

Casos Clínicos

Preeclampsia grave de aparición precoz confirmada con biomarcador

Edroso Jarne, Paloma Eugenia, González Natera, Ruthnorka, Valdivia Grandez, Mario Antonio. Sánchez Polo, Carlos Miguel.

Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Servicio de Medicina Intensiva, Zaragoza (España)

RESUMEN

La aparición de preeclampsia antes de las 20 semanas de gestación es rara y generalmente se asocia con enfermedades trofoblásticas o con el síndrome antifosfolípido. Presentamos el caso de una paciente con preeclampsia severa asociada al síndrome de distress respiratorio del adulto (SDRA) de forma precoz en la semana 15 de gestación en ausencia de los trastornos antes mencionados. Su confirmación diagnóstica se realizó mediante el empleo del biomarcador sFlt-1/P1GF.

PALABRAS CLAVE: Preeclampsia grave precoz, síndrome de distress respiratorio del adulto, biomarcador sFlt-1/P1GF.

ABSTRACT

The occurrence of preeclampsia before 20 weeks of gestation is rare and usually associated with trophoblastic diseases or antiphospholipid syndrome. We present the case of a patient with severe preeclampsia associated with adult respiratory distress syndrome early in week 15 of gestation in the absence of the aforementioned disorders. Its confirmation was carried out through the use of biomarker sFlt-1/P1GF.

KEYWORDS: Early severe pre-eclampsia, adult respiratory distress syndrome, biomarker sFlt-1/P1GF.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad propia del embarazo, parto y puerperio, que posee un origen multisistémico, el cual se relaciona básicamente con un desarrollo anormal de la placenta y con la interacción de múltiples factores que llevan a daño endotelial. En el orden clínico se define que la tensión arterial es el elemento diagnóstico y pronóstico más importante, por su relación directa con la morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal. La PE se define por tanto por hipertensión arterial (HTA) (mayor a 140/90 mmHg) y proteinuria (mayor de 0,3g en 24 horas) después de las 20 semanas de gestación. En

ausencia de proteinuria, la preeclampsia se diagnostica como hipertensión asociada a trombocitopenia (recuento de plaquetas menor de 100 000/ μ L), disfunción hepática (niveles elevados dos veces la concentración normal de las transaminasas hepáticas en sangre), aparición de insuficiencia renal (creatinina elevada en sangre mayor de 1,1 mg/dL o el doble de creatinina sanguínea en ausencia de otra enfermedad renal), edema pulmonar o trastornos cerebrales o visuales de novo. La aparición de un edema pulmonar añade severidad a una patología ya grave por definición.

CASO CLÍNICO

A continuación describimos un caso clínico de PE grave precoz asociado SDRA diagnosticado en nuestro hospital a las 15 semanas + 6 días de gestación.

Se trata de una paciente de 41 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas y con antecedentes de una gestación con un aborto espontáneo 18 meses antes (legrado uterino en la 8ª semana de gestación), sin otros antecedentes de interés.

La paciente presentaba cifras tensionales elevadas desde la semana 12 del embarazo, motivo por el cual se inició tratamiento antihipertensivo oral con labetalol (100 mg/12h) y metildopa (250 mg/12h). Por persistencia de cifras tensionales elevadas (TAS 150-170 mmHg) se decidió finalmente ingreso en planta de Obstetricia (semana 15 + 3 días) para ajuste de tratamiento antihipertensivo intravenoso (iv) (Hidralazina 25 ml/h) y se catalogó de HTA inducida por el embarazo. Ecografía abdominal al ingreso en planta: feto único, latido cardíaco fetal positivo (LCF+), líquido amniótico normal.

A las 24 horas de su ingreso, la paciente presentó dificultad respiratoria progresiva. A la auscultación pulmonar destacaban crepitantes basales izquierdos con saturación arterial de Oxígeno (Sat. O₂) 88-90% con mascarilla tipo Ventimask con Fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 35%. Se solicitó radiografía de tórax que era sugestiva de descompensación hemodinámica, por lo que la paciente ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A su llegada, la paciente presentaba taquicardia sinusal a 95-100 latidos por minuto, taquipnea a 35 respiraciones por minuto, tensión arterial (TA) 130/80 mmHg. Destacaban crepitantes en base izquierda. Extremidades inferiores con piel brillante, edema grado I. Pulsos pedios presentes y simétricos.

Ver analítica sanguínea al ingreso en Tabla 1.

Se inició ventilación mecánica no invasiva (VMNI) por aumento del trabajo respiratorio y se intensificó el tratamiento antihipertensivo y diurético iv (Furosemida 100 mg/24h, Labetalol 5 mg/h, Hidralazina 20 mg/6h). Ante la mala evolución de la paciente se solicitaron las pruebas complementarias y sus resultados descritos en la Tabla 2.

A las 72 horas de su ingreso en UCI, la paciente presentó franco empeoramiento clínico y radiológico, precisando FiO₂ elevadas (80%). Se planteó el diagnóstico diferencial entre edema pulmonar cardiogénico versus SDRA. Con los resultados de las pruebas complementarias realizadas la impresión diagnóstica fue de SDRA en contexto de PE,

descartando patología cardíaca asociada al embarazo, así como patología embolígena e infecciosa.

En esta situación, valorada por Obstetricia, se indicó finalización del embarazo, tras informar a la paciente y su familia que dio su consentimiento. Dicho procedimiento se realizó con Mifepristona 600 mg. vía oral y Misoprostol intravaginal. Se consiguió extracción de feto completa y placenta que se envió a Anatomía Patológica (Restos decíduocoriales del primer trimestre de la gestación con signos resortivos y fragmentos de mucosa endometrial estrogénica).

En las 12 horas posteriores al aborto, la paciente presentó mejoría clínica, respirando de forma adecuada con O₂ suplementario a flujos bajos (Tabla 3) En el séptimo día de ingreso en UCI, la paciente fue dada de alta a planta de Ginecología y Obstetricia para control y tratamiento. El resultado de ratio SFlt-1/PIGF fue compatible con el diagnóstico de PE.

Ver analítica sanguínea al alta de la UCI en Tabla 3.

Tras el alta hospitalaria la paciente permaneció asintomática y con cifras de presión arterial normales en ausencia de tratamiento antihipertensivo. Se valoraron posibilidades diagnósticas alternativas con resultado negativo en todos los casos. La paciente fue dada de alta a domicilio tras 24 horas de estancia en planta.

DISCUSIÓN

La PE grave presenta una baja incidencia (4 casos/1.000 partos), si bien la tasa de complicaciones no es despreciable (14%). Se tiene constancia de pocos casos de PE antes de las 20 semanas de gestación. Los factores de riesgo asociados se describen en la tabla 3 (1).

La aparición de edema pulmonar define el paso a la PE grave, donde participan la alteración en la relación de presiones oncótica e hidrostática por la proteinuria y el vasoespasmo, sumado al fallo del ventrículo izquierdo (2,10). En el caso que describimos no se encontró un daño estructural cardíaco en las pruebas de imagen realizadas, por lo que en la etiopatogenia pareció implicarse la HTA y la relación de presiones (3). A nivel sistémico puede asociarse tanto afectación renal, hematológica, hepática, neurológica, así como afectación fetal (1). En el caso descrito se asoció la presencia del edema pulmonar grave con insuficiencia respiratoria, precisando de aporte de O₂ a altos flujos y conexiones a VMNI.

El diagnóstico de PE se basa en la clínica y los factores de riesgo asociados. Recientemente se ha comenzado a utilizar en el diagnóstico el biomarcador sFlt-1/PIGF. sFlt-1 es la proteína antiangiogénica, es el receptor del VEGF y PIGF y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. Existen dos formas de este receptor: el de tirosín quinasa unido a la membrana placentaria, el cual transmite las señales angiogénicas (Flt1), y la forma soluble (sFlt-1), cuya única función importante es la captura del VEGF y PIGF. En varios estudios se ha confirmado que los valores de sFlt-1 correlacionan positivamente con la edad gestacional y que a partir de las 35 semanas el aumento de este factor es considerable, presentando valores aumentados 5 semanas antes del desarrollo de PE (6). sFlt-1 no es un buen marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación. Esto podría ser debido a que las concentraciones de sFlt-1 durante los dos primeros trimestres permanecen estables, aumentando a partir del tercer trimestre de gestación. Hay estudios (7,8) que evalúan la utilidad de sFlt-1 y PIGF como predictores de PE en el primer trimestre de gestación y en ellos se concluye como PIGF es un buen predictor en las semanas 11-13 de gestación pero no sFlt-1. En cuanto al factor de crecimiento placentario (PIGF) pertenece a la familia del VEGF. De entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis (6). La tendencia esperada de las concentraciones de PIGF en gestaciones normales es un aumento ininterrumpido durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo en 29-32 semanas de gestación, disminuyendo posteriormente. Su disminución, se piensa que se produce por un aumento del sFlt-1 entre la semana 33-36 hasta final del embarazo. Vemos por tanto una relación inversa, cuanto mayor son los valores de sFlt-1 menores son los de PIGF (5). Diversos estudios (7,8) apuntan a que el PIGF es un prometedor marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación para incluirlo en un futuro test de cribado. Sus concentraciones en gestantes con PE son estadísticamente menores respecto a gestantes que no desarrollan dicha patología. Otros estudios (9) evalúan el papel del PIGF como predictor en el segundo trimestre de gestación y concluyen que las gestantes con PE al igual que en el primer trimestre de gestación presentan concentraciones estadísticamente menores. De forma interesante, se han encontrado valores aumentados del ratio

sFlt1/PIGF en sueros de madres que desarrollan PE hasta seis semanas antes de su establecimiento clínico. Además, la severidad de la PE se ha correlacionado positivamente con los valores del ratio sFlt-1/PIGF circulantes. Por último, también se ha observado que los valores de sFlt-1/PIGF de las mujeres que han padecido una PE se normalizan tras el parto. Vemos por tanto que el biomarcador PIGF/sFlt1 actualmente se convierte en uno de los biomarcadores más prometedores pues su aparición en el plasma y su predicción se presentan 6 semanas antes del inicio de los síntomas de PE siendo muy útil en el segundo trimestre. Se establece un punto de corte por encima de 38 para considerar un ratio elevado (3). En nuestro caso de PE grave, además del diagnóstico clínico, confirmamos la relación de valores sFlt-1/PIGF, compatibles con PE de aparición precoz en el primer trimestre que nos apoyaron dicho diagnóstico. A la vista de nuestro caso y basándonos en la bibliografía actual, recomendamos la determinación del biomarcador sFlt-1/PIGF en presentaciones precoces de PE, en dependencia de su disponibilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Problemas Obstétricos. Hipertensión arterial asociada al embarazo. Sección 16. Perales Ferrera, E y Estébanez Montiel B. Manual de Medicina Intensiva. 5ª Ed. Montejo JC, Garcia de Lorenzo, A. 2017. Elsevier. 469-473.
2. Akolekar R, de CJ, Foidart JM, Munaut C, Nicolaidis KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 o 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2010 Mar;30(3):191-7
3. Harald Zeisler MD et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine* January 7, 2016. Vol 374. No 1.
4. Grace M. Egeland, Kari Klungsøyr, Nina Øyen, Grethe S. Tell, Øyvind Næss, Rolv Skjærven Preconception Cardiovascular Risk Factor Differences Between Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Cohort Norway Study*. 2016.

5. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol* 2013 Sep;33(9):670-4
6. Diguisto C, Le GA, Piver E, Giraudeau B, Perrotin F. Second-trimester uterine artery Doppler, PIGF, sFlt-1, sEndoglin, and lipid-related markers for predicting preeclampsia in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2013 Jul 12;1-5.
7. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, 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 Mar 1;111(5):649–58.
8. Daniel E. Cole, MD; Tara L. Taylor, MD; Deidre M. McCullough, MD; Catherine T. Shoff, DO; Stephen Derdak, DO. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2005 Vol 33. No.10.
9. Peter F. Clardy, MD; Christine C. Reardon, MD; Scott Manaker, MD. PhD; Charles J. Lockwood, MD, MHCM; David L. Hepner, MD; Geraldine Finlay, MD. Acute respiratory failure during pregnancy and the peripartum period. Dec 2016.
10. Mari Tanaka et al. Preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report and review of the literature. *CEN Case Rep*. 2015 May; 4(1): 55–60.

Tabla 1. Analítica al ingreso en la UCI.

BIOQUIMICA	<p>Creatinina 0,42 mg/dL Urea 0,14 g/L</p> <p>Proteínas totales 4,9 g/dL</p> <p>AST 63 U/L, ALT 61 U/L, Gamma GT 21 U/L</p> <p>Sodio 136 mEq/l, Potasio 3,04 mEq/l.</p>
HEMOGRAMA	<p>Hemoglobina 10,1 g/dl, Hematocrito 29,3%, Leucocitos 12,7 mil/mm³, Neutrófilos 85,5%. Plaquetas 210 mil/mm³.</p>
GASOMETRÍA ARTERIAL (FIO ₂ 50%)	<p>pH 7.51, pO₂ 94 mmHg, pCO₂ 25 mmHg, satO₂ 98%, CO₃H 19.7 mmol/L, PaO₂/FiO₂:188mmHg.</p>

Tabla 2. Pruebas complementarias realizadas

Ecocardiografía Transtorácica	Compatible con la normalidad
Ecografía abdominal y doppler A. Renales	Normal
Cultivos y serologías	Negativas
Estudio de autoinmunidad	Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticoagulante lúpico negativos
Tomografía computerizada (TC) de arterias pulmonares	Negativo para tromboembolismo pulmonar
Análisis de orina	Proteinuria de 24 horas aproximada 1,5 gr
SFt1/PIGF ratio	Compatible con PE (muestra enviada a laboratorio externo)

Tabla 3. Analítica al alta de la UCI (7° día de ingreso)

BIOQUIMICA	Creatinina 0,39 mg/dL Urea 0,22 g/L Sodio 132 mEq/l, Potasio 4,2 mEq/l, Cloruro 95 mEq/l Bilirrubina estimada normal
HEMOGRAMA	Hemoglobina 9 g/dl, Hematocrito 26,8%, Leucocitos 25,8 mil/mm ³ , Neutrófilos 85,2%. Plaquetas 307 mil/mm ³ .
GASOMETRÍA ARTERIAL (Gafas nasales a 2l/min)	pH 7.47, pO ₂ 87 mmHg, pCO ₂ 36 mmHg, satO ₂ 97%, CO ₃ H 25,7 mmol/L.

Tabla 3. Factores de riesgos asociados a PE

Edad materna avanzada > 40 años	Embarazo múltiple
Nuliparidad	Diabetes Mellitus
Preeclampsia previa	Síndrome antifosfolípido, trombofilia
Embarazo múltiple	Hydrops fetalis
Obesidad	Mola hidatídica
Historia familiar de PE	Uso de drogas de abuso
Enfermedad renal previa	Raza negra
Susceptibilidad genética	Resultados adversos en embarazo previo