

J.J. Martí Solé, M. Pasarissas Sala

An Esp Pediatr 1996;44:387-388.

Posible asociación entre la administración materna de metamizol e hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido

Introducción

La elevada resistencia vascular pulmonar *in útero* es un componente necesario para el mantenimiento de la circulación fetal normal. En el momento del nacimiento se inicia una serie compleja de fenómenos con el objetivo de sustituir la placenta por el pulmón como órgano principal de intercambio gaseoso. En la primera inspiración la resistencia vascular pulmonar disminuye de forma notable y sigue disminuyendo en las primeras horas y días de edad. Existe un grupo heterogéneo de procesos que pueden modificar este fenómeno normal, en los cuales la resistencia vascular pulmonar no disminuye, ocasionando la hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN) o persistencia de la circulación fetal^(1,2).

Aunque la fisiopatología básica de HPPN se conoce de modo incompleto, la administración materna de determinados fármacos puede producir HPPN debido al cierre fetal del ductus arterioso y la consiguiente hipertrofia de la capa muscular de las arteriolas pulmonares⁽³⁾.

Aportamos dos casos de HPPN con el antecedente materno de administración de metamizol (Dipirona) en los días anteriores al parto.

Casos clínicos

Caso 1

RN varón, hijo de una madre de 31 a. Paridad 1-0-0-1. Gestación controlada, normal hasta unos 15 d. antes del parto, que presenta cialgia, iniciando tratamiento 4 d. después con Baralgin® y diazepam durante 7 d., hasta que ingresa en nuestro centro por persistencia de la cialgia. Durante su ingreso se le administró metamizol y complejo vitamínico B hasta el parto. Al no mejorar el cuadro se induce el parto con occitócicos. En total estuvo tomando metamizol los 11 d. previos al parto.

Parto a las 37 s. 3 d., amniorrexis artificial 8 h. antes del parto, aguas claras y escasas, eutócico, cefálico, 1 circular apretada, anestesia peridural, registros normales durante el parto sólo algún DIP I durante el expulsivo.

PN: 2.900, T: 47, PC: 34. Apgar: 8/9, no reanimación.

Al subir a la nursery presenta coloración algo pálida de piel con acrocianosis, quejido intermitente, discreto distrés, sensorio despejado, activo, responde a estímulos. A C/R.: buena ventilación pulmonar, no soplos. T^a Rectal: 35°. Se deja en la incubadora con O₂ al 25%, manteniendo unas saturaciones de O₂ en pie I., entre 90-95% durante las primeras 4 h.

Posteriormente precisa concentraciones de O₂ cada vez más altas para mantener la Sat. normal, presentando ocasionalmente caídas bruscas de la Sat. de muy breve duración que se recuperan espontáneamente. Se procede a su traslado a un hospital de nivel III.

A su ingreso, a las 6 h. de edad, iniciaron intubación endotraqueal y ventilación mecánica, precisando desde las primeras horas necesidades de O₂ altas, manteniendo TcPCO₂ correctas. Se practica Rx tórax donde se aprecia discreta cardiomegalia. Analítica sanguínea normal. Cultivos de sangre y LCR negativos. TA: 56/45. Ante la sospecha de HPPN se practica ecocardiograma Doppler que confirma el diagnóstico, por lo que se decide curarización y administración de drogas vasoactivas.

Presenta mala evolución clínica con necesidades de O₂ cada vez más altas, varios neumotórax D. que requieren drenaje, shock cardiogénico, 2 episodios de bradicardia, no recuperándose de la última, produciéndose la muerte por paro cardiorrespiratorio a los 6 días de edad.

La anatomía patológica es compatible con HPPN: se evidencia ductus arterioso abierto, foramen oval permeable, e hipertrofia de la pared de las arterias de mediano y pequeño calibre. Además, se hallan signos compatibles con insuficiencia cardíaca D., hepatoesplenomegalia, traqueítis aguda severa con signos de bronquitis obstructiva, bronconeumonía LSI. y hemato-poyesis extramedular focal en hígado y bazo.

Caso 2

RN varón, hijo de una madre de 20 a. Paridad 1-0-1-1. Gestación poco controlada, de curso normal hasta 5 días antes del parto, que presenta cólico nefrítico al que se añade odontalgia 2 días más tarde. Inició tratamiento con N-butilbromuro de hioscina, amoxicilina y paracetamol para posteriormente pasar a N-butilbromuro de hioscina y metamizol. En total estuvo tomando metamizol los 3 días previos al parto a una dosis total de 1 g el primer día y de 1,575 g los dos restantes.

Parto a las 40 s., espontáneo, amniorrexis artificial 4 h. an-

Servicio de Neonatología. Hospital de L'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

Correspondencia: Dr. J.J. Martí Solé.

Hospital de L'Esperit Sant. Avgda. Mossén Pons i Rabadá, s/n. 08923 Santa Coloma de Gramenet (Barcelona)

Recibido: Noviembre 1994

Aceptado: Octubre 1995

tes del parto, aguas claras, eutócico, cefálico, I circular apretada, anestesia peridural.

PN: 3.050, T: 49,5, PC: 34. Apgar 6/8/10. Reanimación fácil, aspiración + O₂.

La primera revisión neonatal es normal con una Sat. de O₂ en pie I. de 94%. Lactancia materna. La madre sigue tratamiento postparto con metamizol 1,150 g el primer día y piroxicam 40 mg al día los 5 días siguientes al parto.

A los 3 días presenta una Sat. O₂ en pie I. y mano D. de 88% con exploración clínica dentro de la normalidad.

A los 5 días presenta subcianosis con unas Sats. de O₂ de 85% por lo que se remite a un hospital de nivel III para su estudio.

A su ingreso se practica gasometría confirmándose la hipoxemia, que desaparece al administrar O₂ al 100%. Ante la sospecha de HPPN se practica ecocardiograma Doppler que demuestra hipertensión pulmonar con shunt D-I a través del foramen oval; el ductus arterioso estaba cerrado.

Ingresado 6 días, buena evolución. Al alta exploración física y gasometría normales.

Discusión

Aportamos los 2 primeros casos de posible asociación entre la administración materna de metamizol e HPPN.

La sal magnésica del metamizol que posee un efecto analgésico-antiinflamatorio, fue utilizada por primera vez en 1913 coincidiendo con la Primera guerra mundial, siendo comercializada en 1922. Ampliamente utilizada en nuestro país, en donde forma parte de unos 15 preparados comerciales. También se comercializa en 17 países más, algunos próximos, como Francia, Italia y Alemania, pero no lo está por ejemplo en Inglaterra y Estados Unidos.

El metamizol, al igual que los AINEs, inhibe la síntesis de las prostaglandinas y a pesar de su menor potencia inhibitoria, se ha demostrado que produce la vasoconstricción del ductus arterioso en fetos de ratas^(4,5), por tanto, en teoría, puede desencadenar como los AINEs una HPPN si se dan unas condiciones mínimas de dosis y tiempo de administración antes del parto.

En el último trimestre del embarazo, se alarga la vida media del metamizol⁽⁶⁾ por un enlentecimiento en la eliminación de sus metabolitos de hasta un 39,1%, y además, en los RN alimentados al pecho hay que tener en cuenta que este fármaco se halla presente en la leche materna⁽⁷⁾.

En nuestro primer caso, la madre estuvo tomando metamizol los 11 d. previos al parto, produciéndose en el RN una HPPN grave que determinó su fallecimiento a los 6 días de edad, sin que existiera aparentemente ningún otro condicionante que favoreciera la presentación de la HPPN: no hubo asfixia, los cultivos iniciales fueron negativos, no había policitemia y se descartaron las malformaciones cardiopulmonares. En el segundo caso, la madre estuvo tomando metamizol sólo los 3 d. previos al parto; nació un RN aparentemente normal, pero co-

mo la madre tomó en el postparto metamizol y piroxicam que pasan a la leche y a través de ésta al RN, se podría haber dificultado la disminución de la resistencia vascular pulmonar, constatándose a partir del tercer día una HPPN leve que evolucionó favorablemente.

Hemos creído necesario alertar sobre las posibles consecuencias fatales que en el RN puede tener la administración materna de metamizol, al igual que los AINEs, cerca del parto. Los 2 casos presentados son los únicos en que tenemos constancia de que a las madres que han dado a luz en nuestro hospital se les haya administrado metamizol en los días que preceden al parto y durante más de 24 horas. Con respecto a su administración en el puerperio son muchas las madres que toman analgésicos-antiinflamatorios⁽⁸⁾ y es excepcional el RN con lactancia materna que sufre una HPPN; y aunque en nuestro caso fue leve y fácilmente reversible, existe una referencia⁽⁹⁾ de un caso de cianosis y apnea en un RN expuesto a metamizol a través de la leche materna.

En España, las mujeres embarazadas reciben algunos fármacos⁽¹⁰⁾: metamizol, AINEs que pueden provocar el cierre prenatal del ductus y la consiguiente HPPN. Estos fármacos son prescritos habitualmente por odontólogos, traumatólogos o reumatólogos, los cuales, no suelen conocer las posibles alteraciones sobre el feto. El objetivo de esta comunicación es alertar a todos los profesionales de estos posibles efectos adversos. Por todo ello, creemos que hay que restringir su uso en las embarazadas sobre todo a partir de la semana 34 de gestación.

Bibliografía

- 1 Walsh-Sukys Michele C: Hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido: «vuelta a la caja negra». *Clin Perinatol (ed. española)*, 1993;1:137-154
- 2 Donoso F, Moro M: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. *An Esp Pediatr*, 1990;33:101-105
- 3 Brooks PM, Needs CJ: Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Baillière's Clin Rheumatol*, 1990;4:157-171
- 4 Momma K, Takeuchi H: Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins*, 1983;26:631-643
- 5 Momma K, Hagiwara H, Konishi T: Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins*, 1984;28:527-536
- 6 Noschel H: Research on pharmacokinetics during pregnancy. *Arch. Toxicol.*, 1980;(suppl 4):380-384
- 7 Benerjee NC: Excretion of amonopyrine and its metabolites into cow's milk. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967;10:604-612
- 8 Grupo de Trabajo DUP España: Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (IV). Los fármacos utilizados durante la lactancia. *Med Clin (Barc)*, 1992;98:726-730
- 9 Rizzoni G, Furlanut M: Cyanotic crises in a breast-fed infant from mother taking dipyrone. *Human Toxicol*, 1984;3:505-507
- 10 Grupo de Trabajo DUP España: Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (II). Los fármacos utilizados durante la gestación. *Med Clin (Barc)*, 1991;96:11-15.