

Fracaso renal agudo secundario a síndrome hemolítico urémico en gestante con preeclampsia

F. J. García-Miguel^{a,*}, M. F. Mirón Rodríguez^{b,*}, M. J. Alsina Aser^{a,**}

Servicio de Anestesiología y Reanimación. ^aHospital General de Segovia. ^bComplejo Hospitalario Universitario. Badajoz.

Resumen

El fracaso renal agudo relacionado con el embarazo es una grave complicación con una elevada tasa de morbi-mortalidad asociada. Actualmente la incidencia es de 1 caso cada 10.000 embarazos, siendo las causas más prevalentes los estados hipertensivos del embarazo, hemorragias, sepsis, enfermedad renal intrínseca y otros síndromes más raros relacionados con el embarazo, como el síndrome de HELLP y las microangiopatías trombóticas. El síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) se incluyen dentro de estas últimas y, si bien ninguna es específica del embarazo, su incidencia aumenta durante el mismo. Los síntomas clásicos son: fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, afectación neurológica y afectación renal. Cuando la afectación renal es predominante, el diagnóstico suele ser el SHU.

Palabras clave:

Fracaso renal agudo. Síndrome hemolítico urémico. Púrpura trombocitopénica trombótica. Preeclampsia.

Acute renal failure secondary to hemolytic uremic syndrome in a pregnant woman with pre-eclampsia

Summary

Acute renal failure is a serious complication of pregnancy associated with a high rate of morbidity and mortality; the incidence is currently 1 per 10 000 pregnancies. The most common causes are gestational hypertension, bleeding, sepsis, and intrinsic renal disease. Other less common pregnancy-related syndromes, such as HELLP syndrome or thrombotic microangiopathy, may also lead to kidney failure. Hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura are forms of thrombotic microangiopathy and although neither is specific to pregnancy, the incidence of these entities rises during gestation. The classic symptoms are fever, hemolytic microangiopathic anemia, thrombopenia, neurologic dysfunction, and kidney abnormalities. When renal involvement is the predominant manifestation, the diagnosis is usually hemolytic uremic syndrome.

Key words:

Acute renal failure. Hemolytic uremic syndrome. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Pre-eclampsia.

Introducción

La preeclampsia (PE) es la patología más frecuente que maneja un anestesiólogo obstétrico, en la que una paciente previamente sana puede transformarse en una paciente crítica. La PE es un síndrome plurietiológico que se reconoce clínicamente como la asociación de hipertensión arterial (HTA) y proteinuria después de la semana 20 de embarazo, pero que

constituye una enfermedad multiorgánica, cuyas manifestaciones pueden asociar un síndrome materno (HTA y proteinuria con o sin otras anomalías multisistémicas) y un síndrome fetal (retraso del crecimiento intrauterino, reducción de líquido amniótico y anormal oxigenación). La aparición de proteinuria en la PE puede ser tardía, por lo que debe sospecharse PE cuando junto a la HTA hay también cefalea, dolor abdominal, plaquetopenia y/o enzimas hepáticas elevadas. La PE puede ser definida como leve o grave según los valores de HTA y proteinuria, pero existen unos criterios de gravedad de PE que hacen que la PE se considere grave si se da uno o más de ellos (Tabla 1)¹. Existen varias entidades obstétricas, médicas y quirúrgicas que comparten muchos de los hallazgos clínicos y de laboratorio de las pacientes con PE. Estos cuadros clínicos son situaciones de urgencia que pueden desarrollarse durante el embarazo o en el

*Facultativo Especialista de Área. **Jefe de Sección.

Correspondencia:

Dr. F. J. García-Miguel
Servicio de Anestesiología y Reanimación.
Hospital General de Segovia.
Ctra. Ávila, s/n.
40002 Segovia
E-mail: fjaviergarciamiguel@hotmail.com

Aceptado para su publicación en abril de 2008.

TABLA 1

Criterios de gravedad de la preeclampsia^{1,*}

1. Presión arterial sistólica de 160 y/o presión arterial diastólica 110 mmHg.
2. Proteinuria de 2 g o más de 24 h.
3. Creatinina sérica > 1,2 mg dL⁻¹.
4. Menos de 100.000 plaquetas o bien anemia hemolítica microangiopática.
5. Enzimas hepáticas elevadas.
6. Cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico o dolor en hipocóndrio derecho.
7. Edema pulmonar o cianosis.
8. Oliguria < 500 mL/24 h.
9. Crecimiento intrauterino retardado.

*Se considera preeclampsia grave si se da uno o más de los criterios en la paciente.

puerperio inmediato, y cursan habitualmente con una alta mortalidad materna, pudiendo las supervivientes padecer secuelas a largo plazo, además de incrementar la morbilidad perinatal. Dentro de estos trastornos se incluyen entre otros: el síndrome de HELLP, el hígado graso agudo del embarazo, la PTT, el SHU y las exacerbaciones del lupus eritematoso sistémico (LES). Fisiopatológicamente todos ellos incluyen microangiopatía trombótica, trombocitopenia y anemia hemolítica. Debido a la rareza de estas condiciones durante el embarazo y el postparto, la bibliografía disponible sólo incluye informes de casos y series de casos clínicos que describen estos síndromes, careciéndose de revisiones sistemáticas o ensayos clínicos sobre estas patologías. El diagnóstico diferencial puede ser difícil debido a la superposición en estos síndromes de varios hallazgos clínicos y de laboratorio, siendo aconsejable un diagnóstico preciso lo antes posible, pues el tratamiento médico y las complicaciones pueden ser diferentes².

Presentamos el caso clínico de una gestante a término con PE que desarrolló un fracaso renal agudo (FRA) secundario a un SHU en el postparto inmediato, que requirió ingreso en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) para realizar tratamiento con plasmaféresis y control de la tensión arterial (TA).

Caso clínico

Secundípara de 36 años que ingresó en la URPA tras cesárea urgente por PE. Como antecedentes personales destacaba hiperémesis gravídica en la primera gestación. A partir del tercer trimestre comenzó con valores de TA en el límite alto de la normalidad (145/95 mmHg), edemas en tobillos y cara, diagnosticándose de PE sin necesidad de tratamiento antihipertensivo. Al ingreso presentó crisis hipertensiva con cefalea que no respondió al tratamiento con hidralacina, motivo por el que ante la

sospecha de pérdida de bienestar fetal se decidió finalizar la gestación mediante cesárea urgente bajo anestesia general. Fue necesario el empleo en bolos de agentes antihipertensivos (labetalol y urapidilo) para mantener la estabilidad hemodinámica. Nació un varón que presentó un test de Apgar de 10 al primer minuto. La paciente ingresó en la URPA intubada y sedoanalgesada, con tendencia a la HTA y oligoanuria. A la monitorización estándar se asoció TA invasiva, presión venosa central y diuresis horaria. Tanto en la exploración clínica como en las pruebas de imagen se evidenciaron derrame pleural bilateral y edemas generalizados. Las primeras 12 horas del postoperatorio se caracterizaron por valores de TA superiores a 170 mmHg de sistólica y 100 de diastólica y de difícil control, siendo necesaria la perfusión de nitroprusiato sódico 5 $\mu\text{g kg}^{-1}\text{min}^{-1}$. Además la paciente presentó un deterioro progresivo de la función renal (oligoanuria, valores de creatinina crecientes hasta 5,5 mg dL⁻¹ y descenso del aclaramiento de creatinina hasta 20-25 mL min⁻¹). Las pruebas de laboratorio mostraron un descenso en el número de plaquetas desde el valor inicial de 220.000 plaquetas μL^{-1} hasta 47.000 μL^{-1} ; anemia progresiva desde 11,8 mg dL⁻¹ de hemoglobina hasta 6,3 mg dL⁻¹; elevación de la LDH, fosfatasa alcalina (FA), hipoalbuminemia, hipoproteinemia, siendo los valores de transaminasas glutámico oxalacética (GOT) y glutámico pirúvica (GPT) normales. El frotis de sangre periférico presentaba un 0,5-1% de esquistocitos y 20 reticulocitos por 1.000. A las 24 horas del ingreso en la URPA se procedió a la extubación de la paciente sin incidencias.

Ante el diagnóstico de presunción de síndrome de HELLP *versus* microangiopatía trombótica (SHU y PTT) se decidió no trasfunder ni plaquetas ni hemoderivados para evitar enmascarar el cuadro diagnóstico. La analítica de orina presentaba proteinuria, hematuria, leucocituria así como cilindros eritrocitarios y granulocitos aislados. Cuatro horas más tarde el frotis de sangre periférico mostró una tasa de esquistocitos del 5% y 32 reticulocitos por 1.000, lo que unido a la severa disfunción renal y la presencia de hematuria y proteinuria microscópica hizo que el cuadro se diagnosticara de SHU como diagnóstico más probable dentro del diagnóstico de presunción. Se iniciaron sesiones de plasmaféresis, con el objetivo de recambiar el 90% del volumen plasmático por plasma fresco, y a las 48 horas se asoció al tratamiento esteroides orales (prednisona 30 mg/12 h). Se realizaron 6 sesiones de plasmaféresis durante 48 horas, incrementándose las cifras de plaquetas, estabilizándose la cifra de hemoglobina y la función renal (687.000 plaquetas μL^{-1} ; 9,7 hemoglobina mg dL⁻¹ y 1,5 mg dL⁻¹ creatinina). A los 4 días de su ingreso la paciente fue dada de alta de la URPA a planta y 10 días más tarde a su domicilio, siendo controlada posteriormente en la consulta de hematología durante 4 meses y nefrología durante un año por mal control de la TA que requirió tratamiento con IECAS, ARA-II, calcio antagonistas, alfa y beta bloqueantes y vasodilatadores orales, momento en el que se le pudo dar el alta definitiva sin ninguna medicación.

Discusión

El SHU y la PTT son dos microangiopatías extremadamente raras durante el embarazo y postparto (incidencia menor de 1 caso por cada 100.000 embarazos). Por este motivo en la literatura habitualmente sólo hay casos aislados o pequeñas series de casos descritos³.

El SHU es una microangiopatía trombótica caracterizada por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y agregados plaquetarios que ocluyen la luz de arteriolas y capilares a distintos niveles causando daño isquémico, siendo el riñón el órgano predominantemente afectado. El SHU es extremadamente raro durante el embarazo, habiendo sido descrito la mayoría de los casos en el postparto inmediato (entre las 48 horas y las 10 semanas posteriores al parto). Las pacientes pueden presentar clínicamente edemas, HTA, manifestaciones hemorrágicas o fallo renal habitualmente más severo que en otras microangiopatías. La hematuria microscópica y proteinuria siempre están presentes y el fracaso renal agudo es el factor clínico determinante para la evolución de dichas pacientes, no siendo infrecuente que pacientes con SHU durante el parto y postparto queden con alguna forma de fallo renal de tipo residual^{2,4}. Aunque parece indudable que las manifestaciones propias del SHU y la PTT derivan de lesiones trombóticas microvasculares, los mecanismos etiológicos son heterogéneos y en la mayor parte de los casos desconocidos².

En la patogénesis del SHU y la PTT ha sido implicada la deficiencia en la proteasa del factor von Willebrand (vWF), también denominada metaloproteasa ADAMTS13 (*A-Disintegrina-like and Metalloprotease* con Trombospondin tipo I), encargada de fragmentar los multímeros ultralargos del vWF^{5,6}. Esta proteasa es sintetizada predominantemente en el hígado, codificada en el cromosoma 9q34 y su actividad puede estar reducida por mutaciones del gen o ser inactivada por inhibidores de origen autoinmune. Pero estas deficiencias de ADAMTS13 no son específicas ni del SHU ni de la PTT, dado que los niveles pueden estar reducidos en ciertas condiciones patológicas como cirrosis, uremia, estados inflamatorios agudos, pacientes postoperados, recién nacidos, etc. La reducción de la actividad de ADAMTS13 sería responsable del acúmulo de multímeros de vWF que al unirse con la glicoproteína Ib α de las plaquetas induciría su agregación. Se ha visto que en las pacientes con SHU y PTT los trombos plaquetarios son ricos en vWF produciendo oclusión de arteriolas y capilares de la mayoría de los órganos^{4,6}.

Las manifestaciones clínicas típicas del SHU y la PTT como son la fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, afectación renal y neurológica sólo están completas en el 40% de las pacientes, pudiendo encon-

trarse al menos tres de los hallazgos clínicos mencionados hasta en el 50-75% de las pacientes. La fiebre está sólo presente en el 30-40% de los casos y habitualmente es inferior a 38,4°C^{2,5}. Los datos de laboratorio indicando fallo de la función renal siempre están presentes en el SHU, además suele haber trombopenia (normalmente valores inferiores a 20.000 plaquetas μL^{-1}), anemia severa (hematocrito inferior al 25%), marcada elevación de los niveles séricos del enzima LDH, y presencia de eritrocitos fragmentados (esquistocitos y células "helmet"). Probablemente la elevación de LDH sea debida a la lesión isquémica y a veces necrosis tisular a distintos niveles, así como a la ruptura de los eritrocitos. Las enzimas hepáticas pueden estar normales o elevadas y el estudio de coagulación en los estadios iniciales puede ser normal^{7,8}. No hemos podido encontrar asociación entre la PE y estos síndromes (SHU y PTT) en cuanto a frecuencia de aparición conjunta. La HTA que presentaba la paciente podría corresponder únicamente al SHU y no tratarse de una PE. No obstante, las alteraciones clínicas presentes desde la semana 30 de gestación nos hace pensar que ambas patologías se presentaban conjuntamente, aunque aún estamos lejos de poder discernir exactamente entre una y otra patología¹.

La morbimortalidad materna asociada al SHU y la PTT generalmente es elevada. Así, antes del uso del plasma y la plasmaféresis la mortalidad materna podía llegar a valores tan elevados como el 60%^{5,9,10}. Sin embargo, los casos más recientes reportan una mortalidad del 0-10%, sin lugar a duda debido a la detección cada vez más precoz de los cuadros, la inclusión de formas menores de microangiopatías trombóticas, así como la mejora en el tratamiento con transfusiones de plasma, plasmaféresis o terapia inmunosupresora. Aun así la morbilidad materna continúa siendo elevada^{3,4}.

La mortalidad fetal ronda el 20% en las últimas revisiones, siendo más elevada en los casos de PTT, puesto que estos casos se asocian a mayor prematuridad debido a un reducido flujo sanguíneo útero-placentario secundario a hipoxia o lesiones vasculares en la cara materna placentaria^{2,7,9}.

El tratamiento de elección del SHU y la PTT es la plasmaféresis diaria y reposición con plasma fresco o criosobrenadantes y debe iniciarse en cuanto se hace el diagnóstico. Este tratamiento ayuda a reducir los niveles de polímeros de vWF y autoanticuerpos contra la metaloproteasa (ADAMTS13), siendo efectiva en el 90% de los casos. La infusión aislada de plasma fresco (25-30 mL $\text{kg}^{-1}\text{día}^{-1}$) es menos efectiva que la plasmaféresis (respuesta del 64%), pero puede ser temporalmente una alternativa terapéutica^{2,4,6}. El tratamiento debe mantenerse hasta que el recuento de plaquetas se normalice y cese la hemólisis (reducción de los niveles de LDH hasta la normalidad). La transfusión de concentrados de plaque-

tas debe evitarse siempre que sea posible, pues potencialmente puede empeorar la trombosis microvascular e inducir más daño orgánico, estando por tanto limitada a aquellos casos en los que el riesgo de sangrado sea muy elevado⁸. La transfusión de concentrados de hematíes debe limitarse a los casos en los que clínicamente es necesario^{7,9}. Otras medidas de eficacia dudosa cuando se produce la exacerbación de la clínica son: corticoides, inmunosupresores como vincristina, ciclofosfamida, azatriopina, ciclosporina, anticuerpos monoclonales como rituximab e inmunoglobulinas intravenosas. El tratamiento dialítico debe instaurarse precozmente así como el control de la HTA con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona^{2,6,8,10}. Al contrario de lo que ocurre en las pacientes con síndrome de HELLP o hígado graso del embarazo, en los que el parto es el único tratamiento, en pacientes con SHU y PTT el embarazo debe continuar a término en ausencia de patología fetal o si el cuadro responde a la plasmaféresis. Sin embargo, las pacientes requieren un estricto control clínico y de laboratorio conjuntamente tanto por el anestesiólogo, hematólogo y nefrólogo, para prevenir complicaciones en ocasiones muy graves².

BIBLIOGRAFÍA

1. Sibai B, Dekker G, Kupfeminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005; 365(26):785-99.
2. Sibai MB. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007; 109(4):956-66.
3. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*. 2003;10:339-44.
4. Allford SL, Hunt BJ, Rose P, Machin SJ. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic haemolytic anaemias. *Br J Haematol*. 2003;120(4):556-73.
5. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2006;354:1927-35.
6. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002; 347(8):589-600.
7. Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG. The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5Pt1):662-8.
8. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion*. 2004;44(8):1149-58.
9. Castella M, Pujol M, Julia A, Massaque I, Bueno J, Grifols JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a review of ten cases. *Vox Sang*. 2004;87(4):287-90.
10. Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying to conceive. *JAMA*. 2007;298(13):1548-59.