

Hipertensión pulmonar neonatal grave tras ingestión de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo

R. Chacón Aguilar, C. Menéndez Hernando, P. Chimenti Camacho, M.^ªL. Franco Sánchez y M. Sánchez Luna

Servicio de Neonatología. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de prostaglandinas y producen una vasoconstricción del conducto arterioso fetal durante la gestación. Presentamos los casos de dos recién nacidos con hipertensión pulmonar grave secundaria a cierre ductal. En las semanas previas al parto, una de las madres había recibido tratamiento con ácido acetilsalicílico y la otra, con ácido niflúmico. Éste es el segundo caso descrito en la literatura médica de cierre ductal intraútero tras administración de ácido niflúmico.

La ingestión de antiinflamatorios no esteroideos durante el embarazo está desaconsejado. No obstante, en las gestantes tratadas se debe realizar una monitorización continua, y la ecocardiografía fetal es de gran utilidad.

Palabras clave:

Conducto arterioso. Ácido niflúmico. Ácido acetilsalicílico. Hipertensión pulmonar del recién nacido.

PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN FOLLOWING INGESTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS DURING PREGNANCY

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce the inhibition of prostaglandin synthesis, which can cause constriction of the fetal ductus arteriosus in the pregnancy. We report two cases of antenatal closure of ductus arteriosus with severe pulmonary hypertension following maternal ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (niflumic acid and acetylsalicylic acid) in the last days before delivery. To our knowledge, this is only the second case in literature describing antenatal closure of ductus arteriosus after the administration of niflumic acid.

Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs must be avoided during pregnancy. Fetal echocardiogra-

phy must be monitored in those women treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Key words:

Ductus arteriosus. Niflumic acid. Acetylsalicylic acid. Persistent pulmonary hypertension of newborn.

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos muy utilizados en la práctica clínica diaria. En el ámbito de la obstetricia se han usado durante muchos años por su capacidad tocolítica en los partos prematuros. Su uso durante el embarazo no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas, pero administrados en el último trimestre de la gestación pueden afectar al feto, principalmente al riñón y al corazón, ya que causan vasoconstricción del conducto arterioso y reducen el flujo sanguíneo renal¹. La mayoría de las veces estas alteraciones en la hemodinámica fetal son reversibles tras la suspensión de la medicación. Estos recién nacidos nacen asintomáticos en la mayor parte de los casos, y únicamente muestran una hipertrofia miocárdica derecha que se suele resolver antes de los 3 meses de vida¹⁻⁴. No obstante, se han descrito algunos casos de hipertensión pulmonar (HTP) grave que precisaron tratamiento intensivo al nacer⁵⁻⁷. Luchese et al⁴ describen una serie de 20 casos con vasoconstricción ductal en una población de 7.000 embarazadas, de los cuales sólo 33 de ellos presentan signos de HTP al nacer.

Los AINE descritos en la literatura científica que producen vasoconstricción ductal han sido ibuprofeno, indometacina, ácido acetilsalicílico (AAS), naproxeno, diclofenaco, metamizol y ácido niflúmico^{2,3,5,7-10}.

Correspondencia: Dra. R. Chacón Aguilar.
Avda. Ladera de los Almendros, 12 B 6º D. 28032 Madrid. España.
Correo electrónico: rocio_chacon_aguilar@hotmail.com

Recibido en febrero de 2007.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2007.

Describimos el caso de dos recién nacidos con HTP grave, con el antecedente materno de ingestión de AINE. Nuestro primer paciente es el segundo caso descrito en la literatura médica de cierre ductal intrauterino tras la administración de ácido niflúmico.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Caso 1

Recién nacida mujer, procedente de un embarazo controlado desde la semana 24 de gestación. Las ecografías y serologías fueron normales. En la semana 34 de gestación presentó una infección dentaria y se le administró amoxicilina y ácido niflúmico (4 dosis de 250 mg). El parto fue en la semana 35 + 6, eutócico. Peso: 2.250 g; pH (sangre de arteria umbilical) 7,40; test de Apgar al min y los 5 min: 5/7, respectivamente. Precisó reanimación con presión positiva intermitente.

Ingresó en el servicio de neonatología por dificultad respiratoria inmediata (test de Silvermann 2-3) e hipoxemia (Sat O₂ 80% con aire ambiente) sin gradiente de saturación preductal/posductal. Durante las primeras horas de vida presentó aumento de la dificultad respiratoria y de las necesidades de oxígeno, y precisó intubación y ventilación mecánica a las 4 h de vida. En la radiografía de tórax se apreció discreta cardiomegalia con pulmones hiperclaros. Tras intubación y ventilación mecánica, precisó FiO₂ de 0,8 y se administraron dos dosis de agente tensioactivo, sin mejoría. A las 12 h de vida se inició ventilación de alta frecuencia oscilatoria y tras estudio ecocardiográfico en el que se evidenció hipertrofia miocárdica concéntrica del ventrículo derecho con tabique interventricular tipo III, foramen oval permeable con derivación derecha-izquierda, insuficiencia tricuspídea que permitió estimar una presión pulmonar suprasistémica y ductus cerrado; se administró óxido nítrico inhalado (ONi) (dosis máxima, 20 partes por millón [ppm]) sin producirse mejoría en la oxigenación. Con una asistencia respiratoria en alta frecuencia de presión media en la vía aérea de 20, 10 hertzios y un delta de presión del 100% presentaba un índice de oxigenación de 54 y una gasometría arterial de pH 7,37 pCO₂ 34 pO₂ 37. Precisó soporte inotrópico, previo al inicio de la administración de ONi, por hipotensión con dosis máximas de dopamina de 15 µg/kg/min, dobutamina de 12 µg/kg/min y noradrenalina de 1,7 µg/kg/min.

Fue diagnosticado de HTP grave probablemente secundario a cierre ductal intrauterino. Se inició tratamiento con prostaglandinas E1 (0,03 µg/kg/min) con una buena respuesta clínica (Sat O₂ > 94% a las 7 h de inicio e índice de oxigenación de 15). En las ecocardiografías posteriores no se objetivó apertura ductal, aunque sí disminución de los signos de HTP. Se extubó a los 20 días y se retiró el oxígeno suplementario al mes de vida. No hubo alteración de la función renal en ningún momento.

Caso 2

Recién nacido varón, procedente de un embarazo controlado, con diabetes gestacional en tratamiento con dieta. La madre presentó un cuadro gripal a las 35 semanas de edad gestacional, que se trató con AAS durante una semana. Se realizó cesárea en la semana 40 por registro cardiotocográfico patológico. Peso al nacer: 3.980 g; pH (sangre de arteria umbilical): 7,08; test de Apgar al min y los 5 min: 6/9, respectivamente. Precisó reanimación con presión positiva intermitente.

Ingresó en el servicio de neonatología por dificultad respiratoria inmediata (test de Silvermann de 5) e hipoxemia (Sat O₂ 90% con FiO₂ 0,6) sin gradiente de saturación preductal/posductal. En la radiografía de tórax se apreció hiperclaridad pulmonar, con silueta cardíaca normal. Durante las primeras horas de vida presentó aumento del trabajo respiratorio y de las necesidades de oxígeno con desaturaciones frecuentes que coincidían con la manipulación y que mejoraron con el inicio de la presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP). En la ecocardiografía a las 12 h de vida presentó hipertrofia miocárdica del ventrículo derecho con tabique interventricular tipo II y foramen oval permeable con derivación de derecha a izquierda. El conducto arterioso se encontraba cerrado. Se diagnosticó de HTP moderada probablemente secundaria a cierre antenatal del conducto arterioso. Mejoró progresivamente del cuadro respiratorio, y se le pudo retirar la CPAP a los 3 días y el oxígeno suplementario a la semana de vida. En la ecocardiografía realizada a los 7 días de vida se observó persistencia de la hipertrofia concéntrica del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea leve. No hubo alteración de la función renal en ningún momento.

DISCUSIÓN

La circulación fetal requiere un conducto arterioso permeable. La vasoconstricción de éste antes del nacimiento produce una sobrecarga del ventrículo derecho con hipertrofia y dilatación del mismo, a lo que se asocia una insuficiencia tricuspídea y un cortocircuito auricular de derecha a izquierda⁵. Ecocardiográficamente, el cierre del ductus se define por la presencia de flujo turbulento en el ductus asociado con una velocidad sistólica mayor de 1,4 m/s y una velocidad diastólica mayor de 0,3 m/s en asociación con un índice de pulsabilidad menor de 1,9. El cierre total del mismo suele desencadenar la descompensación del ventrículo derecho⁴. Por otro lado, parece que la HTP fetal debido a la vasoconstricción del ductus puede originar un aumento en el grosor de las arteriolas pulmonares, lo que impediría la caída de las resistencias vasculares pulmonares tras el nacimiento^{5,11}. Clínicamente, el paciente presenta al nacer síntomas de insuficiencia cardíaca derecha con hipoxemia grave. El signo guía que nos permite hacer el diagnóstico de sospecha es la presencia de signos de HTP con hipoxemia

sin que exista gradiente de saturación preductal/posductal. El grado de HTP se encuentra en relación con el aumento de las resistencias vasculares pulmonares desarrollado intraútero. La confirmación del diagnóstico se realiza con la ecocardiografía neonatal precoz y la elaboración de una historia clínica detallada. En ella debe especificarse el uso de AINE en el último trimestre del embarazo, ya que la sensibilidad a agentes constrictores como los inhibidores de las prostaglandinas está aumentada sobre todo en los últimos meses de gestación. Así pues, existe un aumento de la incidencia de vasoconstricción ductal después de las 31 semanas, y es raro antes de las 27 semanas^{2,4}.

Muchos casos de persistencia de la circulación fetal en recién nacidos están relacionados con la vasoconstricción del ductus no diagnosticada durante la vida intrauterina. Así pues, los casos de HTP persistente del recién nacido sin cardiopatía congénita podrían tener esta causa^{5,11}. Alano et al⁶ midieron en niños con HTP concentraciones de AINE en meconio y encontraron una asociación estadísticamente significativa; por ello, ante la presencia de HTP del recién nacido una de las causas que descartar es el consumo de AINE durante el embarazo, que no suele quedar reflejado en la mayoría de las historias obstétricas¹².

El tratamiento de la HTP varía en función de la gravedad de la misma. Los cambios estructurales en la vasculatura pulmonar que se producen tras un cierre prolongado del ductus hacen que estos vasos sean resistentes a los vasodilatadores pulmonares convencionales. Zenker et al⁵ describen un caso en el que ni análogos de prostaciclina, tolazolina ni ONi en dosis medias fueron efectivos, y sólo mejoró con dosis altas de ONi (70 ppm). Nuestro primer paciente presentaba hipertensión pulmonar grave que no respondió al uso de ONi y solo mejoró con la infusión de prostaglandinas E1, aunque el ductus permaneció cerrado.

Sawdy et al¹³ realizaron un estudio comparando los efectos adversos fetales del nimesulide, ibuprofeno y sulindac tras un tratamiento corto. Encontraron que los tres fármacos produjeron una disminución del flujo de la arteria renal y del líquido amniótico y una vasoconstricción del ductus (IP < 1,9). Todos estos efectos adversos fueron reversibles tras la suspensión del tratamiento. No existió ningún caso de HTP neonatal, probablemente porque el tratamiento fue de corta duración. Múltiples artículos han demostrado que el tratamiento durante largo tiempo con indometacina para prevenir el parto prematuro produce vasoconstricción ductal y subsiguiente HTP neonatal, sólo cuando la exposición es menor de 72 h este cierre es reversible. No obstante, existen casos de HTP en recién nacidos que recibieron AINE durante poco tiempo, pero cerca del nacimiento. Las prostaglandinas son uno de los reguladores más importantes del descenso de las resistencias vasculares pulmonares que ocurren al nacer; según estudios en animales, la respira-

ción rítmica inmediatamente después del nacimiento incrementa la síntesis de prostaciclina, lo cual llevaría a una vasodilatación pulmonar. La inhibición de la ciclooxigenasa evitaría el descenso normal de las resistencias vasculares pulmonares al nacimiento¹⁴.

Las reacciones adversas descritas con el ácido niflúmico (inhibidor selectivo de COX-2) son sobre todo en los riñones¹⁵⁻¹⁸, y existe un caso de HTP grave con buena evolución como nuestro paciente⁷.

Es importante que la toxicidad de los AINE sea conocida para evitar su uso en el tercer trimestre del embarazo. No obstante, en las gestantes tratadas se debe realizar una monitorización continua, y la ecocardiografía fetal resulta de gran utilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5: 571-80.
- Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A, Kainer F, Frieser K, Oberhoffer R. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus—related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209:65-8.
- Auer M, Brezinka C, Eller P, Luze K, Schweigmann U, Schwarzler P. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23:513-6.
- Luchese S, Manica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: Analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:405-10.
- Zenker M, Klinge J, Krüger C, Singer H, Scharf J. Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: A case report. *J Perinat Med.* 1998;26:231-4.
- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM, Konduri GG. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics.* 2001;107:519-23.
- Bouissou A, Glorieux I, Dulac Y, Marcoux MO, Casper C. Antenatal closure of ductus arteriosus following maternal intoxication by niflumic acid. *Arch Pediatr.* 2006;13:48-50.
- Siu KL, Lee WH. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health.* 2004;40:152-3.
- Wilkinson AR, Aynsley-Green M. Persistent pulmonary hypertension and abnormal prostaglandin E levels in preterm infants after maternal treatment with naproxen. *Arch Dis Child.* 1979; 54:942.
- Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: A meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40:824-9.
- Perkin RM, Levin DL, Clark R. Serum salicylate levels and right-to-left ductus shunts in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr.* 1980;96:721-6.
- Van Marter LF, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics.* 1996;97: 658-63.

13. Sawdy RJ, Lye S, Fisk N, Bennett PR. A double-blind randomised study of fetal side effects during and after the short-term maternal administration of indomethacin, sulindac and nimesulide for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1046-51.
14. Tarcan A, Gurakan B, Yildirim S, Orkiraz S, Bilezikci S. Persistent pulmonary hypertension in a premature newborn after 16 hours of antenatal indomethacin exposure. *J Perinat Med.* 2004;32:98-9.
15. Radi S, Broux F, Noblet C, Blanc T, Fessard C, Marret S. Dangerous effects of nifluril during pregnancy: A case of chronic renal insufficiency beginning in the prenatal period. *Arch Pediatr.* 1999;6:338-9.
16. Alessandri JL, Abossolo T, Reynaud I, Montbrun A, Sommer JC, Tilmont P. Non-steroidal anti-inflammatory agents and pregnancy. A study of renal and digestive toxicity of niflumic acid in the perinatal period. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1994;23:813-8.
17. Chevallier B, Baudet V, Doumaz Y, Renaud C, Costil J. Neonatal renal insufficiency secondary to niflumic acid administration in pregnancy. *Arch Fr Pediatr.* 1992;49:841.
18. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2004;19:232-4.