



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 182

20 de agosto de 2009

Mujer de 28 años en puerperio inmediato, con hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda

Presenta: Dr. Juan Pablo Trabachino

Discute: Dr. Guillermo D'Ottavio

Coordina: Prof. Dr. Alcides Greca

Editan: Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

Comienza 6 días previos al ingreso con metrorragia, por lo que consulta en otro Hospital.

Se le constatan registros hipertensivos y es derivada a un efector de mayor complejidad.

Se diagnostica gestación de 28 semanas con desprendimiento normoplacentario y feto muerto.

Se realiza operación cesárea. Ingres a UTI para cursar el postoperatorio.

Persiste hipertensa a pesar del tratamiento.

Agrega insuficiencia renal y oliguria, por lo que inicia tratamiento diurético.

Por persistencia de la hipertensión e insuficiencia renal, y por agregar anemia y plaquetopenia, es derivada a nuestro Hospital.

Antecedentes personales:

- Gestas 6: 4 partos naturales, 1 aborto, 1 pérdida fetal (actual).
- Hipertensión arterial en el embarazo previo.

Examen Físico:

- Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona.
- Signos vitales: PA 170/110mmHg, FC 80 lpm, FR 18 cpm, T 37°C
- Cabeza y cuello: Conjuntivas pálidas. Escleras blancas, mucosas semihúmedas. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso completo.
- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, sin tiraje ni reclutamiento, murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.
- Aparato cardiovascular: ruidos normofonéticos, sin tercer y cuarto ruido; no se ausculta soplo.
- Abdomen: Cicatriz mediana infraumbilical. Distendido, ruidos hidroaéreos positivos,

blando, depresible e indoloro, sin visceromegalias.

- Neurológico: Sin signos de encefalopatía.
- Miembros: no presenta edemas.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

	Ingreso	Día 1	Día 1 (post diálisis)	Día 2
Hemoglobina (g/dl)	10	6,6	9	8,4
Hematocrito (%)	27	24	27	25
Glóbulos Blancos/mm ³	12900	10200	13760	12720
Plaquetas/mm ³	73000	79000	83000	117000
Glicemia (mg/dL)	94		130	170
Urea (mg/dL)	185	109	144	150
Creatinina (mg/dL)	9,2	5,2	7,4	7,3
Natremia (mEq/L)	132	135	135	140
Kalemia (mEq/L)	4,5	2,7	3,5	3,7
Bilirrubina total (mg/dL)	0,8	0,6		0,6
Bilirrubina Directa (mg/dL)	0,04	0,02		0,07
Bilirrubina Indirecta (mg/dL)	0,7	0,6		0,5
ASAT (UI/L)	72			20
ALAT (UI/L)	55			27
FA (UI/L)				175
GGT (UI/L)				17
Colinesterasa (UI/L)	3888			4917
Albúmina (g/dL)				3
LDH (UI/L)	2822			1328
TP (segundos)	13			
KPTT (segundos)	33			
Calcemia (mEq/l)	10			
Fosfatemia (mEq/l)	4,6			

Orina completa: amarilla, límpida, pH 7, densidad 1005, hemoglobina +++++, hematíes escasos, leucocitos aislados, células epiteliales aisladas, sodio urinario 78 mEq/l y potasio urinario 6.8 mEq/l

Orina de 24hs (1 día previo): Proteínas 0,7gr/L

Radiografía de tórax de frente (Imagen 1): Índice cardiotorácico conservado, sin alteraciones pleuroparenquimatosas.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 80 lpm, AQRS: +45; onda P 0,08", intervalo PR: 0,28 segundos, QRS 0,08 segundos, ST isonivelado, intervalo QT: 0,36 segundos.

Estudio de anemia:

- Reticulocitos corregidos: 6%
- Coombs: Negativo

Extendido de sangre periférica:

- Microhematocrito: 26 %. Anisocromía con hipocromía ++. Esquistocitos +++. Macroцитos ++.
- Leucocitos: 8200/mm³ (Neutrófilos 82%. Eosinófilos 2% Monocitos 8%. Linfocitos 8%)
- Plaquetas: 140000/mm³. Macroplaquetas.
- Conclusión: Anemia hemolítica no inmune, compatible con microangiopatía trombótica.

Ecografía Abdominal:

Vesícula de paredes finas, contenido líquido homogéneo, con al menos dos imágenes litiasicas, impresionando estar una de ellas enclavada en bacinete.

Ecografía Renal Bilateral Doppler:

Ambos riñones con alteración de su ecogenicidad (pirámides hipoecoicas). Volumen conservado. Sin ectasia pielocalicial. Buena vasculatura parenquimatosa.

Evolución:

- Permanece clínicamente estable, con registros hipertensivos, afebril, sin cambios respecto a la sintomatología.
- El 1° día de internación el servicio de Nefrología inicia hemodiálisis.
- En el 2° día de internación realiza una sesión de plasmaféresis, y luego suspende.
- Continúa en hemodiálisis, con registros hipertensivos, en tratamiento con enalapril, atenolol y nifedipina retard.

Estudios pendientes:

- Resultado: ANCA, FAN, Complemento y β_2 glicoproteína
- Ecocardiograma
- Fondo de ojo
- Resultado determinación de ADAMTS 13



Rx tórax: Impresiona índice cardiotorácico ligeramente aumentado, sin alteraciones pleuroparenquimatosas

Discusión del caso clínico

El dato principal para iniciar la discusión es la presencia de insuficiencia renal en una paciente con embarazo reciente y en el contexto de anemia hemolítica no inmune y trombocitopenia.

Insuficiencia renal aguda en el embarazo

La insuficiencia renal aguda (IRA) durante el embarazo puede ser inducida por cualquiera de los trastornos que conducen a la insuficiencia renal en la población general. Sin embargo, hay complicaciones del embarazo características de cada trimestre que pueden resultar en insuficiencia renal.

En el primer trimestre del embarazo, por ejemplo, los problemas más comunes son la enfermedad prerrenal debido a hiperemesis gravídica y la necrosis tubular aguda, como consecuencia de un aborto séptico.

Un importante diagnóstico diferencial es el de IRA en la última etapa del embarazo, sobre todo si se asocia con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

Hay dos principales entidades que deben ser consideradas:

- Púrpura trombocitopénica trombótica - Síndrome urémico hemolítico (PTT-SUH)
- Preeclampsia severa, asociado o no con síndrome de HELLP

La distinción entre PTT-SUH y preeclampsia severa es importante para la terapéutica y el pronóstico. La clínica y características histológicas son tan similares que a menudo es difícil establecer el diagnóstico.

Preeclampsia

La preeclampsia es la presencia de hipertensión o el empeoramiento de la presión arterial luego de la semana 20 de gestación, junto con la identificación de proteinuria.

Afecta al 5% - 10% de las mujeres embarazadas.

Se presenta por una alteración en la circulación útero-placentaria, lo cual origina una isquemia placentaria. La placenta genera así varios factores que provocan lesión de las células endoteliales maternas. La preeclampsia puede ser leve o severa dependiendo de las manifestaciones clínicas.

La *preeclampsia severa* se presenta con hipertensión y proteinuria más una de estas alteraciones:

- Afectación del SNC:
 - o Visión borrosa, escotomas, confusión, cefalea incapacitante, ACV.
- Afectación hepática:
 - o Dolor abdominal, aumento de transaminasas.
- Hipertensión arterial severa:
 - o Presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg ó diastólica ≥ 110 mmHg.
- Afectación hematológica:
 - o Anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia.
- Afectación renal:
 - o Proteinuria ≥ 5 g/día, insuficiencia renal aguda, oliguria.
- Retardo de crecimiento fetal

Factores de riesgo

Se han relacionado múltiples factores de riesgo para la aparición de preeclampsia:

- Historia de preeclampsia en embarazos previos: las mujeres con preeclampsia severa en embarazos previos presentan un riesgo de recurrencia entre 25% y 65%, y con preeclampsia leve el riesgo es del 6%, comparado con el riesgo menor al 1% en mujeres sin antecedentes de preeclampsia.
- Primigravidez
- Edad materna: las mujeres de más de 35 años en el primer embarazo presentan mayor riesgo.
- Embarazos múltiples: el riesgo aumenta con el número de fetos y, específicamente, con el número de placentas.
- Antecedentes familiares: historia de preeclampsia en familiares de primer grado.
- Patologías preexistentes: hipertensión, diabetes, obesidad, insuficiencia renal, colagenopatías o síndrome antifosfolípidos.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la estabilización de la hipertensión, la profilaxis anticonvulsiva y el monitoreo fetal.

El parto y alumbramiento es el único tratamiento definitivo.

La disminución de la presión arterial no afecta el curso de la preeclampsia. La indicación de tratamiento antihipertensivo en la preeclampsia es la prevención del accidente cerebrovascular hemorrágico.

Se sugiere comenzar con antihipertensivos con valores de presión arterial sistólica >150 mmHg ó diastólica >100 mmHg. Es preciso mantener la presión arterial

sistólica entre 130 y 150mmHg y la diastólica entre 80 y 100mmHg.

El mayor inconveniente en la disminución de la presión arterial es la perfusión placentaria y el bienestar fetal, cada 10mmHg que se disminuya la presión arterial media, se estima una disminución de 176 g en el peso del recién nacido.

Pronóstico

La hipertensión y la proteinuria resuelven de días a semanas postparto. Si la HTA se prolonga por más de 12 semanas es difícil que se relacione con preeclampsia, requiriendo tratamiento crónico (aproximadamente 15% de los casos).

La afectación renal resuelve generalmente en 8 semanas postparto. Su persistencia hace plantear otros diagnósticos.

Las mujeres que presentaron preeclampsia severa presentan un riesgo elevado de presentarla en próximos embarazos. Estas mujeres también presentan mayor riesgo de desarrollar hipertensión crónica, cardiopatía isquémica y ACV. Aparentemente, la disfunción endotelial sería una manifestación temprana del síndrome metabólico, explicando esta mayor propensión de enfermedades cardiovasculares.

Púrpura trombocitopénica trombótica/Síndrome urémico hemolítico

Aunque algunos estudios parecen distinguir entre PTT y SUH, las características son esencialmente las mismas en la mayoría de los pacientes, presentando anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia sin otra causa aparente y, además, síntomas neurológicos y/o alteraciones renales:

- En algunos pacientes, los síntomas neurológicos son dominantes y la IRA es mínima o no existe; en estos pacientes se considera que presentan PTT clásica o idiopática.
- En otros pacientes, la insuficiencia renal aguda es dominante y los síntomas neurológicos son mínimos o inexistentes, en estos pacientes se considera que presentan SUH.

Sin embargo, muchos pacientes presentan graves alteraciones neurológicas, como convulsiones y coma, junto con insuficiencia renal aguda. En estos casos puede ser mejor descrita la expresión de PTT-SUH.

Asimismo, los cambios patológicos que se describen en los pacientes con PTT y SUH son idénticos, y el tratamiento inicial de todos los pacientes adultos es el mismo.

Como resultado, estos síndromes en los adultos se consideran en conjunto, y la única excepción es el SUH en la infancia a raíz de un grave episodio de diarrea con sangre, con más frecuencia debido a *Escherichia coli enterohemorrágica*.

Se estima que la incidencia de PTT-SUH es de 11 casos por millón de habitantes por año, siendo más frecuente en mujeres y afroamericanos.

Etiología:

- Idiopática: 37%
- Drogas (quinina, antineoplásicos): 13%
- Enfermedades autoinmunes: 13%
- Infección: 9%
- Embarazo/postparto: 7%
- Con pródromo de diarrea sanguinolenta: 6%
- Trasplante de células Hematopoyéticas: 4%

Fisiopatología

PTT-SUH se asocia con trombos compuestos principalmente por plaquetas en los órganos afectados. En el riñón la principal manifestación es la producción de trombos en los glomérulos y arteriolas con engrosamiento subendotelial de la pared capilar glomerular. Estos cambios histológicos son consecuencia de la lesión de las células endoteliales.

La patología y algunos de los hallazgos clínicos de PTT-SUH son similares a los observados en otros trastornos renales, incluyendo la nefrosclerosis maligna, la preeclampsia, la esclerodermia, el rechazo crónico de trasplante y el síndrome antifosfolípido.

Deficiencia de ADAMTS13

El factor de Von Willebrand (FVW) se sintetiza en las células endoteliales y se ensambla en polímeros que están presentes en el plasma normal. Los polímeros más grandes son rápidamente degradados en la circulación a polímeros de rango normal por una proteasa (ADAMTS13).

La deficiencia de ADAMTS13 conduce a la acumulación secuencial de polímeros del FVW y la agregación plaquetaria.

La ausencia o marcada disminución de la actividad ADAMTS13 (niveles < 5% del normal) puede asociarse a una deficiencia heredada o adquirida de esta enzima.

La deficiencia de la proteasa se asocia a pacientes con hallazgos neurológicos y sin IRA, es decir, PTT clásica. No está claro si los niveles ADAMTS13 se pueden utilizar para distinguir PTT de SUH.

Se han observado bajos niveles de ADAMTS13 en pacientes con otras condiciones patológicas como CID, sepsis o neoplasias, y en personas sin patologías conocidas. Asimismo, los niveles de la proteasa parecen disminuir durante los dos últimos trimestres del embarazo siendo interesante la relación con la frecuencia de PTT-SUH durante el embarazo.

Diagnóstico

La PTT-SUH se suele presentar con las siguientes características clínicas y de laboratorio:

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal aguda
- Anomalías neurológicas
- Fiebre

Sólo la trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, sin otra etiología clínicamente

aparente, se requieren para sospechar el diagnóstico y para iniciar tratamiento.

Anemia hemolítica microangiopática

Es el sello distintivo de estos trastornos y se define como una hemólisis no inmune, es decir, con prueba de Coombs directa negativa, y con fragmentación de eritrocitos observados en el extendido de sangre periférica.

Los pacientes tienen hallazgos típicos de la hemólisis, incluyendo elevación de la bilirrubina sérica indirecta y la reducción de la concentración de haptoglobina. La LDH es generalmente muy alta, lo que refleja tanto la hemólisis, como el daño tisular debido a hipoperfusión sistémica.

La LDH sérica es un parámetro útil para el diagnóstico, así también como de la respuesta al tratamiento.

¿Cuántos esquistocitos son necesarios para el diagnóstico de hemólisis microangiopática?

Los esquistocitos se encuentran en aproximadamente el 60% de los individuos normales. Sin embargo, siempre representando menos del 0,5% de la población de glóbulos rojos.

En pacientes con enfermedad renal, preeclampsia, y válvulas cardíacas mecánicas, los esquistocitos se observan en casi el 100% de los casos, pero comprendiendo el 0,3% de eritrocitos.

En contraste, el porcentaje de esquistocitos en pacientes con PTT-SUH es del 8%.

En el contexto clínico adecuado, un recuento de esquistocitos >1% es muy sugestivo de un diagnóstico de PTT-SUH. Por lo tanto, la observación de dos o más esquistocitos en un campo microscópico de 100X indica la presencia de hemólisis microangiopática.

Tratamiento

La plasmaféresis revierte el consumo de plaquetas responsable de la formación de trombos por el intercambio de plasma. El fundamento de la utilización de esta técnica en la PTT es la infusión de plasma que contenga la enzima ADAMTS13, y depurar los polímeros del FVW de mayor tamaño que producen la agregación plaquetaria excesiva de este síndrome.

La tasa de mortalidad antes de la utilización de plasmaféresis era de aproximadamente el 90%, y actualmente es del 12 a 14% de los pacientes tratados.

El intercambio plasmático debe ser iniciado, aunque exista cierta incertidumbre sobre el diagnóstico de PTT-SUH, y si un diagnóstico alternativo se descubre posteriormente, la plasmaféresis debe ser detenida.

La plasmaféresis se realiza inicialmente todos los días, hasta que el recuento de plaquetas se haya normalizado y la hemólisis cesado. Los síntomas neurológicos y la concentración de LDH tienden a mejorar en 1 a 3 días, y el recuento de plaquetas comienza a aumentar después de varios días. La

mejora en la función renal es imprevisible y, a menudo, incompleta.

Muchos pacientes tienen un grado de insuficiencia renal residual con persistencia de la hipertensión arterial. Estas anomalías no suelen ser indicativos de enfermedad activa o de continuar el intercambio de plasma.

Hay dos excepciones en el uso de plasmaféresis:

- el síndrome urémico hemolítico postdiarrea en niños
- la quimioterapia o el trasplante de células hematopoyéticas

Las complicaciones del tratamiento con intercambio plasmático son principalmente las relacionadas a la colocación y uso de catéteres de acceso vascular, las reacciones alérgicas y la predisposición a las infecciones. Las más importantes son sepsis, hemorragia, anafilaxia, hipovolemia, edema agudo de pulmón y arritmias.

La mortalidad por las complicaciones de este procedimiento es del 0,05% en centros especializados
Necrosis Cortical Renal

La necrosis cortical renal bilateral, o en casos menos graves, necrosis tubular aguda, puede ser inducida durante el embarazo por desprendimiento placentario y muerte fetal intrauterina, entre otras complicaciones. Se manifiesta mediante la aparición brusca de oliguria o anuria, frecuentemente acompañada de hematuria macroscópica, dolor en el flanco, e hipotensión.

El diagnóstico puede ser establecido por ecografía o tomografía, donde se observan zonas de la corteza renal hipocóicas o hipodensas.

Ninguna terapia ha demostrado ser eficaz en este trastorno. Muchas pacientes requieren diálisis, y el 30% tienen recuperación parcial de la función renal.

Esta afección podría explicar sólo la insuficiencia renal, pero no se correlaciona con el resto de manifestaciones que presenta la paciente, como la hemólisis ni la trombocitopenia.

Conclusiones

Considero que la presencia de insuficiencia renal aguda, hemólisis microangiopática y trombocitopenia en el contexto de una paciente púerpera con hipertensión arterial y proteinuria, y con el antecedente de hipertensión en el embarazo previo se deben a *preeclampsia severa*.

Conducta

Seguimiento de función renal en forma periódica.

Reevaluación en 3 meses para identificar hipertensión arterial crónica.

Control de los otros pilares del síndrome metabólico por la alta asociación con enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

1. August P, George JN. Acute kidney injury in pregnancy. UpToDate 17.1. 2009.

2. August P. Management of hypertension in pregnancy. UpToDate 17.1. 2009.
3. Burns, ER, Lou, Y, Pathak, A. Morphologic diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2004; 75:18.
4. Conlon, PJ, Howell, DN, Macik, G, et al. The renal manifestations and outcome of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome in adults. Nephrol Dial Transplant 1995; 10:1189.
5. Grunfeld, JP, Pertuiset, N. Acute renal failure in pregnancy: 1987. Am J Kidney Dis 1987; 9:359.
6. Kaplan AA, Friley JL. Complications of therapeutic plasma exchange. UpToDate 17.1. 2009.
7. McMinn, JR, George, JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. J Clin Apheresis 2001; 16:202.
8. Norwitz ER, Repke JT. Management of preeclampsia. UpToDate 17.1. 2009.
9. Rose BD, George JN. Diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome in adults. UpToDate 17.1. 2009.
10. Terrell, DR, Williams, LA, Vesely, SK, et al. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. J Thromb Haemost 2005; 3:1432.
11. Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institutes of Health, Washington, DC 2000.