercer trimestre de la gestación, aunque su asociación con estos efectos adversos es menos conocida que con otros AINE. En el presente artículo presentamos un caso de hidropesía fetal con oligoamnios y constricción intrauterina ductal, que cursó con insuficiencia renal e hipertensión pulmonar, en el hijo de una madre que había recibido metamizol en el contexto de una pielonefritis aguda. Asimismo, se discutirá la fisiopatología de esta entidad y se revisará la bibliografía científica existente sobre el tema.

©2011 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Dipirona, metamizol, oligoamnios, conducto arterioso, insuficiencia renal

Abstract

Title: Administration of metamizol, renal failure and intrauterine ductus arteriosus constriction. An uncommon association

The metamizole or magnesium dipyrone is a nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) widely used in Europe as an analgesic and antipyretic. As with indomethacin and ibuprofen cases of oligohydramnios, renal failure and intrauterine closure of ductus arteriosus after its use in the third trimester of pregnancy have been reported, although its association with these adverse effects is less well known than other NSAIDs. In this article we present a case of *hydrops fetalis* with oligohydramnios and intrauterine ductal constriction with pulmonary hypertension and renal failure in the child of a mother who had received metamizole in the context of an acute pyelonephritis. We also will discuss the pathophysiology of this entity and review the existing scientific literature on this topic.

Keywords

Dipyrone, metamizole, oligohydramnios, ductus arteriosus, renal failure

Introducción

El metamizol, o dipirona magnésica (Nolotil®), es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) no específico, que basa su acción antipirética y analgésica en la reducción de la producción de prostaglandina E1 y E2 al inhibir las ciclooxigenasas 1 y 2. Ampliamente utilizado en Europa, fue retirado por la Food and Drug Administration en 1977 por su posible, aunque discutida, asociación con la agranulocitosis. A pesar de su amplio uso en nuestro medio, existen menos datos de seguridad que para otros AINE cuando se utiliza durante la gestación, aunque se ha descrito un aumento en la frecuencia de casos de tumor de Wilms en hijos de madres que tomaban este fármaco durante el embarazo¹. Aunque menos frecuentemente que en otros AINE, como la indometacina o el ibuprofeno, también se han publicado casos de oligohidramnios y cierres precoces del *ductus* arterial secundarios al uso de metamizol en el tercer trimestre de la gestación²⁻⁶. En este artículo presentamos el caso de un recién nacido pretér-

mino con hidropesía fetal leve de causa no inmunitaria, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, insuficiencia renal y oligohidramnios, en probable relación con la administración a la madre de metamizol en las últimas semanas antes del parto.

Caso clínico

Recién nacida de 35 semanas de edad gestacional. La gestación transcurre sin incidencias; la madre, tercigesta de 23 años de edad, no refiere ninguna enfermedad de base. Las serologías de infección connatal habían sido normales (rubeola y toxoplasma inmune; cribado de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana, antígenos de superficie de hepatitis B y virus de la hepatitis C, todos con resultados negativos), así como las ecografías de control de la gestación.

Una semana antes del nacimiento la madre presentó un cuadro de infección del tracto urinario, que fue tratado inicialmen-

Fecha de recepción: 13/09/10. Fecha de aceptación: 28/10/10.

Correspondencia: R. Ortiz Movilla. Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario de Getafe. Crtra. de Toledo, km 12.500. 28905 Getafe (Madrid). Correo electrónico: rortizmovilla@telefonica.net

te de manera ambulatoria con fosfomicina, con mala respuesta clínica, por lo que ingresó 5 días antes del parto con el diagnóstico de sospecha de pielonefritis aguda, pautándose tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico y metamizol i.v. (2 g/8 h). Los controles ecográficos fetales durante el ingreso mostraron una disminución progresiva de la cantidad de líquido amniótico, con un índice de líquido amniótico de 11 al ingreso y de 2 en el momento del parto, lo que sugería la presencia de oligoamnios. Unas horas antes del nacimiento la madre experimentó un empeoramiento del estado general, presentando un episodio de síncope multifactorial y un registro cardiotocográfico con pérdida de bienestar fetal, por lo que se realizó una cesárea urgente. Nace una niña de 2.840 g de peso (percentil 75) en presentación cefálica, con test de Apgar de 8/9 y un pH de la arteria umbilical de 7,22. En la exploración física inicial llamaba la atención la presencia de un edema evolucionado del tronco y las extremidades, que se encontraban algo empastados. La auscultación cardiopulmonar fue normal y no se constataron otras anomalías en la exploración física.

En las primeras horas de vida presentó un discreto trabajo respiratorio, un aumento de las necesidades de FiO_2 suplementaria (hasta 0,3) y una discreta labilidad tras la manipulación, con controles gasométricos normales. La presión arterial (PA) permanecía en el límite bajo de la normalidad y no existía gradiente de saturación pre-posductal. Al cuadro hemodinámico y respiratorio se asociaba oliguria durante el primer día de vida (menos de 0,5 mL/kg/h). Durante su ingreso se realizó un hemograma, controles seriados de proteína C reactiva y perfil bioquímico fundamental, que resultaron normales, salvo un discreto aumento de creatinina plasmática (1,3 mg/dL) y una leve hipoproteinemia e hipoalbuminemia (4 mg/dL y 3 g/dL, respectivamente), sin proteinuria. La excreción fraccional de sodio en orina de una micción (EFNa) a los 2 días de vida se estimó en un 1%, con una osmolaridad urinaria de 438 mOsm/L y una creatinina orina/plasma de 90. La radiografía de tórax mostró una cardiomegalia global con un parénquima pulmonar normal, sin signos de edema intersticial ni aumento de tamaño de los vasos pulmonares; no presentaba derrame pleural. En la ecografía abdominal se visualizó una pequeña cantidad de líquido libre perihepático y periesplénico, y en el ecocardiograma realizado a las 18 horas de vida se observó un ventrículo derecho hipertrófico, con mayor afectación septal inferior, hipertensión pulmonar moderada (estimada en un 80% de la sistólica sistémica) y un foramen oval permeable. No se constató la presencia de conducto arterioso y existía una fracción de eyección (FE) del 63%, así como un pequeño derrame pericárdico. Para completar el estudio se extrajo un hemocultivo y se envió una muestra de placenta para su análisis microbiológico, con resultado negativo en ambos casos. No se demostró tampoco incompatibilidad del grupo sanguíneo entre la madre y la recién nacida (A positivo en ambos casos y test de Coombs directo negativo).

Tras iniciar tratamiento con fluidoterapia intravenosa, oxigenoterapia y balance hídrico negativo, la paciente presentó una mejoría clínica en los días siguientes, con un descenso ponde-

ral de un 19% desde el peso al nacimiento y la desaparición de los edemas generalizados. Mejoró también el cuadro respiratorio y hemodinámico, sin precisarse oxígeno a partir del tercer día de vida, con un aumento progresivo de la PA, sin requerir en ningún momento fármacos vasoactivos. En los siguientes controles ecocardiográficos realizados, el corazón seguía siendo estructuralmente normal y presentaba una recuperación progresiva de la función cardiaca (FE del 83%), con un descenso gradual de las cifras de presión pulmonar, aunque al alta persistía una ligera hipertrofia del ventrículo derecho. Los datos clínicos y analíticos iniciales, que sugerían la existencia de una insuficiencia renal aguda de origen prerrenal, también mejoraron paulatinamente, y el resto de controles bioquímicos eran normales.

Discusión

El cuadro clínico descrito sugiere una constricción intrauterina del conducto arterial y una insuficiencia renal, con oligoamnios e hidropesía fetal leve, probablemente secundarios a la administración materna de metamizol magnésico en el contexto de su pielonefritis aguda. Aunque no se confirmó la existencia de *ductus* arterial en las ecografías prenatales realizadas en la última semana y la primera ecocardiografía posnatal se había realizado a las 18 horas de vida, la inexistencia de gradiente de saturación pre-posductal desde el nacimiento, la no visualización de *ductus* arterial en esa primera ecografía ni en las posteriores, así como la presencia de una hipertrofia del ventrículo derecho con hipertensión pulmonar asociada, sugieren esa constricción intrauterina, con una prolongada sobrecarga ventricular derecha secundaria, lo que provocó el fallo de la contractilidad miocárdica y la hipertensión pulmonar persistente tras el nacimiento.

El mantenimiento del conducto arterial en la vida fetal es un proceso activo dependiente de las prostaglandinas. En el último trimestre de la gestación, sobre todo en las últimas semanas, se produce un aumento de la sensibilidad del endotelio ductal a los factores vasoconstrictores. La utilización en este momento de AINE por parte de la madre puede causar una constricción transitoria o incluso el cierre completo del *ductus*⁷. Los fármacos que con más frecuencia se han relacionado con este hecho son la indometacina, el ibuprofeno, la nimesulida o el diclofenaco, así como los corticoides, sobre todo cuando se usan junto con indometacina⁸⁻¹². En menor medida se han descrito casos secundarios a metamizol^{15,6}. También se han descrito casos de cierre del conducto arterial intraútero debido a alteraciones estructurales de éste, aunque son mucho más infrecuentes y se diagnostican una vez descartada la toma de medicación materna¹³. Esta constricción ductal puede ocasionar una hipertensión pulmonar persistente, en ocasiones grave, sobre todo en los casos de larga evolución, y llegar a producir un remodelamiento de los vasos pulmonares y una mala respuesta al tratamiento médico posnatal con óxido nítrico inhalado.

Por otro lado, se han descrito casos de oligohidramnios causados por la administración materna de este fármaco³⁻⁵. Se especula que el mecanismo de producción de este cuadro puede estar relacionado con la vasoconstricción renal secundaria a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que produjera un daño renal isquémico, o por una nefritis tubulointersticial aguda causada por la propia medicación. Todo ello llevaría a un descenso en la función renal fetal, que se reflejaría indirectamente en la reducción de la cantidad de líquido amniótico presente. Esta reducción de la cantidad de líquido amniótico tiene lugar 3-7 días después de iniciada la terapia, y en todos los casos descritos la interrupción del tratamiento con metamizol mejora el cuadro⁵. La mayoría de los casos estaban relacionados con la administración prolongada de altas dosis del fármaco, aunque se desconoce el rango de dosis o tiempo de administración que son bien tolerados. También se han descrito casos de insuficiencia renal en gestantes y recién nacidos después de la administración de este analgésico^{4,13}. En esta recién nacida se observó la presencia de una insuficiencia renal leve, con oliguria inicial y aumento de creatinina que, junto con el cuadro cardíaco, es muy posible que fuera la causa de la hidropesía leve no inmune que presentaba en el momento del nacimiento (edema en el tejido celular subcutáneo, discreta ascitis y derrame pericárdico), lo que apoya la disminución del flujo sanguíneo renal como posible causa subyacente. Por tanto, es muy probable que la administración de metamizol a la madre en la última semana previa al parto en dosis elevadas desencadenara una cascada de episodios fisiopatológicos, como la constricción intrauterina del *ductus* arterial y la hipertensión pulmonar con hipertrofia ventricular derecha, así como el oligoamnios y la insuficiencia renal, que se resolvieron de manera satisfactoria tras el parto.

Conclusiones

La utilización de metamizol al final del tercer trimestre de la gestación ha de valorarse con cautela, al igual que se hace con otros AINE, ya que puede producir efectos adversos graves en el feto y el recién nacido, sin que se conozcan las dosis ni el tiempo de uso necesarios para producirlos. Es preferible utilizar otros analgésicos (paracetamol), o incluso derivados opioides en casos de dolor severo, vigilando siempre la posible aparición de un síndrome de abstinencia neonatal en tratamientos prolongados. En los casos en los que sea inevitable la

utilización de este fármaco, se debe hacer una cuidadosa evaluación ecográfica de la permeabilidad del conducto arterial, así como de la cantidad de líquido amniótico y de la función renal materna. ■

Bibliografía

1. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. *Epidemiology*. 1996; 7: 533-535.
2. Goldenberg RL, Davis RO, Baker RC. Indomethacin-induced oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 1.196-1.197.
3. Catalán JL, Santonja J, Martínez L, Jiménez NV. Oligoamnios asociado al uso de dipirona magnésica. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 541-543.
4. De la Nieta S, Rivera F, De la Torre M, et al. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dipyron (metamizol) in a pregnant woman. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 1.679-1.680.
5. Weintraub A, Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction. *IMAJ*. 2006; 8: 722-723.
6. Arruza Gómez L, Corredera Sánchez A, Montalvo Montes J, De Marco Guilarte E, Moro Serrano M. Cierre intrauterino del conducto arterial en probable relación con la ingesta materna de metamizol durante el tercer trimestre de gestación. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 68: 650-665.
7. Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. 1983; 26: 631-641.
8. Simbi KA, Secchieri S, Rinaldo M, Demi M, Zanardo V. In utero ductal closure following near-term maternal self-medication with nimesulide and acetaminophen. *J Obstet Gynaecol*. 2002; 22: 440-441.
9. Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005; 25: 357-361.
10. Auer M. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23: 513-516.
11. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crepy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal beta-methasone therapy. *Obstet Gynecol*. 1995; 85: 874-876.
12. Trevett TN Jr, Cotton J. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23: 517-519.
13. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*. 1994; 8: 700-704.