

Injuria renal aguda neonatal por enalapril

Acute renal failure induced for enalapril

ZOILA MARGARITA INSIGNARES-VIZCAÍNO¹, MARGARITA MARÍA ECHEVERRI-CARDONA¹,
MAURICIO FERNÁNDEZ-LAVERDE²

Forma de citar: Insignares-Vizcaíno ZM, Echeverri-Cardona M, Fernández-Laverde M.
Injuria renal aguda neonatal por enalapril. Rev CES Med 2013; 27(1):83-91

RESUMEN

Una gran cantidad de fármacos pueden causar nefrotoxicidad en niños. Algunos factores predisponentes como la edad, farmacodinámica, farmacocinética, dosis del fármaco y medicaciones concomitantes, influyen en la severidad de la nefrotoxicidad. En los menores, especialmente en el periodo neonatal, la incidencia y etiología de la insuficiencia o falla renal aguda no está bien definida. Sin embargo, se sabe que los neonatos tienen una alta incidencia, especialmente luego de cirugía cardíaca, asfixia severa o parto prematuro. Pero la nefrotoxicidad por fármacos es causa también de insuficiencia renal aguda neonatal, siendo los medicamentos más relacionados los antiinflamatorios no esteroideos, aminoglicósidos, vancomicina, anfotericina B, agentes antivirales, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los medios de contraste radiológico. Los mecanismos fisiopatológicos directos de nefrotoxicidad incluyen la vasoconstricción intrarrenal, la necrosis tubular aguda, la nefritis intersticial aguda y, con menos frecuencia, la obstrucción tubular. El enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se utiliza en una variedad de enfermedades cardiovasculares y renales. Es escasa la experiencia con esta medicación en neonatos, pero se deben tener en cuenta sus efectos secundarios, principalmente la alteración de la función

1 Pediatra, residente de Neonatología correo electrónico: zoilin2@une.net.co

2 Pediatra intensivista Universidad CES Medellín. Jefe de postgrado Pediatría y posgrado de Cuidados Intensivos Pediátricos de la Universidad CES Medellín.

Recibido: febrero 25 de 2013. **Revisado:** junio 6 de 2013. **Aceptado en:** junio 25 de 2013.



renal. Se describe el caso de un recién nacido pretérmino con falla renal aguda posiblemente asociada al uso de enalapril y se presenta una revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE

Nacimiento pretérmino

Falla renal aguda

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

ABSTRACT

A number of drugs can cause nephrotoxicity in children. Some predisposing factors such as age, pharmacodynamics, pharmacokinetics, drug doses and concomitant medications influence the severity of nephrotoxicity. In children, especially in the neonatal period the incidence, prevalence and etiology of acute renal failure is poorly defined. However it is known that infants have a high incidence, especially after cardiac surgery, severe asphyxia or premature birth. Drug nephrotoxicity is a major cause of neonatal acute renal failure; the drugs were more related nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, vancomycin, amphotericin B, antiviral agents, and inhibitors of angiotensin converting enzyme and radiocontrast agents. The pathophysiological mechanisms of nephrotoxicity include direct intrarenal vasoconstriction, acute tubular necrosis, acute interstitial nephritis and tubular obstruction less frequently. Enalapril an inhibitor of angiotensin converting enzyme, is used in a variety of cardiovascular and renal diseases. The experience with this medication in infants is small, has several side effects, among these the most important is the alteration of renal function due to a decrease in both renal perfusion due to hypotension, as a drop in glomerular filtration fraction and direct nephrotoxic effect. We describe a case of acute renal failure possibly associated with the use of

enalapril in a preterm newborn and performing a literature review.

KEY WORDS

Birth, preterm

Acute renal failure

Inhibitors of angiotensin converting enzyme

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda es una condición que se está haciendo cada vez más común en las unidades de cuidado intensivo neonatal (1). Igualmente, un creciente número de medicamentos van siendo introducidos en el manejo de las múltiples enfermedades y complicaciones que estas conllevan en los recién nacidos, máxime si son prematuros. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) han sido reportados como útiles en el manejo de algunas formas de falla cardíaca en pediatría y en adultos. En recién nacidos su uso apenas se ha venido documentando.

Presentamos un caso en el cual se utilizó enalapril, uno de los primeros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina usado dentro del contexto de un recién nacido pretérmino con falla cardíaca. Más allá de la indicación, el propósito es describir una complicación que se puede presentar en relación a su utilización.

Se realizó una revisión de las bases de datos *Pubmed* y *Medline*, utilizando palabras como *falla renal, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e injuria renal por drogas o medicamentos*. Se seleccionaron artículos donde había descripciones similares. Se encontraron 11 casos de reporte de falla renal aguda en relación con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trataba de una paciente nacida prematura a las 29,4 semanas de gestación, quien nace no vigorosa, con recuperación inmediata adecuada, con 1 240 g de peso y 39 cm de talla. Desde el nacimiento presentó dificultad respiratoria, por lo que es trasladada a una unidad neonatal con diagnóstico de síndrome de *distrés* respiratorio temprano. A las 48 horas de vida se le ausculta soplo holosistólico en región paraesternal alta, por lo que se le realiza ecocardiografía que muestra *ductus* arterioso permeable e hipertensión pulmonar leve a moderada, por lo cual no se considera indometacina.

Al cuarto día de vida, y con diagnóstico de falla cardíaca por *ductus* persistente, se inicia diurético. Al sexto día de vida continua con signos de falla cardíaca por lo que se le administra enalapril en dosis de 0,1 mg/día (0,08 mg/kg/día), la cual se suspende a las 24 horas por hipotensión, oliguria y signos de hipoperfusión. Ante la persistencia del gasto urinario en el límite inferior (gasto urinario normal entre 0,5 a 1 ml/k/h), además de hipotensión, se inicia dopamina en dosis de 5 mcg/kg/min (con aumento hasta 10 mcg/kg/min).

Se realizan ecografías renal y cerebral, las cuales son normales. Una ecocardiografía de control reporta foramen oval permeable, dilatación de cavidades izquierdas, *ductus* arterioso permeable de 1,6 mm en extremo pulmonar, sin signos de hipertensión pulmonar, con fracción de eyección de 76 %.

La paciente continúa en oliguria (0,8 cc/kg/h) y se evidencia acidosis metabólica, por lo que se reinicia diurético y se realizan pruebas de función renal, que reportan: nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) 85 mg/dl y creatinina de 3,0 mg/dl. El control a las 24 horas reporta BUN de 90 mg/dl, creatinina de 3,5 mg/dl y gasto urinario de 0,6 cc/Kg/h. Con los anteriores resultados se hace diagnóstico de falla renal aguda, posiblemente secundaria a nefrotoxicidad por enalapril.

Se instaura diálisis peritoneal con gasto urinario inicial de 0,4 cc/Kg/h, creatinina 4,2 mg/dl y BUN de 100 mg/dl, recibiendo 10 sesiones. La terapia dialítica fue bien tolerada y al día 34 es dada de alta sin complicaciones, y con un gasto urinario de 4 cc/kg/h, BUN de 12 mg/dl y creatinina de 0,5 mg/dl (gráfico 1).

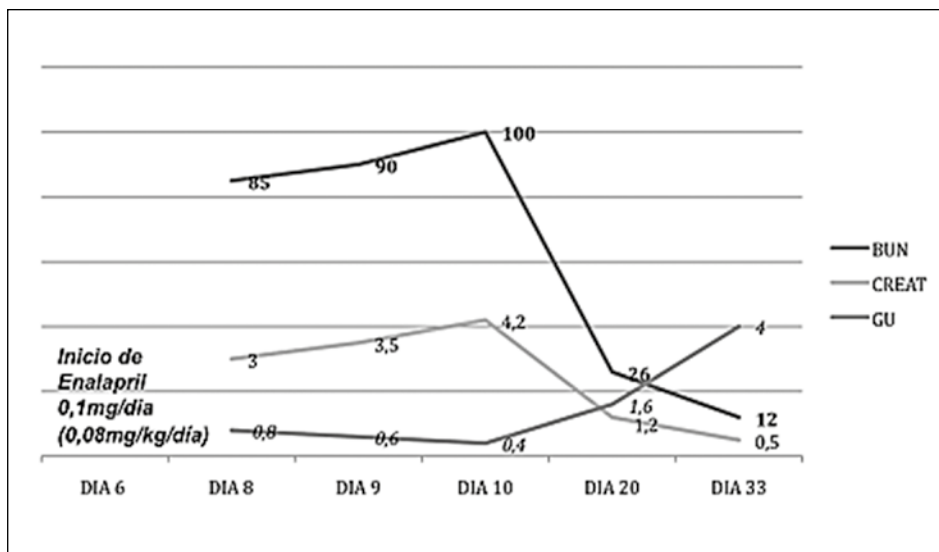


Gráfico 1. Relación enalapril y función renal

DISCUSIÓN

Se describe el caso de una paciente prematura que recibió al sexto día de vida una dosis única de enalapril y que posteriormente presenta hipotensión, hipoperfusión y signos de bajo gasto. A las 48 horas presenta falla renal aguda con mala progresión a pesar de la suspensión del fármaco, se identifica la posible relación entre el inicio del enalapril y la aparición de la falla renal. Otros posibles factores de riesgo para el desarrollo de falla renal en la paciente fueron el uso amikacina, la hipotensión, la prematurez y el ductus arterioso permeable.

En el útero, la placenta tiene la principal función excretora en lugar del riñón. Para esto el feto debe mantener el tono vascular renal, alto, y el flujo sanguíneo renal, disminuido (2). Esto lo logra teniendo niveles altos de renina y angiotensina II, las cuales disminuyen en el periodo neonatal hasta llegar a su rango normal de la adultez. Se ha especulado que estos niveles elevados aumentan la predisposición de los recién nacidos que reciben inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a desarrollar disfunción renal (3).

Principalmente, la angiotensina actúa causando vasoconstricción sobre la arteriola eferente. Los antagonistas de angiotensina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la producción de angiotensina II, que lleva a la reducción de la velocidad de filtración glomerular por vasodilatación de la arteriola eferente. Esta vasodilatación causa una caída drástica de la tasa de filtración glomerular que puede conducir a falla renal aguda (4,5).

La dosis 0,06 mg/kg/día de enalaprilato intravenoso, es equivalente a 0,12 mg/kg/día de enalapril oral. Se ha observado que ésta es efectiva en niños con falla cardiaca y cortocircuito de izquierda a derecha. En nuestro caso la paciente recibió una dosis única de enalapril de 0,08 mg/kg.

Leversha *et al.* describen una serie de 63 niños, donde utilizaron enalapril para tratar la falla cardiaca. La dosis máxima promedio fue de 0,3 mg/kg/día y se reportó falla renal aguda en ocho pacientes (12,6 %), de los cuales tres fueron neonatos (37,5 %). La falla renal se presentó en los primeros cinco días del inicio del fármaco. Los tres neonatos murieron. En ese reporte se mostró que la falla renal estuvo relacionada con menor edad, bajo peso y cortocircuito de izquierda a derecha. Las dosis fueron más altas que en otros reportes (6).

Schilder y Van den Anker describen un recién nacido pretérmino quien fue tratado por hipertensión arterial con una dosis de 0,1 mg/kg/día de enalapril oral, presentando posteriormente hipotensión severa y falla renal secundaria. El paciente sobrevivió sin requerir diálisis (7).

Frenneaux *et al.* (8), describen ocho recién nacidos con edades entre los 4 y 12 días, con falla cardiaca refractaria al tratamiento convencional de diuréticos, por lo que se indicó enalapril en dosis de 0,1 mg/kg/día y se aumentó, según necesidad, hasta 0,43 mg/kg/día. Uno de los niños, con diagnóstico de miocarditis, no toleró el enalapril, presentó hipotensión severa y falleció por falla cardiaca intratable. En un estudio con seis neonatos que presentaban cardiopatía con cortocircuito aorto-pulmonar congénito y uno con coartación simple de la aorta, dos semanas después de iniciar el enalapril mejoró la falla cardiaca en todos y ninguno presentó falla renal (8). Sluysmans *et al.* (9), reportan siete niños con una edad media de 2,9 meses y falla cardiaca secundaria a defecto septal ventricular y Lloyd *et al.* (10) reportan diez niños después del periodo neonatal. En estos no se describe ningún caso de falla renal utilizando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a dosis convencionales.

El captopril, un inhibidor de la enzima convertidora de acción corta, con mayor margen de seguridad farmacológica para evitar la nefrotoxi-

cidad, también es utilizado en la etapa neonatal, con casos reportados de falla renal aguda (11-13). En la publicación de Lee *et al.* (14) se describen tres casos de prematuros con falla cardiaca con dosis inicial de captopril recomendada para el nacido a término de 0,01 mg/kg/dosis cada 8 a 12 horas y para el nacido pretérmino de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 8 a 24 horas, donde la dosis en neonatos a término es 10 veces mayor, sin cambio en la dosis de enalapril para los neonatos a término o pretérmino. Se empleó una dosis de 0,04-0,1 mg/kg cada 24 horas (15).

También se ha discutido que los neonatos con lesiones cardiacas congénitas puedan tener mayor riesgo de falla renal aguda secundaria a bajo gasto cardiaco (16). Esta relación ha sido analizada por Harrison *et al.* (14), quienes identifican que los recién nacidos con trasposición de grandes vasos y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico mostraron un aumento de la creatinina sérica con el uso de estos medicamentos. Algunas condiciones que comprometan el volumen sistólico (precarga, postcarga y contractibilidad) pueden activar el eje renina - angiotensina - aldosterona y, potencialmente, aumentar el riesgo de falla renal aguda durante el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (14,17).

En general, en casi todos los casos descritos, la disfunción renal ocurre en las primeras 24 a 72 horas, luego del inicio del inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que la duración de la falla renal fue proporcional a

la dosis utilizada. El desarrollo de hipotensión en las siguientes horas de haber administrado el fármaco puede ser el primer signo de alarma del inicio del daño renal. Estudios de farmacocinética sugieren que es necesario el monitoreo de los signos vitales, debido al prolongado aclaramiento de creatinina en neonatos especialmente aquellos con falla cardiaca (14).

En el estudio de Nakamura *et al.* (18), se reportan tres niños de menos de 20 días de vida a quienes se les administró enalapril. Ellos presentaron una concentración pico retardada y una disminución del metabolito activo del enalapril, comparados con niños de mayor edad, con una vida media de 10,3 horas comparados con 2,07 horas en niños mayores. El inicio de acción de acción del enalapril es de una a dos horas y el tiempo de acción es de 8 a 24 horas; en contraste, el inicio de acción del captopril es de 15 minutos y el efecto pico a los 30 minutos. En los niños con falla cardiaca puede verse un retraso del pico máximo hasta los 90 minutos (20).

El tiempo de acción del captopril es de dos a seis horas, pero podría ser significativamente mayor. Basados en estos conceptos farmacocinéticos teóricos, la selección inicial de un agente de acción corta, como el captopril, podría reducir la posibilidad de una complicación hemodinámica y así la posibilidad de daño renal por hipotensión y bajo gasto; sin embargo, podemos apreciar que los casos de falla renal aguda por captopril también son informados, incluso utilizando una dosis óptima del fármaco (cuadro 1) (17,19).

Cuadro 1. Casos de nefrotoxicidad por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

| Autor | Descripción | Dosis/día | Resultados | Indicación |
|----------------------|--|------------------------|---|---------------------------------|
| <i>Schilder (6)</i> | Prematuro de 25 semanas. HTA neonatal por trombosis de la arteria umbilical | Enalapril 0,1 mg/Kg | Anuria y falla renal con una dosis, hipotensión temprana. Función renal recuperada en pocos días | HTA |
| <i>Tack</i> | Ocho prematuros con DPB, siete con hipertrofia ventricular | Captopril 0,3 mg/Kg | Hipotensión, oliguria. Cuatro pacientes con hipotensión severa y oliguria sin respuesta a líquidos | IC |
| <i>Hymes</i> | Prematuro de 33 semanas. HTA neonatal | Captopril 0,3 mg/Kg | Hipotensión y oliguria después de una dosis. Al disminuir el captopril recuperación de la función renal | HTA |
| <i>Wood</i> | Prematuro de 33 semanas con coartación periductal, defecto septal ventricular y arco aórtico hipoplásico | Captopril 0,5 mg/kg | Luego de varias dosis de captopril, falla renal aguda, mejoría a la semana con la suspensión del fármaco | HTA |
| <i>Harrison (13)</i> | Prematuro de 33 semanas con coartación periductal, arco aórtico hipoplásico y defecto ventricular septal | Captopril 4,4 mg/kg | Recuperación función renal al suspender el fármaco | OSVI HTA |
| <i>Maliheh</i> | Nacido a término con interrupción del arco aórtico | Captopril 0,5 mg/kg | Dos días después del captopril, falla renal aguda anúrica. Recuperación al suspender el fármaco | OSVI -ICC |
| <i>Maliheh</i> | Prematuro de 36 semanas con coartación juxtaductal y defecto septal ventricular | Captopril 0,5 mg/kg | Falla renal anúrica, recuperación función renal al suspender el fármaco | OSVI |
| <i>Dutta</i> | Nacido a término con defecto septal ventricular | Enalapril 0,1 mg/kg | Tres días después de inicio del fármaco, falla renal aguda, sin mejoría requirió diálisis, con recuperación de la función renal | Defecto septal ventricular -ICC |
| <i>Krishna</i> | Infante de 1,5 años. Síndrome Down, ICC, canal atrio-ventricular | Captopril 0,5 mg/kg | Falla renal luego de 3 semanas de inicio del enalapril | CIV - ICC |

Cuadro 1. (Continuación) Casos de nefrotoxicidad por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

| Autor | Descripción | Dosis/día | Resultados | Indicación |
|---------------------|--|--|--|------------|
| <i>Krishna</i> | Paciente de 2,5 meses, Síndrome Down, Posquirúrgico de cierre DAP y bandaje pulmonar. | Captopril 0,17 mg/kg | Falla renal luego de una semana de inicio del fármaco | CIV - ICC |
| <i>Leversha (5)</i> | Sesenta y tres pacientes, edad media de 5,4 meses | Enalapril 0,1 a 2,5 mg/kg | Falla renal en ocho pacientes al quinto día de inicio del fármaco | CIV - ICC |
| <i>Gantenbein</i> | Cuarenta y tres recién nacidos y lactantes con corrección de enfermedad cardíaca congénita | Captopril 0,05 mg/kg/ dosis | Falla renal en seis pacientes. El peso menor de 500 gr fue factor riesgo alto para falla renal | CIV - ICC |
| <i>Lee (14)</i> | Tres nacidos pretérmino con ductus arterioso permeable | Un paciente con enalapril 0,1 mg/kg, dos con captopril 0,3 mg/kg | Dos pacientes mal desenlace, una muerte documentada. Mejoría función renal con suspensión fármaco. | CIV - ICC |

DBP: Displasia broncopulmonar. **HV:** Hipertrofia ventricular. **OSVI:** Obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. **HTA:** hipertensión arterial. **CIV:** comunicación interventricular. **ICC:** falla cardíaca congestiva

CONCLUSIONES

El enalapril y otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deberán ser iniciados con precaución en recién nacidos pretérmino, especialmente en aquellos con cortocircuito de izquierda a derecha, falla cardíaca y, en general, pacientes con cardiopatía congénita, ya que son susceptibles a la neurotoxicidad inducida por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Se deberán preferir los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de vida media corta.

La falla renal aguda ha sido reportada en neonatos en los cuales se ha empleado la dosis recomendada, por lo que es aconsejable, si se elige el enalapril como fármaco indicado, iniciar el tratamiento con dosis bajas.

La disfunción renal temprana puede ser revertida retirando el fármaco para evitar el daño secundario, producido por la hipotensión y también mejorando hemodinámicamente al paciente; pero una vez se presenta la anuria o se encuentran indicaciones de terapia de remplazo renal, ésta no debe retrasarse para mejorar el pronóstico.

La necesidad de iniciar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en esta población de riesgo debe ser evaluada con cuidado. Durante la iniciación del fármaco, la inestabilidad hemodinámica y los cambios en el gasto urinario pueden ser los primeros predictores de desarrollo de falla renal. Hasta que existan mayores estudios de farmacocinética y farmaco-

dinamia en el nacido pretérmino, se deberá seleccionar un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina de corta acción y con una dosis conservadora para prevenir la neurotoxicidad aguda.

REFERENCIAS

1. Vogt BA, Dell KM. The kidney and urinary tract. En: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Martin, Fanaroff, Walsh editors. 9th Edition. 2011
2. Sourabh D, Anil N, Enalapril - induced acute renal failure in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:570-2.
3. Krishna EV, Mehta AV, Subrahmanyam AB, Wattad AA. Acute renal failure associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitor-a report of two children with Down's syndrome. *J Tenn Med Assoc* 1996; 89:5-7.
4. Patzer L, Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23:2159-73.
5. Zappitelli M, Selewski DT, Askenazi DJ, Nephrotoxic medication exposure and acute kidney injury in neonates. *Neoreviews* 2012;13:e420-e7
6. Leversha AM, Wilson NJ, Clarkson PM, Calder AL, Ramage MC, Neutze JM, Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 70:35-9.
7. Schilder JL, Van den Anker JN. Use of enalapril in neonatal hypertension. *Acta Paediatr* 1995; 84:1426-8.
8. Frenneaux M, Stewart RA, Newman CM, Hallidie-Smith KA. Enalapril for severe heart failure in infancy. *Arch Dis Child* 1989; 64:219-23.
9. Sluysmans T, Styns-Cailteux M, Tremouroux-Wattiez M, de Lame PA, Lintermans J, Rubay J. *et al.* Intravenous enalaprilat and oral enalapril in congestive heart failure secondary to ventricular septal defect in infancy. *Am J Cardiol* 1992; 70:959-62.
10. Lloyd TR, Mahoney LT, Knoedel D, Marvin WJ Jr, Robillard JE, Lauer RM. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: a dose finding study. *J Pediatr* 1989; 114:650-4.
11. Tack ED, Perlman, MB. Renal failure in sick hypertensive premature infants receiving captopril therapy. *J Pediatr* 1988; 112: 805-10.
12. Hymes L, Warshaw B. Captopril - long term treatment of hypertension in a preterm infant and in older children. *Am J Dis Child* 1983; 137:263-6.
13. Wood E, Bunchman T, Lynch R. Captopril induced reversible acute renal failure in an infant with coarctation of the aorta. *Pediatrics* 1991; 88:816-8.
14. Harrison AM, Davis S, Eggleston S, Cunningham R, Mee RB, Bokesch PM. Serum creatinine and estimated creatinine clearance do not predict perioperatively measured creatinine clearance in neonates undergoing congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:55-9.
15. Lee GJ, Cohen R, Chang AC, Cleary JP. Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) - Induced acute renal failure in premature newborns with congenital heart disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15:290-6.
16. Jettona JG, Askenazi DJ. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:191-6

17. Maliheh K, Abdorrazagh K, Armen K, Reza S. Angiotensin converting enzyme inhibitors and aortic arch obstructive malformations. *Indian J Med Sci* 2006; 60:417-20.
18. Nakamura H, Ishii M, Sugimura T, Chiba K, Kato H, Ishizaki T. The kinetic profile of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in patient with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:160-8.
19. Gantenbein MH, Bauersfeld U, Baenziger O, Frey B, Neuhaus T, Sennhauser F, *et al.* Side effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (captopril) in newborns and young infants. *J Perinat Med* 2008;36:448-52.
20. Pereira C, TamY, Collins-Nakai R. The pharmacokinetics of captopril in infants with congestive heart failure. *Ther Drug Mon* 1991; 13(3):209-214.

