

Méd. Gral. MARTHA BERENICE
BASURTO ESTRADA

EFFECTO DE LA DEXAMETASONA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA EN SÍNDROME
DE HÉLLP, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER.

2021



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

EFFECTO DE LA DEXAMETASONA EN PACIENTES CON
TROMBOCITOPENIA EN SÍNDROME DE HÉLLP, EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER.

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta:

Méd. Gral. Martha Berenice Basurto Estrada

Dirigido por:

Dr. Gustavo Chávez Gómez

Co-Director:

Dr. León Sánchez Fernández

Querétaro, Qro. a 14 de Mayo 2021



**Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad En Ginecología y Obstetricia**

**EFFECTO DE LA DEXAMETASONA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA
EN SÍNDROME DE HELLP, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO
Y LA MUJER.**

Opción de titulación

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de
Especialidad en: Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Médico General Martha Berenice Basurto Estrada

Dirigido por:

Dr. Gustavo Chávez Gómez

SINODALES

Med. Esp. Gustavo Gómez Chávez
Presidente

Med. Esp. León Sánchez Fernández
Secretario

Med. Esp. Luis Nelson Bautista García
Vocal

Med. Esp. Hilario Fabián Mendoza Pedraza
Suplente

Med. Esp. Manuel Alcocer Alcocer
Suplente

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
MAYO 2021

RESUMEN

Introducción: Síndrome de Hellp, complicación del embarazo, etiología desconocida, afecta al 0.9% de los embarazos, con elevada morbilidad y mortalidad materno fetal. Se observa en pacientes que presentan Preeclampsia con datos de severidad y eclampsia. El tratamiento del Síndrome de Hellp: interrupción del embarazo a muy corto plazo; **Objetivo:** Determinar efecto de la dexametasona en la cuenta plaquetaria en pacientes con Síndrome de HELLP, en Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Querétaro. **Material y métodos:** observacional analítico y retrospectivo, se analizó; toda paciente con Síndrome de Hellp, con trombocitopenia, de noviembre del 2017 a noviembre del 2019 teniendo en cuenta los estudios de laboratorio biometría hemática y perfil preeclámptico **Resultado:** se analizaron 62 pacientes divididas en dos grupos: control (sin dexametasona 39) y un grupo de estudio (con dexametasona 23) se realizaron tres mediciones de plaquetas a las 24, 48 y 72 horas. En el grupo control de manera espontánea se observó a las 24 horas incremento de un (13.4%) más, a las 48 horas 27.7% y a las 72 horas fue de 40.2% con respecto a su ingreso. El grupo de estudio cuya cuenta plaquetaria a su ingreso fue de 71.00 mm/dl, después de la administración de Dexametasona a las 24 horas se observó un incremento de la cuenta plaquetaria en un 16.2% la cuantificación plaquetaria a las 48 horas tuvo un incremento de 37.7% y la última cuantificación a las 72 horas 51.1% **Discusión:** En este estudio se observó que las cuentas plaquetarias en el grupo de pacientes con síndrome de HELLP que no fueron expuestos a corticoesteroides para mejorar trombocitopenia tenían incrementos espontáneos de plaquetas con respecto al grupo que estuvo expuesto al corticoesteroide en el análisis estadístico se observó que no hubo una correlación entre la cuenta plaquetaria y el uso de la dexametasona, **Conclusiones:** Algunos estudios han demostrado que el uso de corticoesteroides mejora conteos plaquetarios en pacientes con síndrome de Hellp sin embargo, este estudio no logró probar su utilidad y se requieren más estudios con una metodología diferente para probar la utilidad de la dexametasona en este grupo de pacientes

Palabras Clave; **HELLP, trombocitopenia, preeclampsia, dexametasona**

SUMMARY

Introduction: Hellp syndrome, pregnancy complication, unknown etiology, affects 0.9% of pregnancies, with high fetal maternal morbidity and mortality. It is observed in patients who present Preeclampsia with data of severity and eclampsia. Hell's Syndrome treatment: very short-term pregnancy interruption; Material and methods: observational, analytical and retrospective, it was analyzed; all patients with Hellp Syndrome, with thrombocytopenia, from November 2017 to November 2019, taking into account the laboratory studies, hematic biometry and preeclamptic profile Result: 62 patients were analyzed divided into two groups: control (without dexamethasone 39) and a group study (with dexamethasone 23), three platelet measurements were made at 24, 48 and 72 hours. In the control group, a spontaneous increase of one (13.4%) was observed at 24 hrs, at 48 hrs 27.7% and at 72 hrs it was 40.2% with respect to admission. The study group whose platelet count upon admission was 71.00 mm / dl, after the administration of Dexamethasone at 24 hrs, an increase in the platelet count was observed by 16.2%, platelet quantification at 48 hrs had an increase of 37.7% and the last quantification at 72 hrs 51.1% Discussion: In this study it was observed that the platelet counts in the group of patients with HELLP syndrome who were not exposed to corticosteroids to improve thrombocytopenia had spontaneous increases in platelets with respect to the group that was exposed to the corticosteroid in the statistical analysis it was observed that there was no correlation between the platelet count and the use of dexamethasone, Conclusions: Some studies have shown that the use of corticosteroids improves platelet counts in patients with hellp syndrome, however, this study failed to prove its usefulness and more studies with a different methodology are required to test at the usefulness of dexamethasone in this group of patients.

Keywords: (HELLP, thrombocytopenia, preeclampsia, dexamethasone)

Dedicado a mis padres y hermanos que siempre creyeron en mí.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

AGRADECIMIENTOS

Heme aquí señor en silencio y con la mayor gratitud por haberme heredado el tesoro más valioso que tengo, mis padres. Y por medio de ellos la vida.

Mi más profundo agradecimiento es para mis padres Dr. J. Jesús Basurto Tapia y Dra. Martha Estrada Rojas quienes sin escatimar esfuerzo alguno sacrificaron gran parte de su vida para educarme, padres con los que mis ideales, esfuerzos y logros han sido compartidos; dejándome la mejor herencia, el ser Médico y ahora Ginecóloga y Obstetra. Gracias por siempre creer en mí, por su apoyo incondicional, por guiarme siempre por el camino correcto con amor y paciencia; gracias a ustedes he logrado concluir cada una de mis metas; el día de hoy les comparto el fin de una etapa muy importante en mi vida, en la cual siempre me sostuvieron y caminamos juntos cada travesía, a mis hermanos Jesús, Mauricio y Carolina por estar siempre a mi lado a pesar de momentos de adversidad y distancia, por demostrarme desde el día en que llegaron a nuestras vidas que los milagros existen. Gracias por ser el motivo más especial que me alentaba a continuar.

En segundo lugar al Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer Querétaro, a todos esos especialistas que se tomaron el tiempo y la paciencia de compartir sus conocimientos de esta maravillosa profesión que ahora compartimos. Gracias por estos 4 años de aprendizaje y crecimiento personal.

Dr. Mauricio Rodríguez Amador gracias por exigirme disciplina y compromiso, por enseñarme con el mejor ejemplo el mundo de la Ginecología y Obstetricia, siempre con el respeto hacia cada uno de mis pacientes. Gracias por su apoyo tan importante y por su amistad.

Al amigo y maestro, por ser esa persona que siempre creyó en mí, y no dejó que perdiera mi objetivo durante estos 4 años, gracias por sacar siempre lo mejor de mí, por ayudarme

a dar siempre más y más, esforzándome cada día por el bien de nuestros pacientes; gracias por los conocimientos y todas sus enseñanzas, las llevare siempre conmigo.

Señor infunde en mí un gran amor para estudiar y practicar la Ginecología y Obstetricia. Guía mis manos y mi conocimiento para que a través de mí y por tu voluntad llegue un nuevo ser sano a este mundo. Inspírame caridad y cariño para todos mis enfermos. No permitas en mi deseos de lucro, ni vanidad, ni envidia en el ejercicio de mi profesión. Has que recete con igual cuidado al amigo como al enemigo. Y con tu ayuda devolverles la vida si tus altos designios no determinan lo contrario. Y cuando sea imposible curarles has que tu divina voluntad les lleve fe en ti, resignación y consuelo señor. AMEN.

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

INDICE

RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	4
DEDICATORIA.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
I.- INTRODUCCION.....	10
II.- REVISION DE LA LITERATURA.....	12
III.- METODOLOGIA.....	31
IV.- RESULTADO Y DISCUSION.....	32
A.- RESULTADOS.....	32
B.- ANALISIS ESTADISTICO.....	37
C.- DISCUSION.....	42
D.- CONCLUSION.....	43
V.- REFERENCIAS.....	44
A.- GLOSARIO.....	45

INDICE DE GRAFICAS

GRAFICO 1 Presentación de HELLP por grupo de edad.....	32
GRAFICO 2 Presentación de HELLP por semanas de gestación.....	33
GRAFICO 3 Frecuencia de HELLP por número de Embarazo.....	34
GRAFICO 4 Vía de resolución del embarazo.....	35
GRAFICO 5 Pacientes agrupadas por C de Mississippi.....	36
GRAFICO 6 Diferencias de la cuanta plaquetaria entre grupos.....	37

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Prueba de normalidad de Kolmogorov –Smirnov.....	38
Tabla 2. Prueba de esfericidad de Mauchly.....	38
Tabla 3. Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas.....	39
Tabla 4. Selección de la corrección según cumplimiento de los supuestos.....	39
Tabla 5. Pruebas de efectos intra-sujetos.....	40
Tabla 6. Pruebas de los efectos inter-sujetos.....	40
Tabla 7. Comparaciones por pares.....	41

I. INTRODUCCIÓN

Los trastornos o alteraciones hipertensivas del embarazo son un grupo de complicaciones asociadas con la gestación, se han convertido en un problema médico de gran importancia debido a su alta mortalidad y morbilidad materno y perinatal a nivel mundial.

Los estados hipertensivos continúan siendo la enfermedad de las teorías donde se han valorado diversos factores endoteliales vasculares, inmunológicos y genéticohereditarios, para explicar la fisiopatología de la enfermedad hipertensiva gravídica y la solución definitiva, parece distante; de ahí que la atención prenatal a las embarazadas constituye la base principal para detectar la hipertensión arterial incipiente y de ese modo evitar su progresión hacia formas clínicas graves de dichos padecimientos como lo es el Síndrome de Hellp.

El Síndrome de HELLP (“hemolysis” en inglés, “elevated enzymes” en inglés, “low platelet” en inglés) es una complicación multisistémica del embarazo de etiología desconocida que afecta al 0.9% de todos los embarazos y se relaciona con elevada morbilidad y mortalidad materno fetal. Se observa principalmente en pacientes que presentan Preeclampsia con datos de severidad y eclampsia; sin embargo, puede diagnosticarse en pacientes con Preeclampsia sin datos de severidad e incluso en mujeres con hipertensión gestacional.

Se considera que, el 70% de los casos se manifiestan antes de terminar el embarazo y el 30% se diagnostica en las primeras 48 horas del puerperio.

Las pacientes con Síndrome de Hellp tienen mayor riesgo de complicaciones maternas, como: hemorragia cerebral, desprendimiento de retina, hematoma, rotura hepática, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, alteraciones hematológicas como la trombocitopenia, desprendimiento de placenta y, en algunas ocasiones muerte materna; están presentes también distintas complicaciones fetales. Estas son las principales razones por las que, esta complicación es objeto de múltiples estudios y el personal de salud en especial los

Ginecoobstetras estamos obligados a identificar y diagnosticar de manera precoz el Síndrome de Hellp para implementar el manejo oportuno en nuestras pacientes y disminuir de manera importante estas complicaciones.

El tratamiento del Síndrome de Hellp implica la interrupción del embarazo a muy corto plazo (inmediato); la administración de corticoesteroides no produce efectos favorables en la morbilidad y mortalidad materna, pero puede elevar la concentración de plaquetas, y disminuir la necesidad de transfundir concentrados plaquetarios, así como acortando la estancia intrahospitalaria. Dicho manejo de corticoesteroides en pacientes con trombocitopenia en el síndrome de Hellp es lo que se observara de manera específica en este trabajo, identificando a las pacientes candidatas para manejo con dexametasona y observar su efecto en estas pacientes, así como el comportamiento y evolución del síndrome de Hellp. Evaluando la evolución que presenta el padecimiento con dicho manejo en nuestra institución HENM con el propósito de mejorar las acciones medicas previstas en beneficio del binomio materno fetal.

El pronóstico final dependerá en parte de la rapidez con que se establezca el diagnóstico y se administre el tratamiento adecuado.

Woudstra et al. (2010) evaluaron once ensayos (550 mujeres) que compararon corticosteroides con placebo o ningún tratamiento y no se encontró ninguna diferencia en el riesgo de muerte materna o perinatal. El único efecto claro del tratamiento en los resultados individuales se mejoró el recuento de plaquetas y este efecto fue más fuerte en las mujeres que comenzaron el tratamiento antes del nacimiento. Estos autores también evaluaron dos ensayos (76 mujeres), comparando dexametasona con betametasona y no hay pruebas claras de una diferencia entre los grupos con respecto a la morbilidad perinatal grave o la muerte.

Con respecto al recuento de plaquetas, la dexametasona fue superior a betametasona, tanto cuando el tratamiento se inicie antes del parto y postnatalmente.

Las mujeres preeclámpticas que recibieron esteroides mostraron significativamente mayor mejora en los recuentos de plaquetas, que fue mayor para los que recibieron dexametasona que los que reciben betametasona. Hasta la fecha, hay evidencia insuficiente de beneficios en términos de resultados clínicos sustanciales para apoyar el uso rutinario de corticosteroides para el manejo de HELLP. Deben ser utilizados en situaciones clínicas, en las que se incrementa la tasa de recuperación en el recuento de plaquetas se considera clínicamente valiosa.

II. REVISION DE LA LITERATURA

Aspectos epidemiológicos

A nivel mundial se estima que el síndrome HELLP afecta del 0,1% al 0,9% de los embarazos, así como del 10% al 20% de los embarazos con Preeclampsia con datos de severidad y 50% de los casos de eclampsia. Esta complicación tiene un elevado índice de mortalidad, encontrándose entre 1 a 24% en la madre y 7 a 34% en el feto.

En América Latina, 27.6% de las mujeres con eclampsia presenta síndrome de HELLP, con un índice de mortalidad del 14%.

En México, las defunciones maternas del periodo 2016-2017, reportan preliminares de la plataforma de Dirección general de Epidemiología, registrándose 96 y 108 defunciones respectivamente en los últimos dos años.

Respecto al síndrome de HELLP, la incidencia varía de 3.8 a 10% en mujeres con Preeclampsia y eclampsia.

En el anteparto se presenta en 69%, y en el postparto, 31%. El 80% de los casos ocurre entre la 26 y 37 semana de gestación. (Bracamonte-Peniche Jimena, Lopez-Bolio Vanesa, y Mendecuti-Carrillo Maria 2018)

Criterios Diagnósticos

Para el diagnóstico de preeclampsia se usan los siguientes criterios:

Tensión Arterial Igual o Mayor a 140/90 mmHg con al menos un criterio adicional:
(Criterios 2013, ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Preeclampsia)

1.- Tensión Arterial mayor o igual a 140/90 después de la semana 20 con alguno de los siguientes elementos

2.- Proteinuria presente: >300mg en 24 horas (recolección de un día completo) o Índice Proteína/Creatinina > 0.3, o

3.- Proteinuria ausente: aparición reciente de alguno de los siguientes elementos

* Plaquetas menores a 100.000

* Creatinina mayor de 1.1 mg/dL (Insuficiencia renal)

* Transaminasas elevadas a más del doble de su valor superior normal (GPT, GOT)

* Edema pulmonar sin causa conocida

* Síntomas cerebrales (cefalea) o visuales típicos (escotomas)

Preeclampsia con datos de severidad

Criterios 2013, ACOG, Task Force on Hypertension in Pregnancy: Preeclampsia Severa

1.- Tensión arterial mayor o igual a 160/110 más cualquiera de las siguientes

2.- Plaquetas menos de 100.000 o

3.- Daño hepático: transaminasas elevadas o dolor epigástrico/hipocondrio derecho inexplicado que no cede con tratamientos usuales (antiácidos, analgésicos comunes)

4.- Insuficiencia renal progresiva

5.- Edema pulmonar

6.- Síntomas cerebrales o visuales de aparición reciente

7.- Síndrome de HELLP

(LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Eclampsia: presencia de convulsiones en una embarazada con diagnóstico de preeclampsia.(LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

SINDROME DE HELLP:

Descrito por primera vez por Weinstein en 1982, acrónimo por sus iniciales en inglés, hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de recuento plaquetario. Él estudió en detalle 29 casos publicados en 1982 y otros 57 casos, publicado en 1985.

Se caracteriza por daño endotelial microvascular, seguido por activación, agregación y consumo de plaquetas, lo cual resulta en una isquemia distal y necrosis hepatocelular. La formación de microtrombos lleva a una hemólisis microangiopática con la presencia típica de fragmentos de eritrocitos en un extendido de sangre periférica. Suele ser considerado como una clínica especial de la preeclampsia. Sin embargo, en el 15% de los casos puede ocurrir en ausencia de signos de la misma.

A.- Hemólisis: es lo más característico en estas pacientes y se demuestra por la alteración de la morfología del glóbulo rojo documentado en un frotis de sangre periférica (esquistocitos, células en plato, células diana, etc.), elevación de la deshidrogenasa láctica sérica ≥ 600 U/L, bilirrubinas totales ≥ 1.2 mg/dL, descenso de la hemoglobina y hematocrito, y de la haptoglobina sérica. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

La hemólisis es una característica importante de este síndrome y resulta de una anemia hemolítica microangiopática. La fragmentación de los eritrocitos es secundario a daño endotelial y deposición de fibrina en la pared vascular, estos fragmentos que se identifican en la película de sangre (esquistocitos) sugieren anemia microangiopática. El proceso hemolítico se asocia con disminución de los valores en el hematocrito y la hemoglobina. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

La hemoglobina plasmática libre se une a la haptoglobina y la hemoglobina. El complejo de haptoglobina es rápidamente secuestrado por el hígado. Evita de esta manera la pérdida o acumulación de hemoglobina en los riñones y excreción de hierro, lo que aleja las acciones nocivas del hierro. Este proceso conduce a una pronunciada disminución de los niveles plasmáticos de haptoglobina, a veces alcanzando a niveles indetectables, ya que esta proteína no se produce en respuesta a su consumo. Aunque la disminución de la haptoglobina en plasma es un parámetro importante para el diagnóstico de hemólisis aguda, su determinación usualmente no se usa para el diagnóstico del síndrome HELLP. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

B.- Elevación de enzimas hepáticas: aspartato transaminasa ≥ 70 U/L, alanina transferasa ≥ 50 U/L y deshidrogenasa láctica sérica ≥ 600 U/L. No existe un consenso relacionado con las concentraciones mencionadas, por lo que se recomienda utilizar como valores normales los que se establecen en el laboratorio de cada hospital. Si los valores de las pacientes están por encima de los aceptados en la entidad y coexisten los otros dos criterios, deberá documentarse este síndrome. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

Las enzimas hepáticas elevadas reflejan una lesión de la microcirculación hepática y el consiguiente deterioro de su función. Un aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en el plasma, refleja la lesión hepática. La elevación del glutatión S-transferasa-A1 (GST-A1) es un indicador más sensible y temprano de lesión aguda.

C.- Disminución del conteo de plaquetas: definido como HELLP clase-tipo 1 cuando el conteo plaquetario es $\leq 50,000$ /UL; HELLP clase-tipo 2, con concentraciones de plaquetas entre 50,000 y 100,000/UL; y HELLP clase-tipo 3, cuando las plaquetas se encuentran entre 100,000 y $\leq 150,000$ / UL. Otros autores sugieren que el síndrome HELLP requiere una concentración inferior a 100,000 plaquetas/UL. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

Evaluando la progresión natural del síndrome, Dr. Weinstein concluyó que la trombocitopenia ocurrió primero. Después, hay un incremento de las enzimas hepáticas y finalmente hemólisis. En el 25% de los casos, el síndrome se manifestó en el período posparto. Dolor en el cuadrante superior derecho alrededor de una semana antes de la admisión fue enfatizado por Weinstein. Una rara complicación potencialmente mortal del síndrome HELLP es una hemorragia y ruptura hepática, que se produce en aproximadamente el 0,5% de los casos; aunque la etiopatogenia de esta afección no está clara, los hallazgos histopatológicos en el hígado incluyen depósitos de fibrina intravascular que presumiblemente puede conducir a obstrucción sinusoidal hepática, intrahepática congestión vascular y aumento de la presión intrahepática con el consiguiente necrosis hepática, hemorragia intraparenquimatosa y subcapsular, y eventualmente ruptura capsular. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

Se desconoce la etiología, pero la activación general de la cascada de coagulación se considera el principal problema subyacente. Se caracteriza por un daño endotelial que causa ruptura de los elementos formes de la sangre, principalmente de los glóbulos rojos, que se fragmentan por el paso a rápida velocidad por el endotelio dañado, seguido por activación, agregación y consumo de plaquetas, lo que resulta en una isquemia distal y necrosis hepatocelular. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

Sin embargo puede catalogarse como una enfermedad inducida por la placenta pero con un proceso inflamatorio agudo más grave y dirigido al hígado principalmente.

Es probable que alteraciones en el desarrollo y funcionamiento de la placenta causen isquemia y estrés oxidativo, que a su vez causan alteraciones en la liberación y en el metabolismo de diversos factores, como las prostaglandinas, endotelina y óxido nítrico, llevando a lesión endotelial, agregación plaquetaria, hipertensión y fallo multiorgánico. (Paulino Vigil-De Gracia 2015)

La presencia de trombocitopenia en el embarazo se define por un recuento plaquetario $< 150.000/mm^3$. Sólo superada por la anemia como la anomalía

hematológica más común encontrada durante el embarazo. Está presente en el 7-10% de los embarazos. Según el International Working Group, que considera como trombocitopenia valores de plaquetas $< 100.000/mm^3$, la prevalencia baja al 1% de los embarazos.

Es importante en estas pacientes:

- Determinar la causa.
 - Estimar el riesgo de morbilidad y mortalidad, tanto de la madre como el feto.
- Etiología En la evaluación de una embarazada con trombocitopenia hay distintos factores a considerar:
- Si la trombocitopenia está asociada al embarazo per se o es por una causa ajena al mismo.
 - Si el paciente presenta trombocitopenia aislada o este descenso del recuento plaquetario forma parte de un desorden sistémico. (Soledad Molnar 2018)

El recuento de plaquetas disminuye aproximadamente en el 10 % durante el embarazo normal, lo cual es más evidente en el tercer trimestre. El mecanismo por el cual esto ocurre es un efecto dilucional y una destrucción acelerada de las plaquetas al pasar sobre la superficie trofoblástica dañada de la placenta. Incluso, el recuento de plaquetas es más bajo en embarazos de fetos múltiples asociados a un incremento en la generación de trombina. Las gestantes con trombocitopenia son generalmente menos sintomáticas debido a un estado procoagulante inducido por un incremento de los niveles de fibrinógeno, factor VIII y factor von Willebrand (vWF), supresión de la fibrinólisis y reducción de actividad de la proteína S. (Soledad Molnar 2018)

Las causas más comunes son trombocitopenia gestacional (GT, 70-75%), preeclampsia y desórdenes hipertensivos (15- 21%), procesos inmunes (ITP 3-4%), infecciones, cáncer y trombocitopenias constitucionales (1-2%). (Soledad Molnar 2018)

La trombocitopenia gestacional, es responsable del 70-80% de los casos, y no está asociada con eventos adversos para la madre o el feto. Ésta ocurre en la mitad del segundo al tercer trimestre y su patogenia es poco clara; se ha especulado que puede resultar de varios mecanismos, donde incluye la hemodilución y aclaramiento acelerado. (Soledad Molnar 2018)

Condiciones específicas del embarazo

- Trombocitopenia gestacional 80%
- Trastornos hipertensivos (incluye pre-eclampsia/eclampsia) 15-20%
- Síndrome HELLP.
- Hígado graso agudo del embarazo.

Condiciones asociadas al embarazo (no especifica pero incrementa la asociación)

- Púrpura trombocitopénica trombótica 1-4%
- Drogas
- Enfermedad de von Willebrand tipo IIB
- Coagulación intravascular diseminada
- Síndrome hemolítico urémico
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome anticuerpos antifosfolipidos

(Soledad Molnar 2018)

Corticoesteroides: son hormonas de acción contraria a la de la insulina en sangre. También actúan sobre el metabolismo intermedio de grasas y proteínas. Los glucocorticoides producidos por el cuerpo humano son el cortisol, la cortisona y la corticosterona.

En el humano el cortisol (hidrocortisona) es el mayor glucocorticoide endógeno biológicamente activo, tiene 21 carbonos con un grupo 17-hidroxy. A partir de él se han producido numerosos derivados sintéticos glucocorticoides como la prednisona, prednisolona y metilprednisolona. La dexametasona es el glucocorticoide sintético

más potente pero su uso es limitado por su tiempo de vida media prolongado y fuerte efecto glucocorticoide.

Usos: se administra en presencia de desórdenes endocrinos, desórdenes reumáticos, enfermedades del colágeno, enfermedades reumatológicas, estados alérgicos, enfermedades oftálmicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades respiratorias, desórdenes hematológicos, en enfermedades neoplásicas, estados edematosos, para inducir diuresis o remisión de proteinuria en el síndrome nefrótico, edema cerebral y en casos de plaquetopenia.

Etiopatogenia

El síndrome HELLP se origina en un desarrollo y función placentaria alteradas, lo cual conlleva a estrés oxidativo que libera factores que ocasionan daño microvascular o endotelial con la consecuente pérdida de la relajación vascular propia del embarazo normal. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Una inadecuada remodelación de las arterias espirales genera un medio ambiente hipóxico que gatilla una compleja cascada de eventos que inducen una función endotelial anormal característica. Esto modifica el tono y la permeabilidad vascular siendo la causa de la hipertensión y la proteinuria. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

La primera etapa de la enfermedad es asintomática, caracterizada por hipoperfusión e hipoxia placentaria generando trombosis e infarto en las vellosidades aumentando la producción y liberación de ciertos factores en la circulación materna que causan un estado de inflamación generalizada y activación del endotelio induciendo la segunda etapa de la enfermedad caracterizada por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, siendo esta, la etapa sintomática o de diagnóstico clínico. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

El embarazo es un estado de inflamación sistémica con incremento de las citoquinas proinflamatorias y activación de la cascada de la coagulación, pero en la Preeclampsia este proceso inflamatorio se amplía incrementando la activación de granulocitos, monocitos y citoquinas pro-inflamatorias tales como la IL6 y el TNF si este proceso es causa o efecto de la enfermedad todavía no está claro. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

En el embarazo normal, antes de las 9 semanas de gestación, el trofoblasto invasor penetra las arterias espirales de la decidua materna formando tapones vasculares que actúan como una válvula que regula el flujo, siendo mínima la perfusión placentaria en esta etapa generando un medio ambiente hipóxico. Esta hipoxia inicial es considerada un importante mecanismo fisiológico porque aumenta la producción de algunos factores angiogénicos favoreciendo la invasión trofoblástica. Luego de las 9 semanas comienza un proceso de recanalización que se completa a las 12 semanas, asociado a un aumento de la oxigenación. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Este periodo es considerado un momento crítico para el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto y es acompañado de un aumento de los marcadores de estrés oxidativo en la placenta. La remodelación de las arterias espirales por el citotrofoblasto invasor produce un efecto vasodilatador, que incluye un cambio en la túnica muscular con desaparición de las fibras musculares y reducción de la actividad adrenérgica, y también una mayor producción de prostaciclina y de óxido nítrico, aumentando así el flujo sanguíneo más de 10 veces. El resultado final es una circulación placentaria caracterizada por baja resistencia y alto flujo sanguíneo. Para producir estos cambios las células del citotrofoblasto invasor activan un intrincado programa de moléculas de adhesión cambiando su patrón epitelial (típico de sus células progenitoras) por un patrón típico de las células endoteliales. El endotelio de las arterias espirales es reemplazado por un pseudoendotelio compuesto por partes maternas y fetales, con todas las funciones de las células endoteliales, incluyendo la liberación de factores angiogénicos y sus receptores. Zhou y colaboradores demostraron que este proceso de conversión del fenotipo

epitelial a endotelial está limitado a las células del citotrofoblasto que abandonan el compartimiento fetal y no a las que pertenecen a las vellosidades placentarias. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

La isquemia placentaria conduce a una activación y a una disfunción del endotelio vascular materno, resultando en un aumento de la producción de endotelina y tromboxano, un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y una disminución en la formación de agentes vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina).

Todas estas alteraciones provocan un aumento de las resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación del sistema de coagulación y disfunción endotelial, que se traducen en los síntomas y signos de la enfermedad. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Lo que caracteriza a la anemia hemolítica microangiopática del síndrome HELLP es la presencia de glóbulos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica. El endotelio vascular se daña por un vasoespasmo segmentario y fibrina se adosa a los sitios de daño microvascular. La fragmentación de los glóbulos rojos resulta del paso a alta velocidad a través de las áreas de endotelio lesionado. (Güven, S, Sonmez, M, y Karahan, SC 2011)

Esta destrucción de glóbulos rojos o hemólisis, ocasiona aumento en los niveles de LDH y disminución en las concentraciones de hemoglobina. La hemoglobina liberada es convertida a bilirrubina no conjugada o indirecta en el bazo o puede ser ligada a la haptoglobina en el plasma. El diagnóstico de hemólisis se realiza al evidenciar altos niveles de LDH y presencia de bilirrubina no conjugada, pero la demostración de niveles bajos o indetectables de haptoglobina (< 0,4 - 1 g/L) es un indicador más específico. (Jiska Jebbink et al. 2012)

Hemólisis

La disminución rápida del número de eritrocitos durante la presentación del síndrome HELLP se cree resultado del daño celular debido al depósito de fibrina

generado por injuria endotelial con subsecuente ruptura de los glóbulos rojos por contacto con el área dañada. Este hallazgo particular es consistente con la anemia hemolítica microangiopática. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Elevación de enzimas hepáticas

En la lesión histológica que se asocia con el síndrome de HELLP se encuentra necrosis del parénquima periportal con depósitos de fibrina en el espacio sinusoidal, que puede ser responsable de la elevación de las enzimas hepáticas. Estos depósitos obstaculizan el flujo sanguíneo hepático, distendiendo el hígado. La tensión provocada en la cápsula de Glisson puede originar el dolor en epigastrio y en hipocondrio derecho. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

La elevación de las enzimas hepáticas puede reflejar el proceso hemolítico y la afectación hepática. La hemólisis contribuye sustancialmente a los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), mientras que los niveles elevados de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) se deben principalmente a la lesión hepática.

Activación plaquetaria

En la preeclampsia hay un aumento de la activación de neutrófilos y plaquetas. Este fenómeno llega a su máxima expresión en el síndrome HELLP cuando las plaquetas, en un intento de reparar ese daño multisistémico y endotelial, se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos liberando sustancias ricas en tromboxano A2 y serotonina. Y se debe a su mayor consumo.

Las plaquetas se activan y adhieren a las células endoteliales vasculares dañadas, lo que aumenta el recambio de plaquetas con una vida útil más corta.

La trombocitopenia es la causa principal y temprana de alteración de la coagulación en el síndrome HELLP. Múltiples factores están involucrados en la patogénesis de

la trombocitopenia: Daño endotelial vascular, alteración de la producción de prostaciclina e incremento de los depósitos de fibrina en la pared vascular.

Si bien este proceso es beneficioso cuando la lesión endotelial es reducida, cuando ésta acción se generaliza las plaquetas salen masivamente de la circulación produciéndose la característica plaquetopenia del síndrome HELLP acompañada de vasoconstricción, aumento de la agregación plaquetaria local y formación de fibrina. (LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, y MALAMUD, Julio-ROSARIO 2017)

Las plaquetas en el síndrome HELLP se reducen por el fenómeno de agregación y destrucción de las mismas. Esta disminución se compensa por un incremento en la producción y liberación de nuevas plaquetas desde la médula ósea. La reposición de células jóvenes continúa hasta alcanzar un punto en el cual la médula no logra compensar el proceso de agregación y consumo concomitantes, resultando en la declinación progresiva del recuento plaquetario. (Güven, S, Sonmez, M, y Karahan, SC 2011)

Cuadro clínico y diagnóstico de Síndrome de Hellp

Síndrome HELLP tiene una presentación variable. Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser las mismas que se presentan en la preeclampsia. De hecho, se estima que el síndrome HELLP es una complicación o una forma terciaria de la preeclampsia - eclampsia. Sin embargo, hay una presentación lineal del cuadro así, Stella (Stella CL, Malik KM, Sibai B. HELLP syndrome: an atypical presentation. Am J Obst Gynecol 2008; e6 - e8.) Presenta un caso atípico de síndrome HELLP con tensión arterial normal, que según Sibai puede presentarse en el 20% de los casos. Por lo tanto, el diagnóstico de síndrome de HELLP no puede ser descartado en las pacientes normotensas o en aquellas pacientes que tengan otros signos y síntomas compatibles con preeclampsia. (Sibai B y Foley MD 2011)

El síndrome de HELLP es una enfermedad primariamente coagulopática en origen, las manifestaciones pueden empezar comúnmente como dolor epigástrico, anemia y consumo plaquetario por medios microangiopáticos.

Los signos y síntomas clásicamente están relacionados con el impacto del vasoespasmo sobre el hígado materno. Así, la mayoría de las pacientes se presentan con signos y síntomas de compromiso hepático, que incluye ictericia, náuseas 50% (con vómito o sin este) y dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho (86%). Otros síntomas incluyen dolor en el hombro derecho, malestar general, cefalea, disturbios visuales y sangrado mucocutáneo; edema periférico, y puede ser que presenten hipertensión y proteinuria. El examen físico puede revelar un leve dolor en cuadrante superior derecho y edema periférico. (Dildy III GA. Complications of preeclampsia. In: Dildy III GA. Critical care obstetrics. 4a ed. Massachusetts: Blackwell science; 2004)

Se ha comentado que los síntomas pueden ser altamente inespecíficos, como los previamente mencionados, o como consecuencia de la trombocitopenia presentada en la enfermedad, síntomas tales como sangrado de las mucosas, hematuria, hemorragia petequeal o equimosis.

La mayoría de las pacientes manifiestan el síndrome entre las 27-37 semanas de gestación, pero se puede observar en el puerperio, hasta los 7 días después, con un pico de incidencia a las 48hrs. En el período puerperal, el riesgo de insuficiencia renal aguda y edema pulmonar aumenta.

La ruptura espontánea de un hematoma subcapsular de hígado es más frecuentes en el lóbulo derecho del hígado. Representa un peligro inminente para la vida, tienen una incidencia de 1/45000. Este proceso va acompañado por síntomas como un comienzo repentino, dolor epigástrico, dolor de espalda y dolor en el hombro derecho, anemia e hipotensión. Un índice, bajo la sospecha está justificada en pacientes con tales síntomas para incitar imágenes emergentes y para permitir un diagnóstico rápido, ya que se asocia con un aumento significativo de la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La ruptura hepática también puede ocurrir en el posparto. (Dildy III GA. Complications of preeclampsia. In: Dildy III GA. Critical care obstetrics. 4a ed. Massachusetts: Blackwell science; 2004)

Clasificación de Síndrome de Hellp

Los sistemas de clasificación han sido creados para ayudar a identificar a las pacientes con riesgo de sufrir una significativa morbilidad materna y para guiar la intervención terapéutica.

La clasificación de Tennessee define HELLP como completo o verdadero si están presentes todos los siguientes criterios:

1. Trombocitopenia moderada a severa con plaquetas $\leq 100\ 000/\text{ml}$
2. Disfunción hepática con transaminasas AST $\geq 70\ \text{UI/L}$.
3. Anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos en frotis de sangre.

Otros signos sugestivos de hemólisis incluyen: LDH $\geq 600\ \text{UI/L}$, bilirrubina $>1,2\ \text{mg/dL}$, y una concentración de haptoglobina sérica baja ($\leq 25\ \text{mg/dL}$). (Fabian Ramiro Carreño-Almánzar 2015)

El sistema Mississippi propuso el nivel de plaquetas como el índice más fácilmente medible de la gravedad de la enfermedad. Divide al síndrome en tres clases según el nivel plaquetario. Se estableció para predecir la rapidez de la recuperación de la enfermedad postparto y el riesgo de recurrencia.

Clase 1: Trombocitopenia severa (plaquetas $\leq 50\ 000/\text{ml}$), evidencia de disfunción hepática (AST o ALT $\geq 70\ \text{UI/L}$) y evidencia sugestiva de hemólisis (LDH sérica total $\geq 600\ \text{UI/L}$).

Clase 2: Trombocitopenia moderada (50 000 - 100 000/ml), con similares criterios a la anterior.

Clase 3: Trombocitopenia leve (100 000 - 150 000/ml), disfunción hepática leve (AST o ALT $\geq 40\ \text{UI/L}$) y hemólisis (LDH $\geq 600\ \text{UI/L}$). Las anomalías de bilirrubinas no son encontradas. (Carreño-Almánzar FR 2015)

Complicaciones del Síndrome de Hellp

COMPLICACIONES NEONATALES

Pueden ser el distrés respiratorio, displasia broncopulmonar, hemorragia cerebral y enterocolitis necrotizante, crecimiento intrauterino retardado (30%), depresión neonatal (32%), hipoglicemia (19%), bajo peso al nacer (51%), hiperbilirrubinemia, asfixia perinatal, hipoglicemia, trombocitopenia neonatal y muerte.

COMPLICACIONES MATERNAS

Pueden presentar coagulación intravascular diseminada (CID), desprendimiento prematuro de placenta (DPP), insuficiencia renal aguda (IRA), ascitis severa, edema pulmonar, derrame pleural, edema cerebral, hematoma subcapsular hepático entre otras. Las cifras de mortalidad materna varían entre 0% y 24%, las causas de muerte más comunes en orden de frecuencia: hemorragia intracraneal (26% - 27%), síndrome de distrés respiratorio del adulto (22%), ruptura hepática (17%), encefalopatía isquémica hipóxica (7,5%) y Coagulopatía intravascular diseminada (5,7%) entre otras. (Dra. Cindy Monge von Herold 2018)

Tratamiento de Síndrome de Hellp y uso de corticoesteroides:

El propósito del tratamiento es disminuir la probabilidad de eventos adversos, como accidentes cerebrovasculares u otras complicaciones del sistema nervioso central, así como lesión a órgano blanco como hígado.

El tratamiento definitivo es la resolución del embarazo. Se debe mantener una evaluación constante con monitoreo fetal y signos vitales maternos. En la mayoría de las pacientes se produce una reversión del cuadro en las siguientes 24-48hrs, sin embargo, los síntomas pueden continuar durante 14 días.

Prevención de convulsiones

Sulfato de magnesio: dosis de carga de 6 g c/ 20min, y una dosis de mantenimiento de 2 g/hora en infusión continua. Debe mantenerse hasta 24-48 horas en el puerperio.

Tratamiento antihipertensivo

Usar en caso de PA diastólica >105- 110 o PA sistólica >160mmHg. Se puede utilizar

Labetalol, de 20-40mg IV c/10-15min, con un máximo de 220mg/hora.

Nifedipino, de 10-20mg VO c/30min, con una dosis máxima de 50mg/hora.

Hidralazina, 5mg en bolo c/15- 20min, con un máximo de 20mg/hora.

Control de los trastornos de la coagulación y reposición de volúmenes

Con plaquetas <20-40 mil x10⁹ /L, siempre debe utilizarse concentrados de plaquetas. Debe transfundirse la cantidad necesaria para elevar las plaquetas por encima de 50.000/ml, recordando que cada unidad elevará el recuento en 10 000/ml. En casos con manifestaciones hemorrágicas, deben utilizarse siempre en la dosis de 1u /10kg de peso corporal, lo que debe comenzarse desde el preoperatorio y mantenerse en el posoperatorio, según la evolución. El uso de otros derivados de la sangre depende del estado de la paciente. Las alteraciones de los parámetros de laboratorio generalmente duran 48-72 horas posparto. El conteo de plaquetas se normaliza dentro de una semana del parto.

Uso de esteroides

Desde 1984 se ha observado mejoría de los parámetros bioquímicos y clínicos en pacientes con síndrome HELLP con la administración de corticoides para maduración pulmonar fetal, por esta razón se ha estudiado su utilidad antiinflamatoria en el manejo expectante del síndrome HELLP. En Alemania un caso de síndrome HELLP con 25 semanas de gestación manejada con 40 mg de metilprednisolona intravenosa/día logró prolongar el embarazo 33 días. Con base en estas descripciones y contando con las propiedades teóricas de los corticoides, estos podrían disminuir los efectos proinflamatorios del síndrome HELLP. Entre sus efectos se encuentra el aumento en la expresión de genes antiinflamatorios como la lipocortina-I y el antagonista del receptor de Interleuquina-1 así como la disminución de transcripción de citoquinas proinflamatorias por la vía del NF- κ B

como IL1-6, IL11-13, Interferón γ , TNF α y moléculas de adhesión. Estos efectos sobre el endotelio vascular y leucocitos, llevan consigo una disminución de la respuesta inflamatoria, diapédesis y edema; además inhibe la agregación plaquetaria por la vía del ácido araquidónico, la adenosina difosfato, el colágeno y la trombina; disminuye los factores angiogénicos como la sFlt-1 asociada a la preeclampsia por la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento placentario. Entre los corticoides estudiados se encuentra la dexametasona, la betametasona y la prednisolona; sin embargo, por sus efectos en la maduración pulmonar fetal han sido más estudiados los dos primeros tanto sus efectos anteparto como postparto. (Carreño-Almánzar FR 2015)

Se ha encontrado que esquemas con dexametasona intravenosa cada 12 horas tendrían un efecto superior a dosis diarias intramusculares de betametasona. En 2001 Isler et al., compararon la efectividad de la dexametasona versus la betametasona en el tratamiento del síndrome HELLP anteparto con esquemas de dexametasona 10 mg intravenosa cada 12 horas y de betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas en 40 pacientes con síndrome HELLP clase uno y dos; donde encontraron relaciones estadísticamente significativas en la disminución de la presión arterial, aumento del gasto urinario, disminución de AST y reducción del porcentaje de pacientes que requirieron otra medicación antihipertensiva en el grupo tratado con dexametasona comparado con el grupo con betametasona. No hubo diferencias significativas en los resultados neonatales; presentándose dos casos de sepsis neonatal en el grupo tratado con dexametasona y ninguno en el grupo con betametasona. (Carreño-Almánzar FR 2015)

El estudio de Magann que incluyó 25 pacientes con HELLP preparto, reportó mejoría significativa de los paraclínicos en el grupo tratado con esteroides respecto al grupo control, con disminución de la presión arterial media ($p=0,029$) y aumento del gasto urinario ($p=0,013$); empero no incluyó pacientes con HELLP clase 1. (Carreño-Almánzar FR 2015)

A pesar de las discrepancias encontradas en los resultados a favor y en contra de los beneficios de la corticoterapia en esta población, se ha estudiado la utilidad de

la dexametasona en la atenuación de los factores proinflamatorios y las variables clínicas y paraclínicas. Wallace et al., estudiaron 17 embarazos complicados con síndrome HELLP pre y posparto, donde encontraron reducción de la hemólisis ($p=0,002$) y de las enzimas hepáticas ($p=0,003$) e incremento de las plaquetas ($p=0,0001$) en las primeras 24 horas luego de la administración de dexametasona a dosis similares; lo que indicaría que existen potenciales beneficios y podrían existir sesgos en el tamaño de muestra o errores sistemáticos. (Carreño-Almánzar FR 2015)

Con el uso de prednisolona Van Runnard encontró un menor tiempo para lograr plaquetas mayores a $100.000/\mu\text{L}$ en las mujeres tratadas con esteroide versus aquellas tratadas con placebo ($p=0,006$), sin embargo, no encontró diferencias en el tiempo de recuperación de transaminasas o disminución de LDH. Además observó que la prednisolona disminuyó el número de pacientes con exacerbaciones recurrentes ($p=0,029$) y necesitó tratar 2,4 pacientes para lograr disminuir las recurrencias en una de ellas lo que pudiera ser un potencial beneficio del uso de corticoides. Por otra parte con el uso de betametasona, Ozer no halló diferencia estadística en los porcentajes de cambio de plaquetas, transaminasas y LDH en ambos grupos; únicamente encontró disminución de las complicaciones hematológicas como sangrado severo que requirió transfusiones ($p=0,01$) y presencia de ascitis y edema generalizado ($p=0,04$) en el grupo experimental. (Carreño-Almánzar FR 2015)

Existen controversias respecto a la utilidad de la corticoterapia en el síndrome HELLP preparto, sin embargo no hay suficiente población homogénea para estimar sus beneficios potenciales, por lo que es necesario realizar estudios que evalúen sus efectos en la prolongación de embarazos en mujeres con trombocitopenia severa o hemólisis y en HELLP anteparto. En este sentido, en el 2013, Katz L et al., dieron a conocer el estudio COHELLP, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 400 pacientes con síndrome HELLP clase I, que pretende comparar la efectividad de la dexametasona pre y posparto versus placebo en la mejoría clínica y

paraclínica, la disminución de complicaciones y la disminución del tiempo de estancia hospitalaria. (Fabián Ramiro Carreño-Almánzar, 2015)

Interrupción de la gestación

Si tiene más de 34 semanas, debe ser inmediato, luego de estabilizar a la gestante. Si tiene menos de 34 semanas y las condiciones feto-maternas son favorables, se debe proceder a la maduración pulmonar fetal e interrumpir la gestación cumplidas las 24hrs.

Manejo posparto

Debe haber control estricto de signos vitales y mantener el tratamiento antihipertensivo por 48-72hrs regulando las dosis según la presión arterial, y el uso de sulfato de magnesio como profilaxis de las convulsiones por 48hrs. Se debe administrar un bolo IV de 250-500 ml de líquido si la oliguria es persistente. Se debe continuar la vigilancia estricta las primeras 12 a 36 horas ya que se ha presentado deterioro materno posparto inmediato caracterizado por la disminución del volumen plaquetario y el aumento de las transaminasas. (Fabian Ramiro Carreño-Almánzar 2015).

Pronostico

El pronóstico de los embarazos complicados por el síndrome HELLP depende del diagnóstico precoz y del enfoque terapéutico temprano.

La mayoría de las pacientes recupera su estado basal de salud, normalizando su función renal, así como sus valores de AST y DHL en el seguimiento de al menos 5 años, pero inmediatamente después del parto los recuentos maternos de plaquetas continúan disminuyendo con una tendencia creciente hasta el tercer día.

Por otra parte, se ha identificado una importante presencia de enfermedades psiquiátricas, como depresión y ansiedad en casi un tercio de las mujeres con síndrome de HELLP en relación con largas estadías hospitalarias y la muerte de neonatos.

Algunos pacientes con el síndrome HELLP, especialmente aquellos con coagulación intravascular diseminada, pueden mostrar una resolución retrasada o incluso un deterioro en el período posparto.

Además, se ha identificado una incidencia de hasta 33% de hipertensión posterior al síndrome de HELLP.

Se cree que el riesgo de recurrencia del síndrome de HELLP es del 3 al 27%. Sin embargo, en mujeres con una historia previa de este síndrome conlleva un mayor riesgo de al menos 20% (rango 5-52%) que alguna forma de hipertensión gestacional se repita en gestaciones posteriores.

La mortalidad materna varía entre 1 y 24%, lo que puede deberse a trastornos de la coagulación, complicaciones hemorrágicas, cardiopulmonares, del sistema nervioso central, trastornos hepáticos y gastrointestinales.

III. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo. En toda paciente que curso con Síndrome de Hellp y con trombocitopenia de acuerdo a la clasificación a MISSISSIPPI 1 y 2. En el periodo que comprende del 01 de noviembre del 2017 al 01 de noviembre del 2019. Se construyó un grupo con diagnóstico de Síndrome de Hellp y trombocitopenia de acuerdo a la clasificación MISSISSIPPI 1 y 2 sin tratamiento con dexametasona. Los criterios de inclusión serán pacientes con síndrome de HELLP, valorando clasificación de MISSISSIPPI tipo 1 y 2. Se excluirán a pacientes que cursaron con síndrome de Hellp y fueron tratados con concentrados plaquetarios. Se eliminó del estudio a pacientes que no tuvieron controles de laboratorio después del tratamiento con dexametasona en el Síndrome de Hellp y trombocitopenia.

En este estudio se incluyeron 62 pacientes de las cuales 53 estaban embarazadas y 6 se encontraban en la etapa de puerperio. La trombocitopenia se determinó tomando 4 ml de sangre mediante punción venosa utilizando tubo Vacutainer K2

EDTA con anticoagulante, El conteo plaquetario se llevó a cabo utilizando un Analizador Hematológico Automatizado modelo XN 1000. El diagnóstico de trombocitopenia se realizó de acuerdo a los criterios de Misissipi.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 62 pacientes de las cuales 53 estaban embarazadas y 6 se encontraban en la etapa de puerperio, la edad promedio del grupo de estudio fue de 27 años (DE ± 6.8), la edad mínima fue de 16 años y la máxima de 41; la mayor frecuencia de trombocitopenia se observó en el grupo de 24 a 27 años con 16 casos (24.2%) y la menor frecuencia fue en el grupo de 32 a 35 años. Grafico 1.

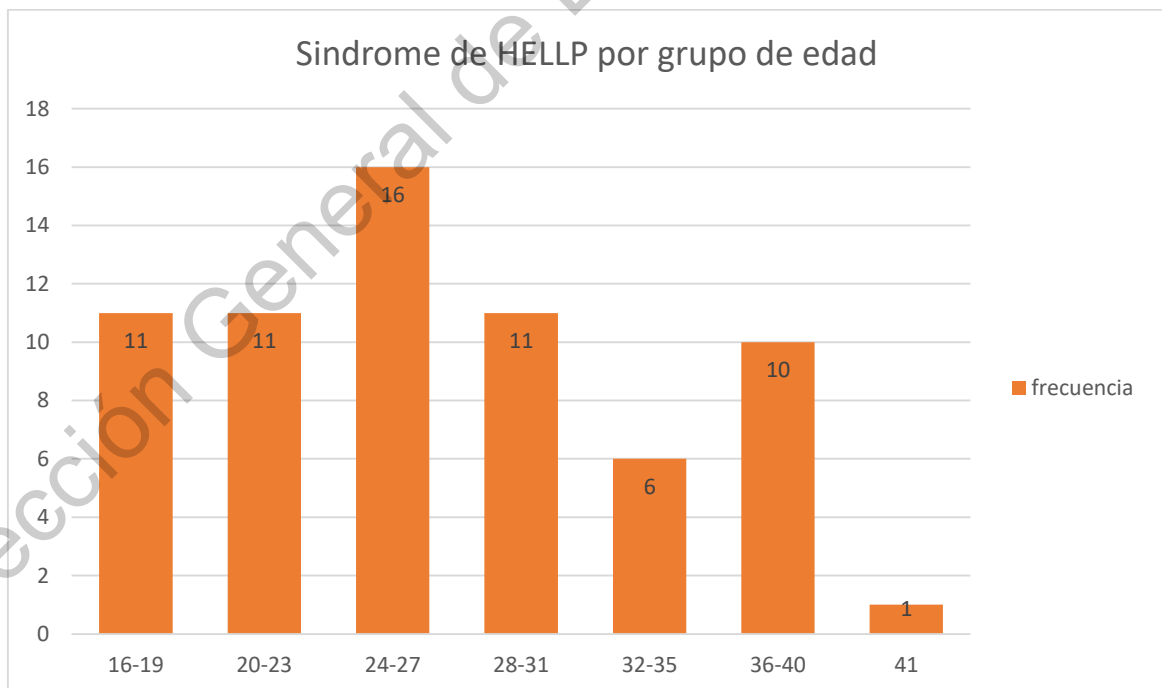


GRAFICO 1

Fuente: Archivo del hospital del Niño y la Mujer

En el grupo de embarazadas 21 de ellas (33%) ingresaron al hospital con diagnóstico de síndrome de Hellp y 32 (77%) con diagnóstico de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo que evolucionaron a síndrome de Hellp durante su estancia hospitalaria; esta patología se detectó entre la semana 22.1 a 40.1 de la gestación con un promedio de 35.7 SDG, DE (Grafico 2)

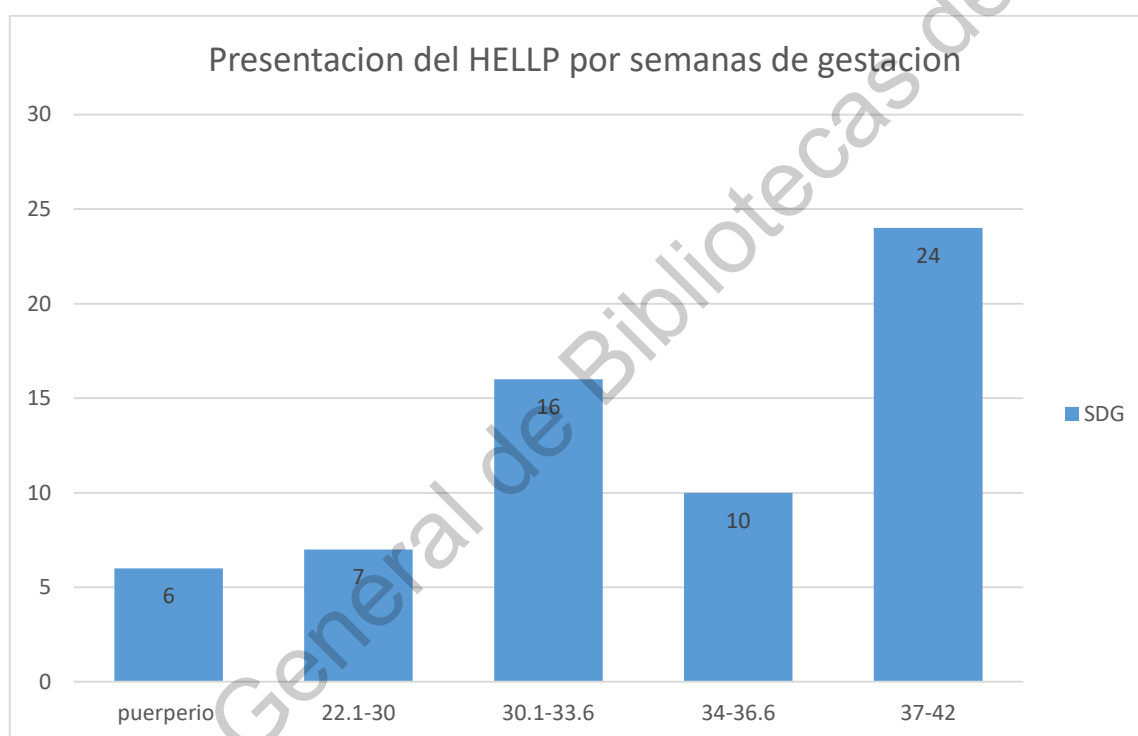


Grafico 2.

Fuente: Archivo del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer

Del grupo total de estudio 62 (100%) la trombocitopenia se presentó más frecuentemente en primigestas (40.9%) seguidas por las mujeres con segundo embarazo (34.8%) y la menor frecuencia se observó en multíparas. Grafico 3

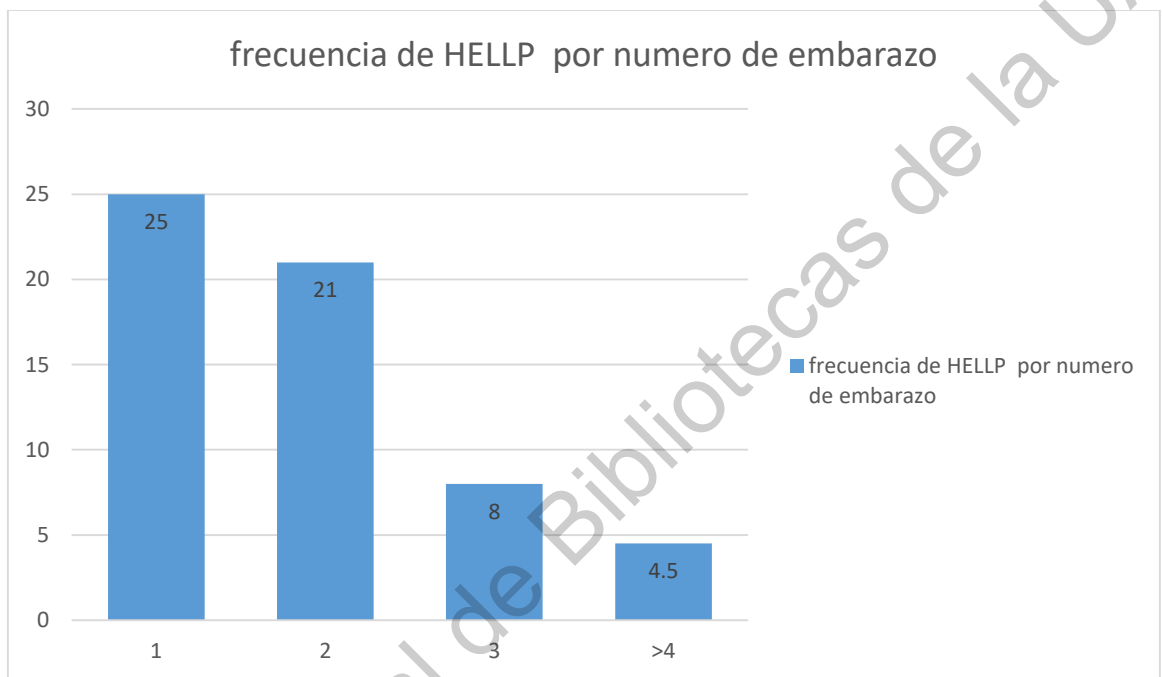


Grafico 3
Fuente: Archivo del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer

De las 53 pacientes embarazadas 43 (81%) resolvieron su embarazo mediante operación cesárea y solo 10 de ellas (19%) tuvieron parto. Grafico 4.

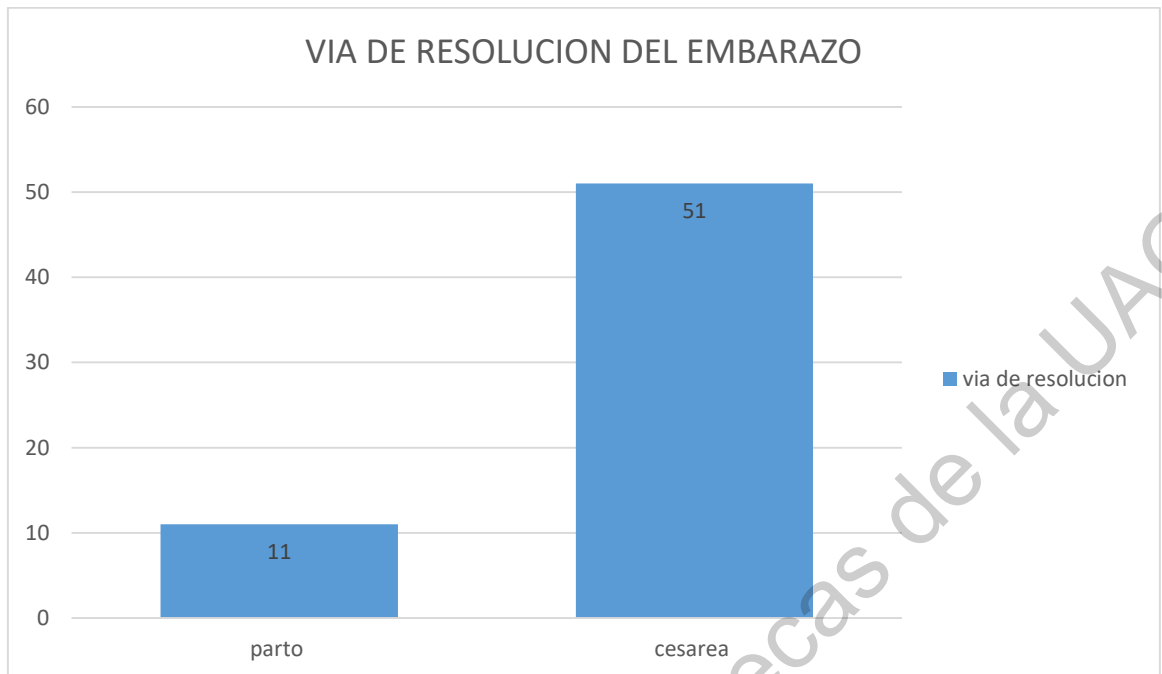


Gráfico 4.

Fuente: Archivo del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer

El conteo plaquetario al momento del diagnóstico en promedio fue de 79,000/mm³, la concentración mínima fue de 17,000/mm³ y la máxima de 127,000/mm³

La distribución de la trombocitopenia de acuerdo a la clasificación de Misissippi fue la siguientes para la clase I 9 pacientes (14.5%), clase II 44 (70.9%) y para la case III 9 (14.5%). Gráfico 5

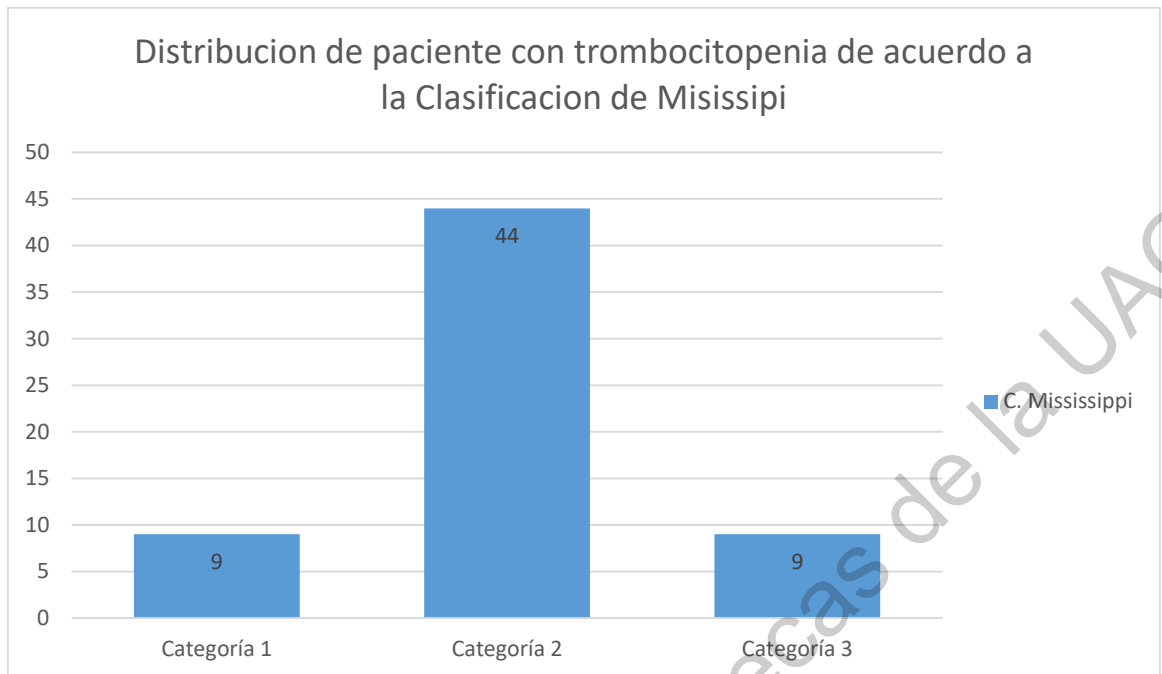


Grafico 5

Fuente: Archivo el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer

De las 62 (100%) con diagnóstico de síndrome de HELLP y trombocitopenia, 39 (63%) se les aplicó dexametasona intravenosa 8 mg cada 8 horas de 3 y 4 dosis; el grupo control lo formó 23 pacientes (47%) a quien no se administró corticoesteroides al momento del diagnóstico; cabe mencionar que 48 pacientes (77%) requirió apoyo en la unidad de cuidados intensivos.

Se realizó tres conteos plaquetarios en el grupo caso y control a las 24, 48 y 72 horas. En el grupo control se observó un incremento en la cuenta plaquetaria de manera espontánea a las 24 horas de 99.70 a 115.07 mm/dl un 13.4% más con respecto a su ingreso; a las 48 horas la cuenta plaquetaria se incrementó a 137.89mm/dl 27.7% con respecto a las 24 horas y a las 72 horas el promedio plaquetario ya fue de 166 mm/dl, es decir 40.2% más con respecto a su ingreso.

El grupo de estudio formado por 39 pacientes tuvo una cuenta plaquetaria a su ingreso fue de 71.00 mm/dl, después de la administración de Dexametasona vía intravenosa y a las 24 horas se observó un incremento de la cuenta plaquetaria de 71.00 a 84.69 mm/dl (16.2%) con respecto a su ingreso; la cuantificación a las 48 horas incrementó en promedio a 113.90, es decir, 37.7% más y a las 72 horas en promedio plaquetario fue de 145 mm/dl (51.1%). Grafico 6

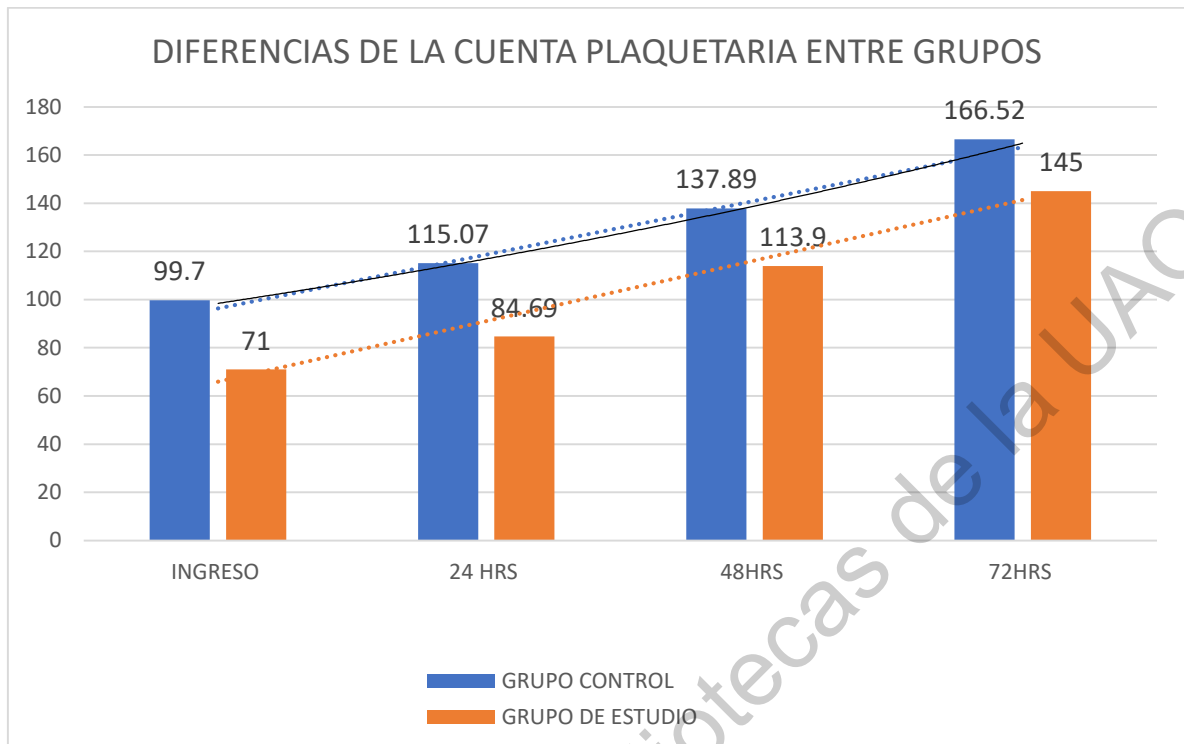


GRAFICO 6

Fuente: archivo del Hospital de Especialidades del niño y la Mujer

b. ANALISIS ESTADISTICO

Para determinar estadísticamente si los cambios en la cuenta plaquetaria dependieron del efecto de la dexametasona y para estimar la magnitud de la variación se realizó un análisis de varianza para medidas repetidas mediante un modelo lineal general y cumpliendo los siguientes requisitos:

1.- Prueba de Normalidad: para determinar el comportamiento de cuantas plaquetarias en diferentes momentos de ambos grupos se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se observó en el grupo control la cuenta plaquetaria medida a las 24 horas no presentó una distribución normal, mientras que en grupo de estudio la determinación plaquetaria de las 48 y 72 horas tampoco presentó distribución normal, la significancia estadística de normalidad de acuerdo a la prueba K-S se encuentra en un rango de 0.200 a 0.60 $p < 0.05$

Tabla 1 Prueba de normalidad de Kolmogorov -Smirnov

Tratamiento		Kolmogorov-Smirnov ^a		
		Estadístico	gl	Sig.
Medición 0	No	.117	27	.200*
	Si	.064	39	.200*
Medición 1	No	.217	27	.002
	Si	.125	39	.126
Medición 2	No	.164	27	.060
	Si	.157	39	.017
Medición 3	No	.157	27	.085
	Si	.147	39	.032

2.-Prueba de esfericidad de Mauchly: Se refiere a la condición en que las variaciones de las diferencias de los conteos plaquetarios en ambos grupos son iguales (W Mauchly 0.405 $p < 0.05$.) Dado que no se cumple el supuesto, no hay variación significativa al comprar ambos grupos.

Tabla 2 Prueba de esfericidad de Mauchly

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Chi-cuadrado aprox.	gl	Sig.
Trombo	.405	56.700	5	.000

3.- Homocedasticidad: Para conocer la homogeneidad de varianzas entre los grupos observados tanto de grupo caso como el del grupo control se utilizó la prueba de Levene observando que las varianzas entre los grupos son iguales (F 0.65 – 2.740; $p > 0.05$)

Tabla 3 Contraste de Levene sobre la igualdad de las varianzas

Mediciones	F	gl1	gl2	Sig.
medicion0	.065	1	64	.800
medicion1	1.071	1	64	.305
medicion2	2.740	1	64	.103
medicicon3	.180	1	64	.673

Tabla 4 Selección de la corrección según cumplimiento de los supuestos

Análisis	Normalidad	Equivalencia de muestras	Esfericidad
Traza de Pillai	No	Si	Si
Raíz mayor de Roy	Si	No	Si
Greenhouse-Geiser	Si	Si	No
Limite Inferior	No	No	No

De acuerdo Análisis de varianza para muestra repetidas y tomado en cuenta la distribución anormal de los conteos plaquetarios así como la falta de esfericidad, la corrección estadística a utilizar es la de "límite inferior" de esta forma la prueba intra sujetos muestra que las pacientes con trombocitopenia que no tiene una exposición a la dexametasona grupo control muestran un incremento de la cuenta plaquetaria de manera espontánea sin diferencias con el grupo de estudio ($F= 74.20$ $p<0.05$). La interacción de la dexametasona en el grupo control los incrementos en la cuenta plaquetaria tampoco muestra diferencias significativas a las mediciones desde las 24 a las 72 hrs ($F = 0.326$ $p>0.05$)

Tabla 5. Pruebas de efectos intra-sujetos

Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
trombo	Esfericidad asumida	183518.724	3	61172.908	74.200	.000
	Greenhouse-Geisser	183518.724	1.854	99009.758	74.200	.000
	Huynh-Feldt	183518.724	1.936	94778.380	74.200	.000
	Límite-inferior	183518.724	1.000	183518.724	74.200	.000
trombo * Tratamiento	Esfericidad asumida	806.330	3	268.777	.326	.807
	Greenhouse-Geisser	806.330	1.854	435.021	.326	.706
	Huynh-Feldt	806.330	1.936	416.430	.326	.715
	Límite-inferior	806.330	1.000	806.330	.326	.570

Sin embargo cuando se analiza las variaciones entre los sujetos que recibieron dexametasona del grupo se observa cambios en la cuentas plaquetarias ($F=9.073$ $p < .004$) pero no así en el grupo Control, sin embargo no podemos medir la magnitud de la variación y tampoco poder decir que la variación que los cambios son por efecto de la dexametasona porque el grupo control no cumple con criterios estadísticos.

Tabla 6. Pruebas de los efectos inter-sujetos

Variable transformada: Promedio

Origen	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Intersección	3477834.111	1	3477834.111	723.157	.000
Tratamiento	43636.505	1	43636.505	9.073	.004
Error	307791.377	64	4809.240		

Para determinar a través de una prueba discriminativa (PostHoc Bonferroni) en qué momento de los conteos plaquetarios con o sin efecto se encuentra la mayor variación se concluye que no hay diferencia $p > 0.05$ significativa entre los grupos, lo que solo podemos observar es un incremento en las medias con las determinaciones de las 48 a 72 horas respecto a la medición inicial en ambos en ambos grupos.

Tabla 7. Comparaciones por pares

Medida: MEASURE_1

(I)trombo	(J)trombo	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
1	2	-14.531 [*]	4.788	.021	-27.568	-1.495
	3	-40.541 [*]	6.256	.000	-57.576	-23.507
	4	-70.407 [*]	6.938	.000	-89.297	-51.518
2	1	14.531 [*]	4.788	.021	1.495	27.568
	3	-26.010 [*]	3.547	.000	-35.667	-16.353
	4	-55.876 [*]	4.335	.000	-67.680	-44.072
3	1	40.541 [*]	6.256	.000	23.507	57.576
	2	26.010 [*]	3.547	.000	16.353	35.667
	4	-29.866 [*]	3.667	.000	-39.851	-19.881
4	1	70.407 [*]	6.938	.000	51.518	89.297
	2	55.876 [*]	4.335	.000	44.072	67.680
	3	29.866 [*]	3.667	.000	19.881	39.851

c. DISCUSION

En este estudio se observó que las cuentas plaquetarias en el grupo de pacientes con síndrome de HELLP que no fueron expuestos a corticoesteroides para mejorar trombocitopenia tenían incrementos espontáneos de plaquetas con respecto al grupo que estuvo expuesto al corticoesteroide en el análisis estadístico se observó que no hubo una correlación entre la cuenta plaquetaria y el uso de la dexametasona, aunque existen reportes como lo demuestran Fonseca y Otero J, Dexamethasone for the treatment of class I HELLP syndrome: A doubleblind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical trial 2019; donde demostró que el uso de la dexametasona tiene un buen resultado sobre el conteo plaquetario en pacientes con trombocitopenia en síndrome de Hellp, donde, quizá se debió al uso más controlado del corticoesteroide, así como también a un mayor número de pacientes en estudio.

Lo que demuestra que a pesar del uso o no de la dexametasona hay una mejoría espontanea en el conteo plaquetario, por lo que no demostramos su efecto benéfico al usarla. Carreño-Almánzar FR. (2015). Síndrome de Hellp en embarazos pretermino: Evidencia fisiopatológica para uso de corticoides anteparto. Síndrome Hellp en embarazos pretermino, también correlaciona de cierto modo una baja influencia de los corticoides sin embargo presenta un número mayor de pacientes y mayor control de las variables.

Una debilidad en este estudio fue el número de pacientes en donde la reducida cantidad de pacientes en ambos grupos desde el punto de vista estadístico no tuvo la solides para poder compararlos, es decir, el tamaño de la muestra no fue suficiente; lo que hace pensar que estos errores nos llevaron a obtener datos sesgados.

d. CONCLUSION

Las pacientes con Síndrome de Hellp tienen mayor riesgo de complicaciones maternas, entre las que destaca la trombocitopenia además de hemorragia cerebral, desprendimiento de retina, hematoma, rotura hepática, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, alteraciones hematológicas como la trombocitopenia, desprendimiento de placenta y, en algunas ocasiones muerte materna.

Algunos estudios han demostrado que el uso de corticoesteroides mejora los conteos plaquetarios en pacientes con síndrome de HELLP sin embargo, en este estudio no se logró probar su utilidad y se requieren más estudios con una metodología diferente para probar la utilidad de la dexametasona en este grupo de pacientes

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

v. REFERENCIAS

1. Carreño-Almánzar FR. (2015). Síndrome de Hellp en embarazos pretermino: Evidencia fisiopatológica para uso de corticoides anteparto. Síndrome Hellp en embarazos pretermino, 28(1), 52-63.
2. Guven, S, Sonmez, M, & Karahan, SC. (2011). The role of fibrinolytic and antifibrinolytic activities in the pathophysiology of HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy, 30(3), 275-286.
3. Cindy Monge von Herold. (2018). Síndrome de Hellp. Hellp Syndrome, 3(1), 13-16.
4. Jiska Jebbink, Astrid Wolters, Febilla Fernando, & Gijs Afink. (2012). Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome—A review. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.08.004>
5. LAPIDUS, Alicia -SAHE, LOPEZ, Nidia-SAHE, & MALAMUD, Julio-ROSARIO. (2017). Estados hipertensivos y embarazo. Estados Hipertensivos y embarazo.
6. Paulino Vigil-De Gracia. (2015). Síndrome HELLP. Vigil-De Gracia P. Síndrome HELLP, 83, 48-57.
7. Sibai B, & Foley MD. (2011). Hypertensive Emergencies. Hypertensive Emergencies, 3, 49-60.
8. Bracamonte-Peniche Jimena, Lopez-Bolio Vanesa, & Mendecuti-Carrillo María. (2018). Características clínicas y fisiológicas del Síndrome de Hellp. Revista Biomédica, 29(2), 33-41. <https://doi.org/DOI: https://doi.org/10.32776/revbiomed.v29i2.612>

9. Soledad Molnar. (2018). Trombocitopenia en embarazo. Trombocytopenia in pregnancy, 22(Extraordinario).

a. GLOSARIO

Síndrome de HELLP: Es un grupo de síntomas que se presentan en las mujeres embarazadas que padecen: (H de "hemolysis" en inglés): hemólisis (la descomposición de glóbulos rojos) (EL de "elevated liver enzymes" en inglés): enzimas hepáticas elevadas.

Preeclampsia: Es la presión arterial alta y signos de daño hepático o renal que ocurren en las mujeres después de la semana 20 de embarazo.

Plaquetas: también conocidas como trombocitos, son células sanguíneas. Se forman en la médula ósea, un tejido similar a una esponja en sus huesos. Las plaquetas juegan un papel importante en la coagulación de la sangre.

Trombocitopenia gestacional: Se define por un recuento de plaquetas por debajo de 150.000/mm³. Durante el embarazo

Dexametasona: es un potente glucocorticoide sintético con acciones que se asemejan a las de las hormonas esteroideas. Actúa como antiinflamatorio e inmunosupresor. Su potencia es de unas 20-30 veces la de la hidrocortisona y 4-5 veces mayor que la prednisona.