



REPORTE DE CASO

PROTEINURIA MASIVA COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA MORBIMORTALIDAD MATERNO-FETAL EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Massive proteinuria as prognostic factor for maternal-fetal morbimortality in patients suffering severe preeclampsia: a case report and literature review

Marcos Castillo-Zamora, MD¹, Juliana Álvarez-Jaramillo², Ana María Escandón-Barón², Juan Manuel Márquez-Duque², Laura Isabel Páramo-Díaz², Ana Carolina Rojas-Figueroa²

Recibido: enero 31/12 – Aceptado: septiembre 10/12

RESUMEN

Objetivo: presentar el caso de una mujer de 19 años con embarazo de 24 semanas con diagnóstico de preeclampsia severa y proteinuria en rango nefrótico, y revisar la fisiopatología, histopatología y el pronóstico de la proteinuria masiva en pacientes con preeclampsia severa.

Materiales y métodos: se presenta el caso de una paciente de 19 años de edad (G1P0) con embarazo de 24 semanas y hallazgo de cifras tensionales de 120/90 mmHg, quien es hospitalizada en la Clínica Universidad de La Sabana, hospital privado de alta complejidad, por proteinuria aislada de 220 mg/dl para clasificación de trastorno hipertensivo en el embarazo. El estudio de proteinuria en 24 h mostró un resultado inicial de 9 g. Se solicitan exámenes adicionales para preeclampsia los cuales se encuentran dentro de rangos normales. Se realizaron

estudios periódicos de proteinuria en 24 horas con tendencia al aumento, cuyo valor máximo fue de 14 g. Posteriormente presenta elevación de cifras tensionales en rango de severidad asociado a síntomas de vasoespasmo e inminencia de eclampsia, por lo cual se finaliza gestación a las 25,4 semanas por cesárea, con posterior fallecimiento del recién nacido. La paciente persiste con cifras tensionales elevadas durante el puerperio, requiriendo manejo antihipertensivo. Finalmente se logra un adecuado control y se da egreso.

Se realizó una búsqueda de literatura médica relativa al caso en las bases de datos Medline/PubMed, JSTOR y Lilacs con la terminología MeSH “pregnancy”, “preeclampsia”, “proteinuria” y “nephrotic syndrome”.

Resultados: se encontraron 26 artículos, de los cuales 11 estaban relacionados con proteinuria dentro de un estado de preeclampsia. A partir de estos se realizó una búsqueda en bola de nieve encontrándose un total final de 38 artículos.

¹ Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. marcoscz@unisabana.edu.co

² Estudiantes IX semestre de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Conclusión: la presencia de proteinuria masiva y su asociación con preeclampsia aún no ha sido claramente esclarecida. Por esto es necesario establecer rangos de proteinuria dentro de los criterios de severidad que conlleven al desarrollo de posteriores complicaciones materno-fetales.

Palabras clave: preeclampsia, proteinuria masiva, síndrome nefrótico, morbilidad materno-fetal.

ABSTRACT

Objective: Presenting the case of a 19-year-old twenty-four weeks pregnant female who had been diagnosed with severe preeclampsia and nephrotic-range proteinuria and reviewing the physiopathology, histopathology and prognosis of massive proteinuria in severe preeclampsia patients.

Materials and methods: The case of a 19-year-old twenty-four weeks pregnant G1P0 patient having 120/90 mmHg blood pressure figures is presented; she was hospitalized in the Universidad de la Sabana teaching hospital, a high-complexity private hospital due to 220 mg/dl isolated proteinuria for classification of hypertensive disorder during pregnancy. The proteinuria study gave an initial 9 g/24 hours result. Additional exams were requested for preeclampsia; these came within normal ranges. Periodic 24 hour proteinuria studies were made, revealing a tendency to increase (14 g maximum). She then presented high blood pressure in a range of severity associated with symptoms of vasospasm and imminent eclampsia; the pregnancy was thus terminated at 25.4 weeks by caesarean (the newborn dying afterwards). The patient continued to have high blood pressure figures during the puerperium, requiring anti-hypertensive management. Adequate control was finally achieved and she was discharged.

A search was made of the pertinent medical literature relating to the case in Medline/PubMed, JSTOR and Lilacs databases using the MeSH search terms “pregnancy”, “preeclampsia”, “proteinuria”, and “nephrotic syndrome”.

Results: 26 articles were found, 11 of them being related to proteinuria within a state of preeclampsia.

A snowball search was then made from these, leading to another 38 articles.

Conclusion: The presence of massive proteinuria and its association with preeclampsia has still not been clearly elucidated. Ranges of proteinuria must thus be established within criteria regarding severity which lead to further maternal-fetal complications developing.

Key words: Preeclampsia, massive proteinuria, nephrotic syndrome, maternal-fetal morbimortality.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los trastornos hipertensivos del embarazo la preeclampsia cobra importancia no solo por su alta incidencia —se estima que complica del 2-8% de los embarazos a nivel mundial (1-7)—, sino también por sus consecuencias en el resultado materno-fetal. Causa aproximadamente 75.000 muertes maternas y 300.000 muertes fetales al año, siendo la principal causa de morbilidad materna en los países subdesarrollados (2, 8).

En el momento del diagnóstico es de suma importancia, para el pronóstico y la morbilidad materna y fetal, determinar si la preeclampsia cumple o no con criterios de severidad, los cuales se establecen de acuerdo con los rangos de cifras tensionales y los niveles de proteinuria, así como con la presencia o no de alteración orgánica sistémica (4, 9). En la actualidad, el punto controversial al analizar la preeclampsia y su severidad es el hallazgo de un parámetro específico que permita la predicción a futuro de los resultados y las posibles complicaciones maternas y fetales (10). Dentro de los parámetros de severidad, uno de los más estudiados para determinar el resultado materno y perinatal es la proteinuria, tanto la medida en orina de 24 horas como aquella aislada en tiras reactivas, e incluso se ha llegado a evaluar la utilidad del índice proteína/creatinina en orina aislada (10-13).

Teniendo en cuenta lo planteado, la proteinuria significativa para preeclampsia está definida por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en la Gestación (ISSHP) como niveles

≥ 300 mg/día en orina de 24 horas o un índice de proteína/creatinina en orina aislada ≥ 30 mg/mmol (13); los niveles para severidad como proteinuria ≥ 5 g en orina de 24 horas o $\geq 3+$ en al menos dos proteinurias aisladas con 4 horas de intervalo delimitados por la ACOG (9, 14). Por consiguiente, la proteinuria severa y masiva cumplirá siempre con los niveles de rango nefrótico. Sin embargo, el tema de discusión es establecer si la proteinuria es una prueba útil para predecir los resultados en la morbimortalidad materna y fetal; y si es así, determinar, si es que existen, aquellos niveles de proteinuria masiva en los cuales se pueda predecir la aparición de complicaciones en la madre así como repercusiones en el desarrollo fetal.

Debido a que en la literatura se han reportado muy pocos casos de pacientes con proteinuria masiva asociada a preeclampsia, este caso adquiere gran importancia y relevancia para el ámbito ginecoobstetrico pues contribuye a determinar si el rango de la proteinuria se relaciona o no con la morbimortalidad materno-fetal. Otro aspecto que le da relevancia a la publicación de este artículo es la presencia de muy pocos estudios con reporte de proteinuria en rango nefrótico superior a la reportada en este caso (14).

El objetivo de este artículo es describir los cambios histopatológicos renales asociados y evaluar la proteinuria masiva como factor pronóstico para la morbimortalidad materna y fetal en el contexto de preeclampsia severa, por medio de la presentación y el análisis de un caso clínico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 19 años de edad (G1P0), quien ingresa con embarazo de 24 semanas a la Clínica de la Universidad de La Sabana, institución privada de referencia ubicada en Bogotá, Colombia, que atiende pacientes con aseguramiento contributivo, remitida de consulta externa por hallazgo de cifras tensionales elevadas de 120/90 mmHg en tres tomas diferentes. La paciente refiere cuadro de un día de evolución de cefalea global asociada a

fosfenos y tinnitus ocasionales. Se considera trastorno hipertensivo gestacional sujeto a clasificación, por lo cual se solicitan paraclínicos en los que se encuentra proteinuria aislada de 220,5 mg/dl. Se solicita proteinuria en 24 horas la cual reporta 9 g. Se considera que la paciente cursa con preeclampsia severa y se inicia neuroprotección, logrando control adecuado de cifras tensionales. Se inicia manejo expectante considerando la edad gestacional, dado que existe viabilidad fetal y criterios que permiten este tipo de tratamiento. Se inicia estudio de enfermedad del colágeno para descartar nefropatía preexistente, y se solicita perfil inmunológico el cual se encuentra dentro de límites normales. Al segundo día de hospitalización se inicia esquema de maduración pulmonar completando 2 dosis. La paciente es valorada por Medicina Interna y se descarta nefropatía crónica.

Durante la hospitalización la paciente permanece con cifras tensionales controladas (sistólica entre 120 y 125 mmHg y diastólica entre 63 y 80 mmHg), sin rangos de severidad. Los paraclínicos de control al tercer día de hospitalización evidencian proteinuria de 10 g que progresa en un día a 12 g; los laboratorios de preeclampsia y pruebas de bienestar fetal se encuentran dentro de la normalidad.

Una semana posterior al ingreso la paciente presenta cifras tensionales de 152/109 con sintomatología compatible con preeclampsia severa por lo cual se inicia manejo con sulfato de magnesio y nifedipino. Se informa a la paciente sobre el diagnóstico y el pronóstico fetal, se firma el consentimiento informado y se decide pasar a cesárea con 25,4 semanas de gestación. Se obtiene recién nacido de sexo femenino, de 410 g de peso, talla 30 cm, Apgar 5, 7, 9 al 1, 5 y 10 minutos respectivamente, quien fallece a los 3 días de vida. Se completa esquema convencional con sulfato de magnesio por 24 horas, se logra control de cifras tensionales al tercer día posterior a desembarazar a la paciente la cual requiere manejo con dos antihipertensivos. Al cuarto día se decide dar egreso debido a evolución clínica satisfactoria.

Aspectos éticos

Se solicitó autorización a la paciente y a la Clínica de la Universidad de La Sabana para la presentación del caso, y se garantizó la confidencialidad de la información para proteger los derechos de la paciente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con la terminología MeSH “pregnancy”, “proteinuria”, “preeclampsia” y “nephrotic syndrome” se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/PubMed, JSTOR y Lilacs para artículos publicados en cualquier idioma que hicieran referencia a la proteinuria dentro de un estado de preeclampsia.

RESULTADOS

Se encontraron 26 artículos. De estos se seleccionaron 11 que cumplían con los criterios de búsqueda. A partir de estos se inició búsqueda en bola de nieve encontrándose un total de 36 artículos.

DISCUSIÓN

La proteinuria asociada al embarazo es frecuente, y ocurre debido a la endoteliosis glomerular a nivel renal debida al daño endotelial que ocasiona la preeclampsia (12, 15, 16). Esta puede variar desde una elevación ligera hasta cantidades en rango nefrótico (17). Sin embargo, en el embarazo temprano la proteinuria en rango nefrótico asociada a hipertensión es considerada como sugestiva de enfermedad renal de base, más que como preeclampsia (17, 18). De esta forma, el síndrome nefrótico se presenta en el 0,012 a 0,025% de todos los embarazos (17, 19), y clínicamente se puede dividir en tres tipos: simple, nefrótico y preeclampsia (20, 21). Por otra parte, el síndrome asociado a preeclampsia es un caso especial de preeclampsia severa con propiedades clínicas caracterizadas por: hipercolesterolemia, edema severo, proteinuria $\geq 3,5$ g en 24 h, e hipoalbuminemia relacionadas a hipertensión, y tiene una influencia significativa en el pronóstico materno-fetal (20-22).

Varios estudios han reportado proteinuria en rango nefrótico en pacientes con preeclampsia

(7, 8), y una relación inversa entre la proteinuria y la filtración glomerular que fue observada especialmente en el periodo posparto con una significancia estadísticamente significativa.

Menores grados de proteinuria se asocian con una resolución más temprana del daño renal en pacientes con preeclampsia. Espargo *et al.* encontraron diferentes cambios en el citoplasma de las células endoteliales a nivel de los capilares glomerulares, lesión conocida como endoteliosis glomerular. Todas las pacientes con preeclampsia mostraron un edema del endotelio y un alargamiento del subendotelio a nivel del glomérulo capilar. Con microscopio de luz se evidenció un edema tanto del endotelio como del mesénquima que involucraba al glomérulo (15, 23).

Tribe *et al.* y Thompson *et al.* (23, 24, 25) reportaron un incremento en las células del mesénquima y en la matriz de las pacientes con preeclampsia.

En el año de 1976, Page y Christianson fueron los primeros en resaltar la asociación entre proteinuria y desenlaces desfavorables en el desarrollo fetal (12, 26, 27). Desde entonces, el aumento en la excreción de proteínas en mujeres con preeclampsia se ha asociado con malos resultados materno-fetales (12, 19, 28), pero hasta ahora no se ha podido comprobar una asociación causal. Por esta razón, con el fin de evaluar el valor predictivo de la proteinuria, en el año 2009 Thangaratinam *et al.* condujeron una revisión sistemática en la que seleccionaron 16 artículos con una población de 6749 mujeres, y en ellas calcularon, a partir de la proteinuria, el LR para las diferentes complicaciones maternas y fetales. La proteinuria fue medida en varias formas (orina de 24 horas, tira reactiva o índice de proteína/creatinina en orina aislada) en rangos de 0,3-10 g/24 h o como un incremento de 2 g en 24 horas. Tres estudios evaluaron exactitud de la proteinuria para predecir eclampsia, calculándose un LR + que varió de 1,7 a 2,7 según el nivel de proteinuria. Otros dos estudios estimaron el valor de la proteinuria como predictor del abrupcio de placenta y se encontró un LR + de 0,88 (12). En

cuanto al desenlace fetal, trece estudios evaluaron la mortalidad fetal, perinatal y neonatal calculando un LR + de 2; y cinco estudios solo evaluaron la mortalidad neonatal con un LR + de 1,5. Este autor y otros investigadores están de acuerdo en que la preeclampsia es un pobre predictor de las complicaciones materno-fetales (12, 29-31).

Otros autores (10, 32-34) proponen que la proteinuria en rangos nefróticos o severa (medida por medio del índice proteinuria/creatinina en muestra aislada de orina) puede determinar el tiempo de diagnóstico de preeclampsia así como los subsecuentes efectos adversos en el resultado materno y fetal.

CONCLUSIONES

A pesar de lo estudiado hasta la actualidad con respecto a la proteinuria como factor pronóstico y predictor del desenlace materno-fetal, existe aún el interrogante sobre su utilidad específica y los rangos dentro de los cuales se pueda realizar una predicción más eficaz de la morbimortalidad dentro de los criterios de severidad de la preeclampsia.

De esta forma, es posible evidenciar que el aumento de la proteinuria se encuentra intrínsecamente relacionado con el aumento de la presentación de eventos agudos maternos-fetales así como con una alta morbimortalidad. Sin embargo, no se cuenta con la evidencia suficiente para establecer que sea un único factor pronóstico y predictor (12), ni tampoco existe un rango específico (10) que tenga valor predictivo para esta prueba.

REFERENCIAS

- Romualdo L, Martínez J, González M, López R, Hernández F, Martín E et al. Evaluación del índice proteína-creatinina en orina aislada para la predicción de proteinuria significativa durante la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2011;54:225-30.
- Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull* 2003;67:161-76.
- Herrera E, Gompertz M, Herrera R, Herrera H, Herrera Astorga E. Proteinuria y Preeclampsia. *Clínica y Ciencia* 2005/2006;3:35-40.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- Bergstrom S, Povey G, Songane F, Ching C. Seasonal incidence of eclampsia and its relationship to meteorological data in Mozambique. *J Perinat Med* 1992;20:153-8.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
- Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG*; 2004;111:298-302.
- Mahler H. The safe motherhood initiative: a call to action. *Lancet* 1987;1:668-70.
- Leeman L, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *American Family Physician* (serial online) 2008 (Visitado 2011 Dic 3). Disponible en: <http://www.aafp.org/afp>.
- Chan P, Brown M, Simpson J, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005;112:280-5.
- Thornton C, Makris A, Ogle R, Tooher J, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: Clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol*;2010;37:466-70.
- Thangaratnam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan K, et al. Estimation of proteinuria as predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Medicine* 2009;7:10.
- Brown M, Lindheimer M, De Swiet M, van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
- First M, Ooi B, Jao W, Pollak V. Pre-eclampsia with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1978;13:166-77.
- Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;68:593-9.
- Gaber LW, Spargo BH, Lindheimer MD. Renal pathology in pre-eclampsia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994;8:443-68.
- Pandya B, Gibson S, Robertson I. Nephrotic syndrome in early pregnancy- is renal biopsy always necessary? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:672-4.
- Betler FK, Dame W. Morphological alterations in the kidney during preeclampsia: a preliminary

- communication. *Perspect Nephrol Hyperten* 1976;5:155-6.
19. Cohen AW, Burton HG. Nephrotic Syndrome due to preeclamptic nephropathic in a hydatidiform mole and coexistent fetus. *Obstet Gynaecol* 1979;53:130-4.
 20. Wei Q, Zhang L, Liu X. Outcome of severe preeclampsia manifested as nephrotic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2011;238:201-4.
 21. Yamamoto T. Secondary nephritic syndrome due to preeclampsia. *Nippon Rinsho* 2004;62:1935-40.
 22. Durán CL, Reyes N. Enfermedades renales y embarazo. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006;7:82-9.
 23. Suzuki S, Gejyo F, Ogino S, Maruyama Y, Ueno M, Nishi S, et al. Postpartum renal lesions in women with pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2488-93.
 24. Tribe CR, Smart GE, Davies DR, Mackenzie JC. A renal biopsy study in toxemia of pregnancy. *J Clin Pathol* 1979;32:681-92.
 25. Thomson D, Paterson WG, Smart GE, MacDonald MK, Robson JS. The renal lesions of toxemia and abruptio placentae studied by light and electron microscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1972;79:311-20.
 26. Page EW, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester on the impact of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:740-6.
 27. Page EW, Christianson R. Influence of blood pressure changes with and without proteinuria upon outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976;126: 821-33.
 28. American College of Obstetrics and Gynecology. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Practice bulletin* 2002;33:S2-6.
 29. Thornton C, Makris A, Ogle R, Tooher J, Hennessy A. Role of proteinuria in defining pre-eclampsia: clinical outcomes for women and babies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:466-70.
 30. Schiff E, Friedman S, Kao L, Sibai B. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1313-6.
 31. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in pre-eclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:264-8.
 32. Brown M, Buddle M. The importance of non-proteinuric hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 1995;14:57-65.
 33. Chua S, Redman C. Prognosis for pre-eclampsia complicated by 5 gm or more of proteinuria in 24 hours. *Eur J Obstet Gynecol* 1992;43:9-12.
 34. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcomes according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996;165:360-5.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.