

CASO CLÍNICO

Analgesia y gestación. Hidrops fetal tras administración de dipirona en el tercer trimestre.**Analgesia and gestation. Fetal hydrops after administration of dipyron in the third quarter.****Belén Acevedo Martín¹, Roberto Ortiz Movilla²**

1. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Médico Especialista en Ginecología. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

2. Médico Especialista en Pediatría. Servicio de Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

Correspondencia: Dr. Roberto Ortiz Movilla. rortizmovilla@gmail.com

Citar como: Acevedo Martín B, Ortiz Movilla R. Analgesia y gestación. Hidrops fetal tras administración de dipirona en el tercer trimestre. fml. 2013; 17(19):5p

Recibido el 13/08/2013
Aceptado el 01/09/2013
Publicado el 25/11/2013

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

*Palabras clave (MeSH): Dipirona, metamizol, oligoamnios, conducto arterioso, insuficiencia renal.***Resumen**

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante el tercer trimestre de la gestación se ha relacionado con distintos efectos adversos maternos y fetales (oligoamnios, insuficiencia renal, cierre intrauterino del conducto arterioso). La dipirona magnésica es un AINE ampliamente utilizado aunque su asociación con estos efectos adversos es menos conocida. Presentamos un caso de hidrops fetal con oligoamnios y constricción intrauterina ductal que cursó con insuficiencia renal e hipertensión pulmonar en un neonato cuya madre recibió dipirona en los días previos al parto. Discutiremos la fisiopatología de esta entidad revisándose las opciones terapéuticas existentes para el tratamiento analgésico durante la gestación.

*Keywords (MeSH): Dipyron, metamizole, oligohydramnios, ductus arteriosus, renal failure.***Abstract**

The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) during the third trimester of pregnancy has been associated with various maternal and fetal side effects (oligohydramnios, renal failure, intrauterine closure of the ductus arteriosus). Magnesium Dipyron is an NSAID widely used although its association with these adverse effects is less well known. We report a case of fetal hydrops with oligohydramnios and intrauterine ductal constriction with renal failure and pulmonary hypertension in a newborn whose mother received dipyron the days prior to delivery. We will discuss the pathophysiology of this entity by reviewing the existing therapeutic options for analgesic treatment during pregnancy.

Introducción

Durante la gestación, como en otras etapas de la vida, no es infrecuente que surjan procesos patológicos agudos, subagudos o crónicos que den como síntoma principal o asociado la presencia de dolor. Aunque la mayoría de las molestias y dolores que surgen durante el embarazo no justifican instaurar un tratamiento medicamentoso, en ocasiones debemos utilizar analgésicos, que de forma general se pueden agrupar en dos grandes categorías: no opioides (paracetamol y AINES) y opioides (morfina, codeína, meperidina,...).¹ En nuestro ámbito de atención primaria podemos encontrarnos con una paradoja en su uso: por un lado el temor a sus posibles efectos adversos que limita mucho su utilización tanto por los profesionales sanitarios como por el propio paciente (lo que lleva en ocasiones a un mal manejo del dolor, sobre todo en cuadros crónicos, con posibles consecuencias adversas en la gestante como hipertensión, ansiedad o depresión) y por otro lado la subestimación de los posibles efectos adversos de estos fármacos por parte del médico o incluso de la propia paciente, que los utiliza sin prescripción facultativa, ya que son percibidos como fármacos seguros, desconociéndose los efectos secundarios potencialmente adversos que tanto en la madre como en el recién nacido tienen estos medicamentos.

Dentro de los analgésicos no opioides, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos que basan su acción antipirética y analgésica en la reducción de la producción de prostaglandinas y tromboxanos (ambos derivados del ácido araquidónico) al inhibir a las ciclooxigenasas 1 y 2.¹ A esta familia de fármacos pertenecen analgésicos tan comunes como el ácido acetil-salicílico o el ibuprofeno, así como otros antiinflamatorios más potentes como la indometacina, el diclofenaco, el naproxeno o la nimesulida. Su uso en el tercer trimestre de la gestación se ha relacionado con casos de oligoamnios, insuficiencia renal materna o cierre intrauterino del conducto arterioso.¹ La dipirona magnésica o metamizol magnésico (Nolotil®) es un AINE ampliamente utilizado en Europa, aunque fue retirado por la FDA americana en 1977 por su posible asociación con casos de agranulocitosis y reacciones tóxicas graves tras su uso, asociación que hoy en día se encuentra en discusión.^{1,2} Aunque su uso en nuestro medio está muy extendido, existen menos estudios que con otros AINES sobre seguridad y efectos secundarios durante la gestación a pesar de que también se han descrito efectos adversos fetales y maternos debido a su utilización en el tercer trimestre del embarazo.³⁻⁷ En el presente artículo presentamos un recién nacido pretérmino con un hidrops fetal leve e hipertensión pulmonar, insuficiencia renal y oligoamnios en probable relación con la administración a la madre de dipirona magnésica en las últimas semanas previas al parto. El

conocimiento de la existencia de este cuadro y de la fisiopatología de esta entidad nos dará más herramientas de juicio a la hora de decidir el mejor tratamiento analgésico para nuestras pacientes gestantes.

Caso clínico

Recién nacida pretérmino mujer, de 35 semanas de edad gestacional hija de madre tercigesta, tercipara, de 23 años sin enfermedades de base. La gestación había cursado sin incidencias con serologías de infección connatal normales y ecografías también normales.

Una semana antes del nacimiento la madre presenta un cuadro de infección del tracto urinario que se trata inicialmente de manera ambulatoria con fosfomicina, pero que presenta mala respuesta clínica por lo que, cinco días antes del parto, se decide ingreso hospitalario con el diagnóstico de sospecha de pielonefritis aguda pautándose tratamiento con amoxicilina-clavulánico y dipirona magnésica i.v. (2gr/8horas). Los controles ecográficos fetales durante el ingreso objetivan una disminución progresiva de la cantidad de líquido amniótico con un índice de líquido amniótico (ILA) de 11 al ingreso (normal) y de 2 (muy disminuido) en el momento del parto, sugerente de oligoamnios. Unas horas antes del nacimiento la madre presenta un empeoramiento del estado general presentado un cuadro brusco de hipotensión y un registro cardiotocográfico con pérdida de bienestar fetal por lo que se realiza cesárea urgente. Nace una niña de 2840 gr. de peso (p 75) en presentación cefálica, con test de Apgar: 8/9 y gasometría umbilical dentro de límites de la normalidad. En la exploración física inicial llama la atención la presencia de un edema evolucionado de tronco y extremidades, que se encuentran algo empastadas con resto de exploración física normal.

En las primeras horas de vida precisa un aumento de las necesidades de FiO₂ suplementaria con escaso trabajo respiratorio, y discreta labilidad a la manipulación con controles gasométricos normales. Las tensiones arteriales permanecen en el límite bajo de la normalidad y presenta oliguria durante el primer día de vida. Durante su ingreso se realiza hemograma, controles seriados de PCR y perfil bioquímico fundamental que son normales, salvo creatinina plasmática de 1.3 mgr/dl con excreción fraccional de sodio en orina de una micción (EFNa) a los dos días de vida de un 1%, osmolaridad urinaria de 438 mOsm/l y cociente Cr orina/plasma: 90, datos sugerentes de insuficiencia renal aguda leve de probable etiología prerrenal. La radiografía de tórax mostró una cardiomegalia global con parénquima pulmonar normal, sin signos de edema intersticial, ni aumento de tamaño de los vasos pulmonares o derrame pleural. En la ecografía abdominal se objetivó una pequeña cantidad de

líquido libre perihepático y periesplénico, y en el ecocardiograma, realizado a las 18 horas de vida, se evidenció un ventrículo derecho hipertrófico, con mayor afectación septal inferior, hipertensión pulmonar moderada (80% de la sistólica sistémica) y un foramen oval permeable. No se objetivó la presencia de conducto arterioso, y la fracción de eyección (FE) se estimó en un 63%. También se evidenció la presencia de un pequeño derrame pericárdico. Los estudios microbiológicos (hemocultivo, cultivo de placenta) fueron negativos. Tampoco existió incompatibilidad del grupo sanguíneo entre la madre y la recién nacida, siendo A positivo en ambos casos, con Coombs directo negativo, lo que hacía muy improbable la etiología isoimmune del cuadro hidrópico.

Tras iniciar tratamiento con fluidoterapia intravenosa, oxigenoterapia y balance hídrico negativo presenta una mejoría clínica en los siguientes días, con un descenso ponderal de un 19% y desaparición de los edemas generalizados. Mejora también el cuadro respiratorio y hemodinámico sin precisar oxígeno a partir del tercer día de vida con aumento progresivo de las tensiones arteriales sin requerir en ningún momento drogas vasoactivas. En los siguientes controles ecocardiográficos realizados presenta una recuperación progresiva de la función cardíaca (FE: 83%) con descenso de las cifras de presión pulmonar, aunque al alta persiste una ligera hipertrofia del ventrículo derecho. Los datos clínicos y analíticos iniciales también mejoran progresivamente con normalización de cifras de creatinina plasmática y resto de controles bioquímicos normales.

Discusión

Los AINES son utilizados con frecuencia durante la gestación para el manejo del dolor agudo o subagudo de intensidad leve o moderada. En estudios realizados en humanos o modelos animales no se ha demostrado un aumento de efectos teratogénicos tras su uso a dosis terapéuticas durante el primer trimestre. Sin embargo incluso tratamientos de corta duración en fases finales de la gestación se asocian con un incremento sustancial del riesgo de cierre ductal intratuterino, por lo que se desaconseja su uso a partir de la semana 32 de gestación. La razón de este hecho se basa en que el mantenimiento del conducto arterioso en la vida fetal es un proceso activo dependiente de las prostaglandinas. Como los AINES ejercen su acción antiinflamatoria por la inhibición de las ciclo-oxigenasas (COX) 1 y 2 disminuyendo secundariamente la síntesis de prostaglandinas, especialmente la E1 y E2,¹ su utilización en el último trimestre de la gestación, sobre todo en las últimas semanas de la misma, puede producir un aumento de la sensibilidad del endotelio ductal a factores vasoconstrictores al disminuir la producción de estas prostaglandinas, evolucionando a una constricción transitoria o

incluso el cierre completo de este ductus.⁸ 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 indometacina.⁹⁻¹³ En menor medida se han descrito casos secundarios a dipirona magnésica,^{6,7} medicamento que es percibido como seguro por los profesionales sanitarios y que se utiliza con frecuencia en el tratamiento de la gestante con dolor leve o moderado debido a múltiples patologías. Si se produce una constricción del conducto arterioso se puede desarrollar postnatalmente un cuadro de hipertensión pulmonar persistente que en ocasiones es grave, sobre todo en casos de administración prolongada del AINE. En nuestra paciente existía el antecedente de la administración a la madre de dipirona magnésica a dosis elevadas unos días antes del parto y aunque no se estudió de manera específica la presencia del ductus arterioso en las ecografías prenatales realizadas en la última semana -la primera ecocardiografía postnatal está realizada a las 18 horas de vida- existen datos que sugieren una constricción ductal intraútero como son la inexistencia de gradiente de saturación pre-postductal desde el nacimiento en presencia de hipertensión pulmonar significativa (indicador indirecto de cierre ductal), la no visualización del ductus arterioso en esa primera ecografía realizada de manera precoz ni en los controles ecográficos posteriores, y la presencia de una hipertrofia del ventrículo derecho sugerente de sobrecarga ventricular mantenida. Esa constricción ductal intraútero fue el desencadenante del fallo de la contractilidad miocárdica y de la hipertensión pulmonar persistente tras el nacimiento.

Que esta constricción fuera producida por la administración materna de dipirona magnésica se ve apoyado además por la disminución del contenido en líquido amniótico en la última semana de la gestación, ya que también se han descrito cuadros de oligoamnios causados por la administración materna de este fármaco y de otros AINES⁴⁻⁶. Se especula que el mecanismo de producción de este oligoamnios también estaría en relación con la vasoconstricción renal secundaria a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas lo que condicionaría una afectación renal isquémica, aunque no es descartable que existan mecanismos de daño renal intrínseco farmacológico que provoquen una nefritis tubulointersticial aguda fetal. Independientemente del mecanismo patogénico lo que se produce es un deterioro en la función renal fetal que se refleja 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 supresión de la ingesta de dipirona mejora el cuadro.⁶ La mayoría de los casos publicados estaban relacionados con la administración de altas dosis del fármaco de manera prolongada, aunque se desconoce con exactitud el rango de dosis o tiempo de administración que son bien tolerados.

Además, y por esta afectación renal, también se han descrito casos de insuficiencia renal en gestantes y recién nacidos después de la utilización de este analgésico.^{5,14} En nuestra recién nacida además del oligoamnios se objetivó 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 causa del hidrops leve que presentaba en el momento del nacimiento (edema en tejido celular subcutáneo con discreta ascitis y derrame pericárdico) lo que apoya a la disminución del flujo sanguíneo renal como posible causa subyacente del cuadro renal. En muy plausible, por tanto, que la administración de dipirona a la madre en la última semana previa al parto desencadenara una cascada de eventos fisiopatológicos como fueron el cierre precoz del ductus arterioso, la hipertensión pulmonar con hipertrofia ventricular derecha así como el oligoamnios y la insuficiencia renal en la recién nacida, eventos que se resolvieron de manera satisfactoria tras el parto.

¿Qué otros fármacos analgésicos podemos entonces utilizar en la gestación desde nuestras consultas de atención primaria? El paracetamol, un fármaco con propiedades analgésicas similares a los salicilatos pero con menor actividad de inhibición periférica de las ciclo-oxigenasas (lo que disminuye su acción antiinflamatoria pero mantiene su potencia analgésica y antipirética)¹ ha demostrado su seguridad en todas las fases de la gestación a dosis terapéuticas y es por tanto la alternativa más eficaz e inocua. Un reciente estudio que incluyó a un gran número de mujeres gestantes demostró que su uso no produjo un aumento del riesgo de anomalías congénitas ni de otros efectos adversos durante el embarazo.^{15,16} En los últimos años sin embargo se ha relacionado su administración durante la gestación e incluso en la primera infancia al posible desarrollo en épocas más tardías de la vida de rinitis alérgica o asma.¹⁷⁻²⁰ Se necesitan más estudios que clarifiquen este punto y que establezcan las indicaciones de su utilización, pero por el momento sigue siendo el fármaco analgésico de primera elección. Por otro lado el ácido acetilsalicílico (aspirina) ha sido ampliamente utilizado durante el embarazo y, aunque no se han encontrado malformaciones fetales a dosis terapéuticas, se desaconseja su utilización por los efectos adversos que puede inducir sobre la función plaquetaria y la hemostasis, lo cual puede aumentar el riesgo de hemorragias, tanto en la madre como en el feto. Además su uso en dosis elevadas durante la gestación parece relacionarse con un riesgo elevado de disrupción vascular, y malformaciones congénitas, en particular gastroquisis y se ha asociado también a crecimiento intrauterino retardado.^{15, 21} En cualquier caso varios estudios multicéntricos han demostrado que dosis bajas de aspirina, administradas en mujeres con abortos de repetición, son seguras sin efectos secundarios aparentes en el feto o la madre, aunque su eficacia está actualmente en entredicho a la luz de los últimos datos publicados que no muestran una clara

mejoría del pronóstico reproductivo en estas mujeres²²⁻²⁴

En ocasiones, y en especial cuando la intensidad del dolor es elevada se pueden utilizar analgésicos opiodes (agonistas opioides como la morfina o la codeína, análogos sintéticos opioides como el tramadol o agonistas de receptores de la meperidina)¹⁵ Su uso en los dos primeros trimestres del embarazo es seguro, y no se ha relacionado con un mayor riesgo de malformaciones mayores o menores.^{15, 25} Debemos ser cuidadosos con su uso crónico o en fases tardías de la gestación ya que podemos provocar un síndrome de abstinencia neonatal a dosis terapéuticas incluso cuando se utilizan presentaciones como los parches transdérmicos de fentanilo.²⁶⁻²⁸

Conclusión

A pesar de la extensión de su uso, la utilización de dipirona magnésica al final del tercer trimestre de la gestación ha de ser valorada con cautela, al igual que se hace con otros AINES, ya que puede tener efectos adversos graves en el recién nacido sin que se conozcan las dosis ni el tiempo de uso necesario para producirlos. En estas etapas de la gestación es preferible utilizar otros analgésicos (paracetamol) o incluso valorar el uso de derivados opioides en casos de dolor severo, que tienen menos efectos secundarios a corto plazo en el feto, teniendo en cuenta la posibilidad de un síndrome de abstinencia neonatal en casos de tratamientos prolongados o en fases muy tardías del embarazo. En los casos en los que sea inevitable la utilización de dipirona magnésica se debe hacer una cuidadosa evaluación ecográfica de la permeabilidad del conducto arterioso así como de la cantidad de líquido amniótico y de la función renal materna. En fases iniciales del embarazo la utilización de AINES o analgésicos opioides a dosis terapéuticas es eficaz y segura, sin haberse demostrado un aumento de las tasas de teratogenicidad derivadas de su uso.

Bibliografía

1. The Analgesics Anti-inflammatory drugs and antipyretics. En Martindale: The complete drug reference. 32ª ed. Londres: Pharmapress 1999; p 1-91
2. The international agranulocytosis and aplastic anemia study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. JAMA 1986; 256:1749-57.
3. Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Epidemiology.1996;7:533-5.
4. Catalan JL, Santonja J, Martinez L, Jimenez NV. Oligoamnios asociado al uso de dipirona magnésica. Med Clin (Barc) 1995;104(14):541-3.
5. 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 women. Nephrol Dial Transplant 2003;18(8): 1679-80.
6. Weintraub A, Mankuta D. Dipyron-induced oligohydramnios and ductus arteriosus restriction IMAJ 2006;8:722-723
7. 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(6):650-65

8. Momma K, Takeuchi H. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*. 1983;26:631-41.

9. 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 Jul;22(4):440-1.

10. Goldenberg RL, Davis RO, Baker RC. Indomethacin-induced oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1196-7.

11. Paladini D, Marasini M, Volpe P. Severe ductal constriction in the third-trimester fetus following maternal self-medication with nimesulide. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25:357-61.

12. Auer M. Prenatal diagnosis of intrauterine premature closure of the ductus arteriosus following maternal diclofenac application. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23:513-6.

13. Azancot-Benisty A, Benifla JL, Matias A, De Crepy A, Madelenat P. Constriction of the fetal ductus arteriosus during prenatal betamethasone therapy. *Obstet Gynecol*. 1995;85:874-6.

14. 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 Dec;8(6):700-4.

15. Babb M, Koren G, Einarson A. Treating pain during pregnancy. *Can Fam Physician* 2010 Jan 56: 25-26

16. Rebordosa C, Kogevinas M, Bech BH, Sørensen HT, Olsen J. Use of acetaminophen during pregnancy and risk of adverse pregnancy outcomes. *Int J Epidemiol* 2009;38(3):706-14. Epub 2009 Mar 30.

17. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1295-306.

18. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Evers S, Weatherall M, et al The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2010 Jan;40(1):32-41.

19. Allmers H, Skudlik C, John SM Acetaminophen use: a risk for asthma? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009 Mar;9(2):164-7.

20. Shaheen SO, Newson RB, Smith GD, Henderson AJ. Prenatal paracetamol exposure and asthma: further evidence against confounding. *Int J Epidemiol*. 2010 Jun; 39(3):790-4.

21. Werler MM, Mitchell AA, Moore CA, Honein MA. Is there epidemiologic evidence to support vascular disruption as a pathogenesis of gastroschisis? *Am J Med Genet A* 2009;149(7):1399-406.

22. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004734.

23. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1586-96.

24. James AH, Brancazio LR, Price T. Aspirin and reproductive outcomes. *Obstet Gynecol Surv*. 2008 Jan;63(1):49-57.

25. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 319-20.

26. Khan K, Chang J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(1):F59-60.

27. Reynolds EW, Riel-Romero RM, Bada HS. Neonatal abstinence syndrome and cerebral infarction following maternal codeine use during pregnancy. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(7):639-4

28. Einarson A, Bozzo P, Taguchi N. Use of a fentanyl patch throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(1):20.