

Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia

Jesús Duarte-Mote,¹ Miguel Jiménez AJ,² Víctor Lee-Eng C,³ Socorro Romero F,⁴ Rogelio F Espinosa L,⁵ Mari Carmen Jiménez A,⁶ Graciela Sánchez R,⁷ Julio Verduzco P,⁸ Jesús Calvo C⁸

RESUMEN

Antecedentes: en la actualidad la preeclampsia es una de las causas de morbilidad y mortalidad materna más importantes. La disfunción renal es una de las principales complicaciones en las pacientes con preeclampsia y un marcador de gravedad del proceso. La hemólisis intravascular microangiopática es una manifestación de disfunción endotelial grave y se relaciona con los problemas de perfusión sistémicos en las pacientes con preeclampsia. La hemólisis intravascular microangiopática puede ser un marcador de disfunción renal.

Objetivo: determinar si la hemólisis intravascular trombótica microangiopática es un marcador de mala evolución en el posparto inmediato en las pacientes con preeclampsia.

Material y método: estudio observacional que incluyó a pacientes con preeclampsia ingresadas a la Unidad de Tococirugía. Las pacientes se dividieron en dos grupos: con disfunción renal (concentraciones séricas de creatinina ≥ 0.9 mg/dL) o con función renal normal. Se analizó la hemólisis intravascular microangiopática si las pacientes tenían frotis de sangre periférica positivo, hemoglobinuria, elevación de las concentraciones de deshidrogenasa láctica y trombocitopenia.

Resultados: se incluyeron 81 pacientes con preeclampsia; al ingreso a la Unidad de Tococirugía, 23 (28.3%) tenían disfunción renal y 58 (71.7%) función renal normal. A las 24 horas 35 pacientes (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal. La hemólisis intravascular microangiopática afectó a seis pacientes (7.4%) al ingreso y a las 24 horas del parto. Al ingreso 17.3 y 3.4% de las pacientes con disfunción renal y función renal normal, respectivamente, tuvieron hemólisis intravascular microangiopática (IC 95 0.9-34.7) $p = 0.031$. A las 24 horas, 11.4% tenía disfunción renal y 4.3% función renal normal, razón de momios de 2.83 (IC 95 0.4-16.4) $p = 0.2$. Con respecto al frotis de sangre periférica, al ingreso de las pacientes 60.8% tenía disfunción renal y 36.2% función renal normal, razón de momios de 2.74 (IC 95 1.01-7.40) $p = 0.0043$. A las 24 horas, 60% tenía disfunción renal y 30.4% función renal normal, razón de momios de 3.42 (IC 95 1.36-8.62) $p = 0.008$.

Conclusiones: la hemólisis intravascular microangiopática se comporta de manera inconsistente en relación con la disfunción renal, a diferencia de la existencia de esquizocitos en el frotis de sangre periférica.

Palabras clave: preeclampsia, disfunción renal, hemólisis intravascular microangiopática, frotis de sangre periférica.

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is today one of the most important causes of maternal morbidity and mortality. Renal dysfunction is one of the main complications in such patients and is a marker of severity of the process. The microangiopathic intravascular hemolysis is a manifestation of severe endothelial dysfunction and is related to perfusorous systemic problems in patients with preeclampsia. Microangiopathic intravascular hemolysis may be a marker associated with renal dysfunction.

Objective: To determine if thrombotic intravascular hemolysis is a marker of bad evolution in patients with preeclampsia in the immediate postpartum.

Material and method: An observational study included patients with preeclampsia admitted to the Obstetric Unit. Patients were classified into two groups: with renal dysfunction (serum creatinine levels ≥ 0.9 mg/dL) or normal renal function. Microangiopathic intravascular hemolysis was analyzed if patients presented positive peripheral blood smear, hemoglobinuria, elevated levels of lactic acid dehydrogenase and thrombocytopenia.

Results: 81 patients with preeclampsia were included, at entering to Obstetric Unit 23 (28.3%) had renal dysfunction and 58 (71.7%) had normal renal function. At the 24 hours after partum 35 patients (43.2%) had renal dysfunction and 46 (56.8%) had normal renal function. Microangiopathic intravascular hemolysis was presented in six patients at entering and after 24 hours (7.4%). At entering 17.3% and 3.4% of patients with renal dysfunction and normal renal function, respectively, presented microangiopathic intravascular hemolysis, OR 5.89 (95 CI 0.9-34.7) $p = 0.031$. At the 24 hours after partum 11.4% had renal dysfunction and 4.3% had normal renal function, OR 2.83 (95 CI 0.4-16.4) $p = 0.2$. In regard to peripheral blood smear, to the admission of the patients, 60.8% had renal dysfunction and 36.2% had normal renal function, OR 2.74 (CI 1.01-7.40) $p = 0.0043$. To 24 hours, 60% had renal dysfunction and 30.4% had normal renal function, OR 3.42 (95 CI 1.36-8.62) $p = 0.008$.

Conclusion: Microangiopathic intravascular hemolysis has an inconsistent behavior in relation to renal dysfunction, in contrast to the presence of blurred cells on the peripheral blood smear.

Key words: preeclampsia, kidney dysfunction, microangiopathic intravascular hemolysis, peripheral blood smear.

La preeclampsia complica alrededor de 2 a 7% de todos los embarazos en países industrializados. En naciones en vías de desarrollo es posible que este porcentaje sea aún mayor. La mortalidad materna por esta causa se calcula en alrededor de 18% en Estados Unidos.^{1,2}

El Estado de México ocupa uno de los primeros lugares en mortalidad materna en todo el país. Gómez Bravo y colaboradores, en una revisión publicada en 2003, reportaron que la media de muertes maternas en el lapso de 1999 a 2001 en el Estado de México fue de 66.2 muertes por 100,000 nacidos vivos, mientras que la media de mortalidad nacional fue de 49.8 muertes por 100,000 nacidos vivos.³

Las diferentes rutas fisiopatológicas demostradas en la génesis de la preeclampsia tienen como común denominador a la disfunción endotelial y, con ella, los problemas sistémicos de perfusión; el riñón es uno de los órganos que se afectan de manera temprana.⁴⁻⁷ En las pacientes con preeclampsia las funciones del endotelio se afectan de forma importante. La disfunción endotelial genera un estado proinflamatorio y protrombogénico. La síntesis

de óxido nítrico se deteriora y la generación de radicales libres de oxígeno se incrementa sustancialmente. El estado protrombogénico altera el sistema de coagulación, el depósito de mallas de fibrina en la microcirculación con la destrucción eritrocitaria observada en los casos graves de preeclampsia y explica los problemas funcionales en la microcirculación y la relación con la isquemia órgano-específica.⁷⁻⁹

La preeclampsia debe interpretarse como un síndrome clínico y de laboratorio, en el que la hipertensión arterial es uno de sus componentes; hasta el momento ninguna medida terapéutica, excepto el alumbramiento, modifica las alteraciones subyacentes.^{4,10,11}

Secundario a una placentación anormal en la preeclampsia, los cambios hemodinámicos y endoteliales locales se hacen sistémicos. Hay problemas en la generación de óxido nítrico, se genera mayor cantidad de tromboxanos que de prostaciclina, el estado de óxido-reducción se altera y el antitrombogénico se pierde. Todo esto culmina en un estado de vasoconstricción sostenido, se crea un medio protrombogénico con alteraciones importantes en el sistema de óxido-reducción, lo que ocasiona diferentes lesiones órgano-terminal, principalmente por isquemia. El riñón es uno de los primeros órganos que se afectan en el curso de la preeclampsia.¹²⁻¹⁵

En la definición de preeclampsia severa se toman en cuenta datos compatibles con lesión endotelial que se distinguen, principalmente, por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

El grado de disfunción endotelial –representado indirectamente con el análisis cuantitativo del grado de hemólisis intravascular– puede ser útil para identificar a las pacientes con afección severa a fin de implementar de manera temprana un esquema terapéutico objetivo.

La disfunción endotelial de las pacientes con preeclampsia impide la generación adecuada de óxido nítrico local, lo que eleva la presión arterial sistémica que, a su vez, provoca problemas perfusorios órgano-terminales de diversos grados. El daño al endotelio favorece los procesos protrombogénicos. Al lesionarse la capa íntima, se desencadena el depósito de fibrina en la luz vascular que explica la hemólisis intravascular trombótica microangiopática.¹⁵

La hemólisis intravascular trombótica microangiopática es una complicación de la disfunción endotelial. Diversos autores estudiaron su relación con la gravedad de las pacientes con preeclampsia.^{5,16-20} Sin embargo, su compor-

¹ Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

² Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Reynosa, Tamaulipas, México.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios. Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

⁴ Doctora en Investigación Clínica, Instituto Politécnico Nacional. Coordinación de Investigación en Salud, Delegación México Poniente, IMSS.

⁵ Director Médico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad Picacho, PEMEX. México, DF.

⁶ Residente del tercer año de la especialidad de Medicina Interna.

⁷ Unidad Pediátrica de Pacientes Quemados.

⁸ Médico Internista.

Hospital General Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México, México.

Correspondencia: Dr. Jesús Duarte Mote. Hospital General Dr. Nicolás San Juan. Privada Nicolás San Juan s/n, Toluca 50010 Estado de México; hgnjsduarte@yahoo.com.mx

Recibido: 20 de febrero 2013.

Aceptado: abril 2013.

Este artículo debe citarse como: Duarte-Mote J, Jiménez AJM, Lee-Eng CV, Romero FS y col. Relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en pacientes con preeclampsia. *Med Int Mex* 2013;29:351-355.

tamiento se desconoce en el periodo posterior al término del embarazo. En todo el mundo se acepta la aparición de preeclampsia-eclampsia, incluso del síndrome HELLP, en el posparto. Esto sugiere un proceso evolutivo que no desaparece completamente después del alumbramiento, lo que hace necesario identificar a las pacientes cuyo proceso lesivo endotelial no se ha eliminado por completo. La hemólisis intravascular trombótica microangiopática es un marcador objetivo de lesión endotelial y de coagulopatía persistente y un marcador de mala evolución en el posparto inmediato de las pacientes con preeclampsia.²¹

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional efectuado en 81 pacientes del servicio de Tococirugía del Hospital General Dr. Nicolás San Juan del ISEM, de enero de 2009 a octubre de 2010. Se incluyeron todas las pacientes con preeclampsia que autorizaron su participación en el estudio, sin antecedentes de enfermedades crónico-degenerativas, especialmente diabetes mellitus de cualquier tipo o hipertensión arterial sistémica, que carecieran de antecedentes de discrasias sanguíneas, trastornos hemorragíparos o insuficiencia renal. Se cuantificaron las concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinina sérica, se registró el número de plaquetas en la biometría hemática habitual, se determinó si había hemoglobinuria y se realizó frotis de sangre periférica. Las pacientes, una vez ingresadas al estudio, se dividieron en dos grupos: uno con disfunción renal determinada por concentraciones de creatinina sérica ≥ 0.9 mg/dL y el otro grupo con concentraciones normales de creatinina sérica. La hemólisis intravascular microangiopática se definió cuando se completaron los siguientes criterios:

1. Frotis de sangre positivo. Esquizocitos en el frotis de sangre periférica.
2. Concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica ≥ 221 mg/dL.
3. Hemoglobinuria. Hemoglobinuria de 2+ o más en una tira reactiva de Bililabstix®.
4. Plaquetopenia menor de 150 mil.

Lo anterior se determinó al ingreso y a las 24 h del término del embarazo. Además, se evaluó la relación entre el resultado del frotis de sangre periférica y la disfunción renal.

Se realizó estadística descriptiva, *t* de Student para las variables cuantitativas y las dicotómicas se analizaron me-

diante χ^2 y se calculó la razón de momios y los intervalos de confianza con el programa SPSS, versión 17.

RESULTADOS

Se incluyeron al estudio 81 pacientes, al ingreso 23 (28.3%) cursaban con disfunción renal y 58 (71.7%) tenían función renal normal. A las 24 h 25 (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal.

La edad gestacional en el grupo de pacientes con disfunción renal fue de 36.7 semanas (± 2.81) y en el grupo con función renal normal 38 semanas (± 3.1), $p = 0.003$ (Figura 1).

La media de edad de las pacientes del grupo con disfunción renal fue de 22.17 años (± 6.6) y del grupo con función renal normal de 25.33 años (± 6.3), $p = 0.049$.

Compleataron los criterios de hemólisis intravascular microangiopática seis pacientes (7.4%): cuatro (17.3%) del grupo con disfunción renal y dos (3.4%) del grupo con función renal normal, para una razón de momios de 5.89 (IC 95: 0.9-34.7), $p = 0.031$.

El frotis de sangre periférica fue positivo en 14 pacientes (60.8%) del grupo con disfunción renal y en 21 (36.2%) del grupo con función renal normal, para una razón de momios de 2.74 (IC 95: 1.01-7.40), $p = 0.0043$.

En el análisis a las 24 h, 35 pacientes (43.2%) tenían disfunción renal y 46 (56.8%) función renal normal. Seis pacientes (7.4%) cumplieron los criterios de hemólisis intravascular microangiopática, de ellas cuatro (11.4%)

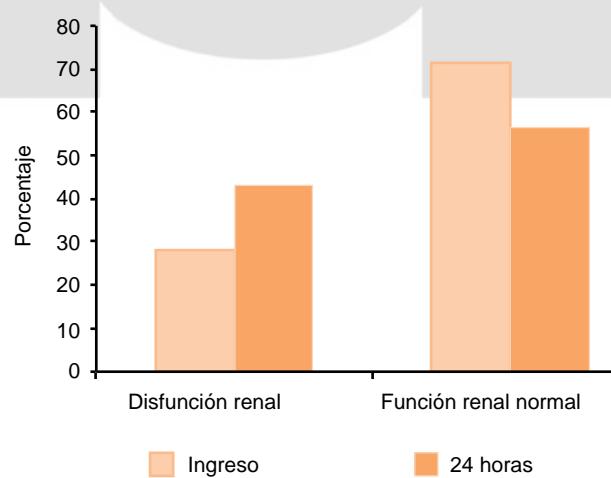


Figura 1. Función renal según el momento de la evaluación.

tenían disfunción renal y dos (4.3%) función renal normal, para una razón de momios de 2.83 (IC 95: 0.4-16.4), $p = 0.2$. En relación con el frotis positivo, 21 (60%) tenían disfunción renal y 14 (30.4%) función renal normal, para una razón de momios de 3.42 (IC 95: 1.36-8.62), $p = 0.008$ (Figura 2 y Cuadro 1).

CONCLUSIONES

La edad materna y gestacional fue menor en las pacientes con preeclampsia y disfunción renal que en las que tenían preeclampsia y función renal conservada.

La proporción de pacientes con preeclampsia y disfunción renal al ingreso fue de 23%, porcentaje que se incrementó hasta 43% a las 24 h, lo que sugiere que los problemas de perfusión, en particular los renales, no desaparecen con el alumbramiento y persisten al menos

24 horas después del término del embarazo. De forma general se acepta que el alumbramiento constituye el único tratamiento efectivo de la preeclampsia; sin embargo, el proceso lesivo, sobre todo de afección endotelial, observado durante la evolución de la preeclampsia, no se detiene inmediatamente después del alumbramiento y la incidencia de complicaciones posteriores al parto es elevada.^{20,22-25}

Este trabajo sugiere que no existe relación entre la hemólisis intravascular microangiopática y la disfunción renal en las pacientes con preeclampsia; sin embargo, la existencia de esquizocitos en el frotis de sangre periférica parece relacionarse con la disfunción renal.

El incremento en el porcentaje de pacientes con disfunción renal a las 24 h posparto se explica por un proceso patológico aún desconocido (la disfunción endotelial con la que cursa la paciente con preeclampsia) o porque el tratamiento no es el adecuado. El estudio fue observacional y, aunque no se planeó evaluar a las pacientes luego del periodo de observación de 24 horas, la incidencia de insuficiencia renal es baja en este hospital; sin embargo, no hay estudios al respecto en la bibliografía mundial.

La relación entre hemólisis intravascular microangiopática y disfunción renal a las 24 horas no es clara y es posible que no se cumplan por completo los criterios para determinar la hemólisis, porque aunque el proceso patológico sigue activo, es razonable pensar que disminuye con el tiempo, pues el frotis de sangre periférica positivo se relaciona con disfunción renal, lo que sugiere que es muy probable que los criterios de hemólisis intravascular microangiopática no se cumplan, aunque la destrucción microangiopática persiste, lo que sólo es comprobable por los eritrocitos fragmentados en la sangre periférica.

El proceso de lesión endotelial no se elimina con el alumbramiento, aunque es un proceso que tiende a disminuir. El incremento de la frecuencia de la disfunción renal a las 24 horas puede explicarse por cierto grado de hipoperfusión renal limitada, porque la incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes con preeclampsia es baja en este hospital. Sin embargo, no se midieron parámetros para determinar el estado prerrenal de la disfunción renal. No obstante, llama la atención que se mantuvo la relación entre la positividad del frotis de sangre periférica y la disfunción renal a las 24 horas de la finalización del embarazo, de alguna forma ambos aspectos pueden ser parte del espectro evolutivo de la preeclampsia en el posparto.^{26,27}

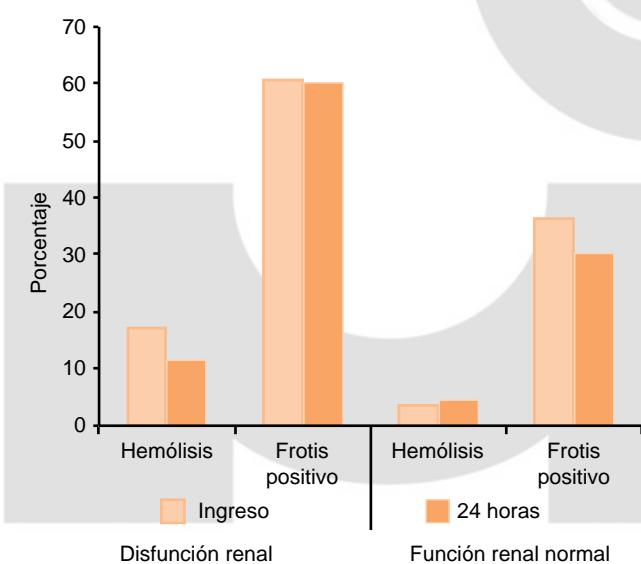


Figura 2. Hemólisis y frotis de sangre periférica positivo según el momento de la evaluación.

Cuadro 1. Razón de momios comparativa al ingreso y a las 24 horas del término del embarazo

	Razón de momios	Intervalo de confianza de 95%	<i>p</i>
Hemólisis al ingreso	5.89	0.9-34.7	0.031
Hemólisis a las 24 h	2.83	0.4-16.4	0.2
Frotis al ingreso	2.74	1.01-7.40	0.0043
Frotis a las 24 h	3.42	1.36-8.62	0.008

REFERENCIAS

- Barton JR. Hypertension in pregnancy. *Ann Emerg Med* 2008;51:S16-S17.
- Pridjian G, Puschett JB. Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:598-618.
- Gómez Bravo Topete E, Briones-Garduño JC, Morales-Esquível JG, Rodríguez-Roldán M. Mortalidad materna en el Estado de México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2003;17:199-203.
- Solomon C. Preeclampsia-searching for the cause. *N Engl J Med* 2004;350:641-642.
- Joey P, Alexander BT, Llimas MT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-722.
- McKeeman GC. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop. *Am J Obst Gynecol* 2004;191:1240-1246.
- Chesley LC. History and epidemiology of preeclampsia-eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1984; 27:801-820.
- Paul DS. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:112.e1-112.e7
- Acosta AH. Complicaciones, evolución y manejo postparto de la hipertensión arterial en un grupo de pacientes eclámpicas. Universidad Nacional del Nordeste. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, Cuba, 2006.
- Luttun A, Carmeliet P. Soluble EGF receptor Flt1: the elusive preeclampsia factor discovered? *J Clin Invest* 2003;111:600-602.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lin KH, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-658.
- Buhimschi CS. Urinary angiogenic factors cluster hypertensive disorders and identify women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:734-741.
- Fisher SJ, Roberts JM. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linhheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange, 1999;377-394.
- Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001;285:1607-1612.
- Moore LE. Recurrent risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35:459-471.
- Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-1423.
- Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-2351.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies and management of the HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991
- Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:481.e1-481.e7.
- Gómez Bravo-Topete E, Morales-Esquível JG, Briones-Vega CG, Díaz-de León-Ponce M, Briones-Garduño JC. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Ciruj* 2002;70:98-101.
- Meher S, Duley L. Óxido nítrico para la prevención de la preeclampsia y sus complicaciones (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Wilson ML, Goodwin TM, Pan VL, Ingles SA. Molecular epidemiology of preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:39-66.
- O'Brien TE. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-374.
- Grundmann M, Woywodt A, Kirsch T, Hollwitz B, et al. Circulating endothelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:317.e1-317.e5.
- Ramsay JE, Stewart F, Greer IA, Sattar N. Microvascular dysfunction: a link between pre-eclampsia and maternal coronary heart disease. *BJOG* 2003;110:1029-1031.
- Peterson E. Risk factors for postpartum antihypertensive medication requirement in severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:350-356.