



# Evidencias en Pediatría

## Artículo Valorado Críticamente

Es prudente evitar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como tratamiento antihipertensivo en el primer trimestre de la gestación

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España).  
Correo electrónico: gonzalez\_jav@gva.es.  
Leo Perdikidis Olivieri. EAP Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España).  
Correo electrónico: lperdikidis@gmail.com

Términos clave en inglés: angiotensin-converting enzyme inhibitors; abnormalities, drug-induced; pregnancy

Términos clave en español: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; malformaciones inducidas por drogas; embarazo

Fecha de recepción: 20 de julio de 2006  
Fecha de aceptación: 22 de julio de 2006

Fecha de publicación: 1 de septiembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 45      doi: vol2/2006\_numero\_3/2006\_vol2\_numero3.6.htm

### Cómo citar este artículo

González de Dios J, Perdikidis Olivieri L. Es prudente evitar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como tratamiento antihipertensivo en el primer trimestre de la gestación. Evid Pediatr. 2006; 2: 45

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_3/2006\\_vol2\\_numero3.6.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_3/2006_vol2_numero3.6.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## Es prudente evitar el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como tratamiento antihipertensivo en el primer trimestre de la gestación

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: gonzalez\_jav@gva.es.

Leo Perdikiadis Olivieri. EAP Los Fresnos. Torrejón de Ardoz. Área III. Madrid (España). Correo electrónico: lperdikiadis@gmail.com

**Referencia bibliográfica:** Cooper WO, Hernández-Díaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gildeon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2443-51

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** evaluar la asociación entre la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) durante el primer trimestre de gestación y el riesgo de defectos congénitos mayores (DCM).

**Diseño:** estudio de cohortes retrospectivo.

**Emplazamiento:** base de datos del Tennessee Medicaid (Estados Unidos) a nivel comunitario.

**Población de estudio:** de un total de 33.810 recién nacidos (incluidos nacidos vivos y muertos) incluidos en el Tennessee Medicaid entre 1985-2000, y una vez excluidos los que tenían antecedentes de diabetes materna, los que habían tomado IECA u otra medicación antihipertensiva más allá del primer trimestre y los expuestos a alguna medicación potencialmente teratogénica, se estableció una cohorte de estudio de 29.507 niños. De ellos, 441 niños estuvieron expuestos a alguna medicación antihipertensiva sólo en el primer trimestre de gestación: 209 a IECA y 202 a otra medicación antihipertensiva.

**Evaluación del factor de riesgo:** el uso de medicación antihipertensiva (y específicamente de IECA) durante la gestación fue recogido del registro farmacéutico de Medicaid, considerando en la cohorte de estudio sólo a aquéllos cuya madre tomó el antihipertensivo al menos un día durante el primer trimestres de gestación.

**Medición de resultados:** la identificación de defectos congénitos (no relacionados con anomalías cromosómicas o síndromes genéticos) se realizó desde distintas fuentes (incluyendo historia clínica neonatal y materna, certificados de defunción en fetos y recién nacidos). En cada potencial caso de defecto congénito, una enfermera entrenada al respecto revisó la historia materna y neonatal para completar una hoja de recogida estructurada. Se utilizaron los criterios validados del Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program para clasificar el caso como DCM. La variable de resultado principal es la proporción de niños con DCM en cada una de las tres cohortes de exposición (IECA sólo en el primer trimestre, otros antihipertensivos sólo en el primer trimestre, o no antihipertensivos durante la gestación) calculando el riesgo relativo (RR) y ajustando éste por la regresión de Poisson modificada para potenciales factores de confusión.

**Resultados principales:** se diagnosticaron un total de 856 DCM (2,9%), de los cuales 203 tenían más de una malformación. Las malformaciones se encuadraron en

los siguientes órganos y sistemas: 305 cardio-vasculares, 195 musculoesqueléticas, 169 urogenitales, 119 gastrointestinales y 83 del sistema nervioso central. En la tabla 1 se expone la proporción de niños con DCM en cada una de las tres cohortes de exposición, en el que los cálculos de porcentajes y RR están ajustados frente a potenciales factores de confusión. En la cohorte que utilizó IECA sólo en el primer trimestre se encuentra un aumento en el riesgo de DCM (RR: 2,71; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,72 a 4,27) en relación con la cohorte que no utilizó antihipertensivos durante la gestación, principalmente en base al aumento de riesgo en malformaciones cardiovasculares (RR: 3,72; IC 95%: 1,89 a 7,30) y del sistema nervioso central (RR: 4,39; IC95% 1,37 a 14,02). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa cuando se realizó con la cohorte que utilizó otros antihipertensivos en el primer trimestre (RR: 0,66; IC95%: 0,25 a 1,75).

**Conclusión:** la exposición a IECA durante el primer trimestre de la gestación no puede considerarse segura y, por tanto, debe evitarse.

**Conflicto de intereses:** Dr Hernández-Díaz ha trabajado como consultor para Novartis y Serono; Dr Arbogast y Dr Ray han recibido apoyo económico de Pfizer.

**Fuente de financiación:** Food and Drug Administration y Agency for Healthcare Research and Quality, Centres for Education and Research on Therapeutics.

### Comentario crítico:

**Justificación:** está contraindicado el uso de IECA (captopril, enalapril, etc) durante el segundo y tercer trimestre de la gestación por el riesgo de fetopatía, y cuyos efectos se han relacionado con la anuria y oligoamnios consecuencia del bloqueo en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II que provocan los IECA en el riñón fetal en desarrollo<sup>1</sup>. Debido a que la producción de orina es un proceso gradual durante la gestación, se ha considerado que el riñón fetal no sería sensible a los IECA en el primer trimestre de gestación y, por tanto, no tendría efectos teratogénicos. Pero las únicas evidencias de la potencial seguridad de los IECA en el primer trimestre de gestación proceden de un limitado número de estudios en animales y casos clínicos aislados.

**Validez o rigor científico:** el estudio se ajusta a los criterios de validez de un estudio sobre efectos

perjudiciales de exposiciones<sup>2</sup>. Es fundamental la comparabilidad entre las cohortes, para que los sujetos expuestos al factor presuntamente perjudicial (en este caso IECA en el primer trimestre) sean similares a los sujetos no expuestos; en este sentido, existe una diferencia que consideramos relevante: la edad materna (factor habitualmente relacionado con el incremento de defectos congénitos) es significativamente mayor en el grupo IECA (28,3 años) que en el que no toma antihipertensivos durante la gestación (22,4 años). En cualquier caso, los cálculos estadísticos se efectuaron ajustados frente a potenciales factores de confusión (edad materna, raza, enfermedad crónica, etc). No es posible responder afirmativamente a las distintas cuestiones de causalidad y no son conocidos los mecanismos en que los IECA pueden interferir en la embriogénesis. Se trata, además, de un estudio exploratorio en el que no había razones para pensar que un DCM sería más frecuente que otro, por lo que se precisa de más investigación sobre el uso de IECA en el primer trimestre de gestación<sup>3</sup>.

**Relevancia clínica:** si bien es el ensayo clínico aleatorizado el que proporciona la evidencia de mayor calidad sobre una relación causa-efecto, rara vez puede utilizarse por los problemas éticos; la alternativa habitual es el estudio de cohortes, más susceptibles a la introducción de sesgos. Para contrarrestar en parte su influencia, se ha sugerido que una magnitud del  $RR \geq 3$  puede considerarse "convincientes"<sup>4</sup>. En este sentido, en el estudio valorado se obtienen valores en este rango: RR de 2,71 para cualquier DCM, RR de 3,72 para malformaciones cardiovasculares y RR de 4,39 para malformaciones del sistema nervioso central. Según los datos expuestos en la tabla 1, y a través de las diferencias de riesgo, es posible calcular el número de pacientes que es necesario que estén expuestos para que se produzca un resultado adverso (NND) y que resulta de 22 para cualquier DCM, 47 para malformaciones cardiovasculares y 88 para malformaciones del sistema nervioso central. Sin embargo, estos resultados están fundamentados en un escaso número de casos (18 DCM en el grupo IECA, con 9 casos de malformaciones cardiovasculares y 3 del sistema nervioso central). Pese a las potenciales limitaciones, el significativo incremento del RR para DCM en la cohorte que utilizó IECA sólo en el primer trimestre se mantienen cuando se realiza un análisis alternativo considerando potenciales factores de confusión: uso de IECA durante al menos 14 días después de la última menstruación, definición estricta de diabetes materna y exclusión del conducto arterioso persistente como DCM.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el médico debe sopesar el balance riesgo-beneficio cuando prescribe una medicación antihipertensiva a una madre gestante o potencialmente gestante. Pese a las limitaciones del estudio valorado, la posibilidad de incremento significativo en la incidencia de DCM parece importante para valorar la prescripción de IECA en mujeres en edad reproductiva y, en ese sentido, valorar el cambio a otro antihipertensivo si está o va a estar embarazada.

De momento se considera que sólo ocho fármacos (clorotiacida, hidroclorotiacida, clortalidona, atenolol, acebutolol, pindolol, nifedipino y reserpina) tienen un improbable riesgo teratogénico<sup>5</sup>.

### Bibliografía:

- 1.-Quan A. Fetopathy associated with exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors and antiotensin receptor antagonists. *Early Human Dev.* 2006; 82: 23-8
- 2.-Levine M, Walter S, Lee H, Haines T. User's guide to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA.* 1994; 271: 1615-9
- 3.-Friedman JM. AC inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2498-500
- 4.-Sackett DI, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE. Madrid: Churchill Livingstone; 1997.
- 5.-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42: 1206-52

Tabla 1: Riesgo de defectos congénitos mayores en relación con las cohortes de exposición a medicación antihipertensiva durante el primer trimestre de gestación \*

	IECA (n=209)	Otra medicación antihipertensiva (n=202)	No tto antihipertensivo (n=29.096)
<b>Defectos congénitos mayores</b>			
Número de niños	18	4	834
Porcentaje	7,12	1,73	2,63
RR (IC 95%)	2,71 (1,72 a 4,27)	0,66 (0,25 a 1,75)	1 (referencia)
<b>Malformaciones cardiovasculares</b>			
Número de niños	9	2	294
Porcentaje	2,90	0,70	0,78
RR (IC 95%)	3,72 (1,89 a 7,30)	0,89 (0,22 a 3,59)	1 (referencia)
<b>Malformaciones sistema nervioso central</b>			
Número de niños	3	0	80
Porcentaje	1,46	0	0,33
RR (IC 95%)	4,39 (1,37 a 14,02)	-	1 (referencia)
Los cálculos de porcentajes y riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) se han calculado ajustados para potenciales factores de confusión (edad materna, raza, enfermedad crónica, etc).			
IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; RR = riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%			