

Efectos sobre la función renal fetal y neonatal del tratamiento con antagonista del receptor de angiotensina II en el embarazo. Caso clínico

Jorge Hasbún H¹, Enrique Valdés R¹, Alfredo San Martín O², Jorge Catalán M³, Soledad Salinas O⁴, Mauro Parra C¹.

Transient renal failure in a newborn due angiotensin receptor II antagonist use during pregnancy. Report of one case

Fetal renal structure and function can be altered by medications prescribed to pregnant women. We report a chronic hypertensive pregnant woman treated with losartan before and throughout pregnancy. At 30 weeks the patient was referred to our Fetal Medicine Unit due to absent amniotic fluid with normal uterine artery Doppler and fetal growth. During her hospitalization a new scan was performed showing that both fetal kidneys were enlarged and slightly hyperechogenic and placental and fetal artery Doppler showed signs of hypovolemia or increased resistance to fetoplacental blood flow. Ductus venosus was normal. The fetus was delivered after three days by caesarean section at 30⁺⁴ weeks of gestation due to abnormal fetal heart rate tracing. Following delivery, the preterm newborn was treated for a transient renal failure characterized by anuria-oliguria and high plasma creatinine levels (from 3.8 mg/dL at day 5 to 0.8 mg/dL at 16 days). At 30 days of age, ultrasound showed kidneys of normal form and size. The adverse effects of Angiotensin II receptor antagonists in fetal nephrogenesis and function are discussed (Rev Méd Chile 2008; 136: 624-30).

(Key words: Angiotensin II; Kidney failure, acute; Losartan; Renin)

Recibido el 27 de febrero, 2007. Aceptado el 1 de agosto, 2007.

¹Unidad de Medicina Materno-Fetal, ²Becado de Obstetricia y Ginecología, ³Unidad de Neonatología. ⁴Interna de Obstetricia, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Correspondencia a: Dr. Jorge Hasbún H. Jorge VI 218. Las Condes. Fono: 2022098. Fax: 3423165.
E mail: ecosonica@gmail.com

La nefrogénesis se desarrolla entre las semanas 6 y 36 de gestación alcanzando a esa edad un número definitivo promedio de un millón de unidades funcionales^{1,2}, pero nuevos nefrones maduran fuera del útero en los nacidos prematuros³.

En la semana 10 de gestación ya hay producción de 30 cm³ de orina, que aumenta a 1.000 cm³ en la semana 37⁴, con un rol del riñón en la regulación del volumen amniótico, el cual es determinante en el desarrollo del pulmón fetal⁵.

Además de la edad gestacional al parto, varios factores antenatales pueden modular la nefrogénesis y la función renal reduciendo el número definitivo de nefrones, lo que puede ser determinante en el resultado perinatal y la vida futura del neonato: la restricción del crecimiento *in útero*, la asfixia fetal con necrosis tubular aguda, enfermedades congénitas (displasia renal y riñón poliquístico), infecciones connatales y daño tóxico por medicamentos^{6,7}.

Entre estos últimos destacamos la medicación materna por glucocorticoides, antibacterianos (aminoglicósidos, betalactámicos), antineoplásicos, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina), inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (nimesulide), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (losartan, valsartan, candesartan, tasosartan)⁸.

Presentamos un caso clínico con uso antenatal de losartan en una madre hipertensa que se asoció a insuficiencia renal fetal y neonatal.

Caso clínico. Paciente de 39 años, gesta 3, partos 2, con antecedente de síndrome de Sjögren, tromboembolismo pulmonar de etiología no precisada en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, insuficiencia tricuspídea, alergia al látex e hipertensión arterial esencial conocida desde hace un año y tratada con losartan 50 mg/día.

Inició tercer embarazo y en la semana 20 se cambió a metildopa que se suspendió por cefalea intensa, reiniciando losartan en semana 21 en la dosis anterior.

Sin alteraciones evidentes en las ecografías previas, se derivó a la Unidad de Medicina Materno-Fetal (UMMF) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile a la semana 29 de gestación con el diagnóstico de oligohidroamnios severo. En el examen ultrasonográfico se confirmó oligohi-

droamnios absoluto, con crecimiento fetal normal y Doppler de arterias uterinas, arteria umbilical y vasos arteriales fetales en rangos normales para la edad gestacional, especificando la presencia de ambos riñones.

A su ingreso se constataron cifras tensionales de 150/95 mmHg y monitoreo electrónico fetal reactivo. Se cambió la terapia antihipertensiva por nifedipino 20 mg/día, iniciando vigilancia fetal con control seriado de la frecuencia cardíaca y evaluación hemodinámica fetal para decidir momento óptimo de la interrupción del embarazo.

En control ecográfico a las 30 semanas se observó feto creciendo adecuadamente en percentil 53 (estimación de peso 1.539 g), con leve recuperación de la cantidad de líquido amniótico (índice de líquido amniótico de 4) y visualización de la vejiga. Ambos riñones estaban aumentados de volumen para la edad gestacional (izquierdo 13,2 cm³ y derecho 19,9 cm³, normal para esta edad gestacional es 6 cm³), observándose la estructura parenquimatosa hiperecogénica (Figura 1). En la placenta se observó una área heterogénea con una zona mayor hipoecogenicidad (Figura 2), la cual fue interpretada como hemorragia intraplacentaria circunscrita o necrosis focal de las vellosidades coriales. En la evaluación Doppler placentaria y fetal se observó signos sugerentes de hipoxia inicial con redistribución arterial, pero con *ductus* venoso normal.

Luego de esta evaluación, la paciente evolucionó normotensa, detectándose una pérdida de variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal y se decidió la interrupción del embarazo a las 30 semanas y 2 días de gestación, mediante operación cesárea. Se obtuvo un neonato de pretérmino, masculino, de 1.430 g (adecuado para la edad gestacional), con prueba de Apgar 3 y 8 al min y 5 min, respectivamente, con buena vitalidad.

En la Unidad de Neonatología el recién nacido evolucionó con anuria durante las primeras 48 h de vida, pese a tratamiento diurético. Se observó un alza de creatinemia a 1,5 mg/dL (valor normal 0,24-0,85 mg/dL) a las 12 h de vida, alcanzando un máximo de 3,8 mg/dL al quinto día con descenso progresivo y estable en 0,8 mg/dL a los 16 días (Figura 3) con un *clearance* de creatinina calculado de 51,8 ml/min/1,73 m² (normal 10 ml/min/1,73 m², a igual edad gestacional).



Figura 1. Imagen ecográfica de riñones fetales aumentados de volumen y levemente hiperecogénicos. C: columna; Rizq: riñón izquierdo; Rder: riñón derecho; ángulo superior derecho escala de 1 cm; líneas puntuadas representan la medición antero-posterior de ambos riñones, las cuales junto con las otras dos dimensiones dieron el volumen renal de $13,2 \text{ cm}^3$ para el izquierdo y $19,9 \text{ cm}^3$ para el derecho.

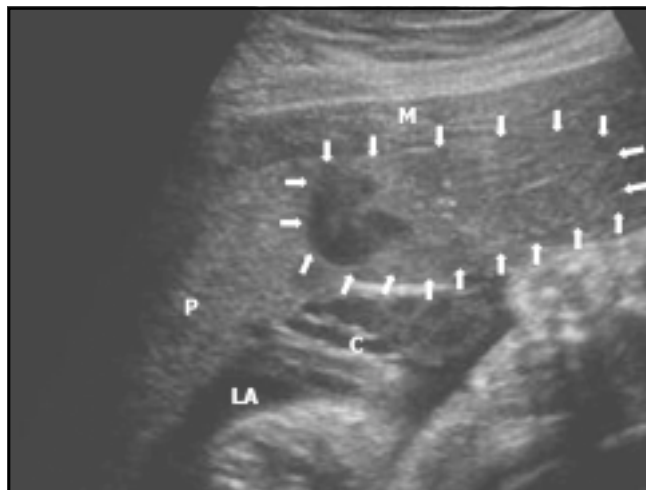


Figura 2. Imagen ecográfica que muestra la alteración estructural de la placenta. P: masa placentaria normal; C: cordón umbilical; LA: líquido amniótico; M: miometrio; flechas circunscriben área heterogénea de la placenta con una zona de mayor hipocogenicidad en su periferia.

La diuresis se inició a los dos días de vida con flujo de $2,6 \text{ ml/Kg/h}$, que ascendió a $3,0 \text{ ml/Kg/h}$ al séptimo día, aumentó a $4,7 \text{ ml/Kg/h}$ al duodécimo día, acompañado de hiponatremia (118 mEq/Lt), hipocloremia (78 mEq/Lt), hipokalemia ($3,4 \text{ mEq/Lt}$), bicarbonato estándar $30,2$, exceso de base $+7,3$, pCO_2 $46,9$ y pH $7,4$.

Se concluye que se trató de una insuficiencia renal aguda en fase de recuperación, con alcalosis metabólica y en fase poliúrica. El ultrasonido renal repetido (dos días y treinta días postnatal), mostró riñones de forma, tamaño y ecogenicidad normales, pero con "Doppler poder" de la vasculatura del parénquima renal de menor intensidad y vejiga poco distendida.

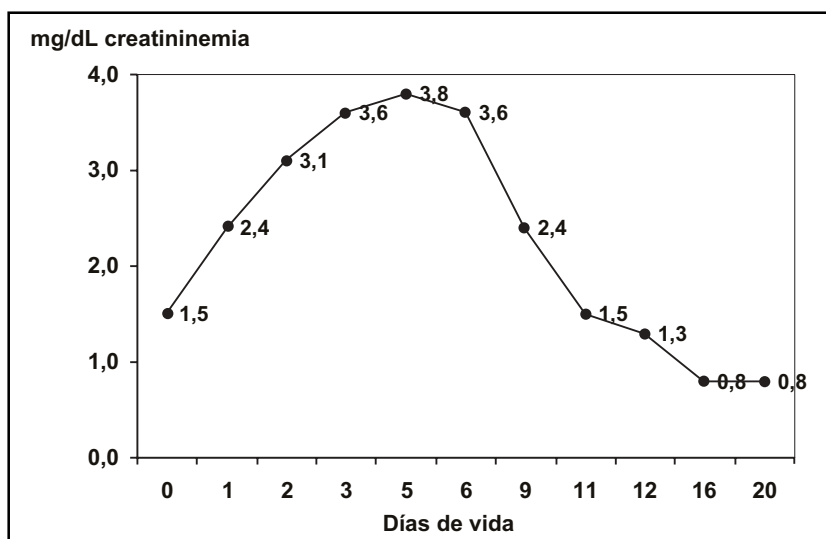


Figura 3. Evolución gráfica de la creatininemia en un neonato prematuro con exposición antenatal a losartan.

DISCUSIÓN

Inicialmente en el embarazo hay una disminución del tono vascular sistémico y vasodilatación, mediado por progesterona. Esto activa mecanismos compensatorios (frecuencia cardíaca y restauración de volumen). Se produce una expansión sostenida del volumen asociado con vasodilatación periférica, vasodilatación renal y estimulación del sistema renina-angiotensina (SRA). Así, en la embarazada normal hay una marcada activación del SRA con aumento en la producción de renina, angiotensinógeno (A), angiotensina I (A-I) y angiotensina II (A-II), cuyo efecto principal es la liberación de aldosterona que contribuye a la retención de sodio y agua en túbulo proximal, distal y colector, como mecanismo en la expansión de volumen. Pese al aumento progresivo de la volemia, en condiciones de normalidad, persiste un predominio de la vasodilatación o estado circulatorio de llene incompleto⁹.

La renina del aparato yuxtaglomerular es filtrada y actúa sobre el A intrarrenal elaborado por las células tubulares proximales, generando A-I y luego A-II, por acción de la enzima convertidora de angiotensina. A-II determina la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. La renina originada en las células corticales del túbulo conector es un

mecanismo adicional para convertir el exceso de A intrarrenal proveyendo más A-II, el que influye en la reabsorción de sodio en el nefrón distal¹⁰.

Sin embargo, pese a la mayor concentración de AII, la vasculatura sistémica materna, por efecto de progesterona, óxido nítrico y prostaciclina de origen placentario, es refractaria al aumento de tono vasomotor de A-II, teniendo un limitado efecto sobre la presión arterial.

Además del SRA renal materno, existe un SRA local originado en la unidad fetoplacentaria (decidua, vasos deciduales y tejidos fetales de la placenta)¹¹⁻¹³ y sus componentes tendrían un importante rol fisiológico tanto en la modelación vascular de las arterias espirales del útero como en la regulación del flujo en el espacio intervellosa, ya que A-II estimula en la placenta la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras¹⁴. La activación del SRA local tendría importancia como mecanismo bioquímico en la patología de la preeclampsia^{13,15}.

La acción de A-II está mediada por su unión a dos receptores, Tipo 1 (RAT1) y Tipo 2 (RAT2), en la membrana de los órganos blancos. Los RAT 1 están especialmente involucrados en el control de la presión arterial y RAT 2 con un rol probable en el crecimiento fetal.

En el feto, el flujo sanguíneo renal es bajo por la alta resistencia vascular y la filtración glomeru-

lar depende de la regulación del tono vascular. El SRA, a través de A-II, aumenta el tono de las arteriolas eferentes, efecto contrabalanceado por prostaglandinas vasodilatadoras que actúan sobre las arteriolas glomerulares aferentes, con ambos factores determinando la velocidad de filtración y controlando la distribución sanguínea intrarrenal^{6,7}.

El SRA es muy activo en el feto con todos sus componentes presentes en el tejido renal en desarrollo incluyendo los receptores de angiotensina II (tipo 1 y tipo 2). Los receptores tipo 1, localizados en glomérulos, túbulos y vasculatura, contribuyen al crecimiento renal y están en progresivo aumento en nefrones más maduros del tercer trimestre. Los receptores tipo 2 son más importantes en la etapa inicial del desarrollo renal en áreas de diferenciación mesenquimática en nefrones recientemente formados, actuando como mediadores de apoptosis inhibiendo el crecimiento celular y contrarregulan el efecto estimulante asociado al receptor tipo 1. Su expresión disminuye progresivamente en el tercer trimestre^{8,16}.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril) y los antagonistas de los receptores de A-II (sartanes) se utilizan en el tratamiento de la hipertensión, pero su uso en embarazadas hipertensas en segundo y tercer trimestre se ha asociado con complicaciones fetales y neonatales.

A-II es esencial en la hemodinamia sistémica y en la filtración glomerular, tanto en el feto como en el neonato. La disminución de la perfusión placentaria por efecto hipotensor en el bloqueo del SRA materno puede determinar hipotensión sistémica fetal, disminución de la filtración glomerular, oligoamnios e insuficiencia renal neonatal.

Ambos tipos de hipotensores son eficaces, pero captopril tiene un mayor efecto hemodinámico, rápida transferencia placentaria con prolongado efecto fetal porque éste tiene baja excreción renal^{17,18}. Dado el rol fisiológico de prostaglandinas y A-II en el control del flujo uterino, el bloqueo de A-II con captopril ha demostrado una disminución del flujo uteroplacentario e incremento de mortalidad¹⁴.

Hay evidencias clínicas y experimentales¹⁹⁻²³ que ambos tipos de hipotensores por efecto hemodinámico pueden producir oligoamnios, restricción del crecimiento fetal, hipoplasia

pulmonar, hipotensión neonatal, insuficiencia renal con oliguria o anuria, anomalías tubulares, hipoplasia del cráneo y riesgo de muerte perinatal²⁴.

Los antagonistas de receptores tipo 1 disminuyen la resistencia arterial y reducen la perfusión renal, como en el caso descrito. Además, como respuesta a su efecto antagonista, elevan significativamente la concentración plasmática de A-II, lo cual a su vez estimula la actividad de los receptores tipo 2 produciendo una mayor apoptosis e inhibición del crecimiento. En biopsias renales de neonatos expuestos a losartan durante la vida fetal se ha demostrado disgenesia tubular, atrofia papilar, anomalías de glomérulos y de la vasculatura^{25,26}.

En el análisis de las imágenes ultrasónicas observadas, la lesión placentaria pudo corresponder a una trombosis placentaria reciente secundaria a la condición trombofílica de la paciente, interpretación no confirmada porque no se dispuso de examen histopatológico. La hipercogencia renal transitoria puede representar una disgenesia tubular inicial²⁷, compatible con la evolución neonatal, estando excluidas otras etiologías.

La evaluación hemodinámica del feto mostró signos sugerentes de hipoxia inicial, explicables por el daño placentario observado o por la hipotensión fetal descrita en los fetos de madres usuarias de este tipo de fármacos.

Podríamos asumir que la interrupción del embarazo en la semana 31 pudo haber favorecido la evolución neonatal debido al cese de la exposición a losartan y por la continuación de la nefrogénesis durante las cinco semanas después del parto prematuro. Esto habría atenuado la magnitud de la toxicidad renal, manifestándose como un daño funcional transitorio, sin embargo, no hay certeza de secuelas menores ni del pronóstico a largo plazo.

En las décadas recientes ha aumentado constantemente el número de embarazadas que reciben terapia medicamentosa²⁸ y en Chile han aumentado los embarazos en mujeres de mayor edad²⁹ en los que la hipertensión es más frecuente, por lo que debe hacerse una consideración acuciosa en la selección de hipotensores. Las mujeres en edad fértil que pueden requerir esta terapia deben ser aconsejadas sobre la prevención

de embarazo y un cambio de hipotensor con un control precoz si desean embarazarse.

Si bien las complicaciones señaladas se presentan en el segundo y tercer trimestre, se ha descrito que su uso en el primer trimestre se asocia a una pérdida reproductiva temprana³⁰ por lo que la terapia con inhibidores y antagonistas de la angiotensina están contraindicados durante toda la gestación.

En los casos expuestos inadvertidamente al riesgo se recomienda la suspensión inmediata de la droga y derivación de la paciente para su monitorización hemodinámica y manejo integral en un centro especializado en Medicina Materno-Fetal que cuente con Servicios de Neonatología experimentados en el manejo de la insuficiencia renal neonatal.

REFERENCIAS

1. Unith Eight. The Urinary Sistem. In Pansky Ben. *Medical Embriology*. New York. Macmillan Publishing Co., Inc; 1982; 238-53.
2. SOLBAUG MJ, BOLGER P, JOSE PA. The Developing Kidney and Environmental Toxins. *Pediatrics* 2004; 113: 1084-91.
3. GALLINI F, LAGGIO L, ROMAGNOLI C. Progression of renal function in preterm neonates with gestational age <32 weeks. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 119-24.
4. GUILLERY EN, NUYT AM, ROBILLARD JE. Functional development of the kidney in utero. In Polin R, Fox W, editors. *Fetal neonatal physiology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): WB Saunders & Company; 1998; 1560-73.
5. LAUDY JA, WLADIMIROFF JW. The fetal lung. 1: Developmental aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 284-90.
6. BOUBRED F, VENDEMMIA M, GARCÍA-MERIC P, BUFFAT C, MILLET V, SIMEONI U. Effects of Maternally Administered Drugs on the Fetal and Neonatal Kidney. *Drug Safety* 2006; 29: 397-419.
7. ALWAN S, POLIFKA JE, FRIEDMAN JM. Angiotensin II Receptor Antagonist Treatment during Pregnancy. Teratogen Update. *Birth Defects Research (Part A)* 2005; 73: 123-30.
8. CHEN Y, LASAITIENE D, FRIBERG P. The renin-angiotensin system in kidney development. *Acta Physiol Scand* 2004; 181: 529-35.
9. DANDREA J, COOPER S, KELLER-WOODS M, BROUGHTON-PIPKIN F, SYMOND ME, STEPHENSON T. The effects of pregnancy and maternal nutrition on the maternal renin-angiotensin system in sheep. *Experimental Physiology* 2002; 87.3: 353-9.
10. MORGAN T, ROHWASSER A, ZHAO L, HILLAS E, CHENG T, WARD K, LALOUEL JM. Hypervolemia of pregnancy is not maintained in mice chronically overexpressing angiotensinogen. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1700-6.
11. MORGAN T, CRAVEN C, WARD K. Human Spiral Artery Renin-Angiotensin System. *Hipertension* 1998; 32: 683-7.
12. NIELSEN AH, SCHAUSER KH, POULSEN K. Current topic: the utero-placental renin-angiotensin system. *Placenta* 2000; 21: 468-77.
13. SHAH D. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 614-25.
14. FERRIS T, WEIR E. Effect of Captopril on Uterine Blood Flow and Prostaglandin E Synthesis in the Pregnant Rabbit. *J Clin Invest* 1982; 71: 809-15.
15. HERSE F, DECHEND R, HARSEM N, WALLUKAT G, JANKE J, QADRI F ET AL. Dysregulation of the Circulating and Tissue-Based renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Hypertension* 2007; 49: 604-11.
16. SEQUEIRA LÓPEZ MLS, GÓMEZ RA. The role of angiotensin II in kidney embryogenesis and kidney abnormalities. *Curr Opinion Nephrol Hypertens* 2004; 13: 117-22.
17. BROUGHTON-PIPKIN F, SYMONDS E, TURNER S. The effect of captopril (SQ 14,225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol* 1982; 323: 415-22.
18. BROUGHTON-PIPKIN F, WALLACE C. The effect of enalapril (MK421), an antagonist converting enzyme inhibitor, on the conscious pregnant ewe and her foetus. *Br J Pharmac* 1986; 87: 533-42.
19. KIRK BASS J, FAIX GR. Gestational Therapy with an Angiotensin II Receptor Antagonist and Transient

- Renal Failure in a Premature Infant. *Am J Perinatol* 2006 ; 23, 5 : 313-7.
20. SAJI H, YAMANAKA M, HAGIWARA A, IJIRI R. Losartan and fetal toxic effects. *Lancet* 2001; 357: 363.
 21. LAMBOT MA, VERMEYLEN D, NOEL JC. Angiotensin II receptor inhibitors in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 1619.
 22. HINSBERGER A, WINGEN AM, HOYER PF. Angiotensin II receptor inhibitors in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 1620.
 23. AKIL I, INAN S, GURCU B, NAZIKOGLU A, OZBILGIN K, MUFTUOGLU S. Histopathological and ultrastructural effects of Losartan on embryonic rat kidney. *Acta Histochemica* 2005; 107: 291-300.
 24. QUAN A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists. *Early Human Development* 2006; 82: 23-8.
 25. DAIKHA-DAHMANE F, LEVY-BEFF E, JUGIE M, LENCLEN R. Foetal kidney maldevelopment in maternal use of angiotensin II type I receptor antagonists. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 729-32.
 26. COX RM, ANDERSON JM, COX P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 1038-40.
 27. BALD M, HOLDER M, ZIEGER M, VOICHEM M, LEICHTER HE. Increased renal echogenicity in a preterm neonate: Answer. *Pediatric Nephrology* 2005; 20: 1666-8.
 28. KIMBERLY KL. Chemotherapy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 153-64.
 29. DONOSO E , BECKER J, VILLARROEL L. Evolución de la natalidad y del riesgo reproductivo en mujeres de 40 o más años en la década de los 90. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 139-42.
 30. HANSEN M, KEIRSE M, VANKELECOM F, VAN ASSCHE A. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 128-35.