

Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en hipertensión por embarazo. La mentira del síndrome de HELLP

Manuel Antonio Díaz de León-Ponce, Jesús Carlos Briones-Garduño,** José Meneses-Calderón,*** Armando Alberto Moreno-Santillán*****

Resumen

Se revisó la literatura nacional e internacional sobre hipertensión inducida por el embarazo y su relación con la microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular (MTHI). En el presente trabajo se describen los antecedentes históricos, frecuencia, mortalidad, cuadro clínico, clasificación, diagnóstico, complicaciones y tratamientos. Además, se analizó el reporte de Weinstein de 1982 y se concluyó que los datos que reportó como síndrome de HELLP no son contundentes en demostrar que sus pacientes desarrollaron MTHI. En forma retrospectiva se analizaron los expedientes de tres unidades de cuidados intensivos, dos especializadas en ginecoobstetricia y una general; de las pacientes con hipertensión inducida por el embarazo que desarrollaron MTHI por el cuadro clínico y por los datos de laboratorio, se describen las fallas agudas desarrolladas y las causas de muerte.

Palabras clave: microangiopatía trombótica, hemólisis intravascular, síndrome de HELLP.

Summary

We reviewed the literature regarding pregnancy-induced hypertension and its relation with thrombotic microangiopathy and intravascular hemolysis (TMIH). In the present work we described the background, frequency, mortality, clinical picture, classification, diagnosis, complications and treatment. In addition, we analyzed Weinstein's report of 1982, and we concluded that the reported data of the HELLP syndrome is not conclusive because the presence of TMIH is not demonstrable in his group of patients. Also, we retrospectively reviewed the medical charts from three Intensive Care Units from two specialized gynecobstetrics hospitals and from one General Hospital. From all the patients with pregnancy-induced hypertension and who developed TMIH confirmed clinically and by laboratory findings, we described the incidence of acute renal failure and the mortality in this group of patients.

Key words: Thrombotic microangiopathy, intravascular hemolysis, HELLP syndrome.

Introducción

La anemia hemolítica microangiopática se describió por primera vez en 1952¹ y se refiere a un grupo de alteraciones clínicas

caracterizadas por la fragmentación de los eritrocitos dentro de la microcirculación, produciendo hemólisis. El mecanismo patogénico común es extracorpúscular e implica la ruptura de estas células como resultado de su paso a través de las arteriolas anormales, puesto que el depósito de plaquetas y de fibrina es la causa más frecuente de la lesión endotelial microvascular. A este tipo de anemia se le ha llamado también microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular.²⁻⁴ En el cuadro I se describen las enfermedades en las que se presenta dicha anemia.⁵

Datos clínicos

Las manifestaciones clínicas son una consecuencia del proceso primario y pueden también reflejarse en los órganos afectados por el depósito de fibrina y plaquetas en la microcirculación. Las alteraciones hematológicas corresponden a datos clínicos y de laboratorio compatibles con hemólisis, como anemia, hemoglobina libre, elevación de DHL, bilirrubinemia, elevación de aminotransferasas, fragmentación globular, pla-

* Académico emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico titular de la Academia Nacional de Medicina.

** Académico de número de la Academia Mexicana de Cirugía y de la Academia Nacional de Medicina. Director de Enseñanza e Investigación, Instituto Materno-Infantil del Estado de México.

*** Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital "Adolfo López Mateos", Secretaría de Salud, Estado de México.

**** Interno de pregrado de la Facultad de Medicina, UNAM.

Solicitud de sobretiros:

Manuel Antonio Díaz de León-Ponce,
Naranjo 94-303,
Col. Santa María la Ribera,
Deleg. Cuauhtémoc,
06400 México, D. F.
E-mail: manueldeleonponce@hotmail.com

Recibido para publicación: 26-10-2005

Aceptado para publicación: 31-01-2006

Cuadro I. Causas de microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular

Primaria

- Púrpura trombótica trombocitopénica
- Síndrome urémico hemolítico

Secundaria asociada a:

- Síndrome de coagulación intravascular diseminada. En infecciones, mordedura de serpiente, desprendimiento de placenta
- Hipertensión. En hipertensión arterial maligna, pre-eclampsia-eclampsia
- Neoplasias. Con adenocarcinoma gastrointestinal, mama y pulmón
- Drogas. Agentes antineoplásicos, quimioterapia en trasplante de médula ósea
- Inmunológicas. En glomerulonefritis aguda, rechazo de trasplantes alogénico renal o hepático, poliarteritis nodosa, esclerodermia
- Congénitas. En hemangioma cavernoso, hemangioendoteliomas

quetopenia, y se pueden acompañar de alteraciones de la hemostasis secundaria, además de presentar las alteraciones de laboratorio de la preeclampsia-eclampsia y de los órganos afectados.⁶

MTHI en preeclampsia-eclampsia

La primera publicación sobre esta condición hematológica se debe a Pritchard en 1954, quien describió un cuadro en donde había destrucción de eritrocitos, plaquetopenia y alteraciones hemostáticas en pacientes con preeclampsia-eclampsia.⁷ En México, López Llera y colaboradores señalaron en 1976 la presencia de trastornos en la hemostasis en pacientes con eclampsia, entre los que destacaba la trombocitopenia.⁸ En 1981, Díaz de León y colaboradores describieron 20 casos de insuficiencia renal aguda y hemólisis intravascular en pacientes con preeclampsia-eclampsia y propusieron algunas teorías para explicar su fisiopatología.⁹

Espinosa y Díaz de León publicaron en 1982,¹⁰ por primera vez a nivel mundial, una casuística de 79 pacientes con preeclampsia-eclampsia complicada con microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular. Meses después en el mismo año, Weinstein publicó 29 casos con el nombre de síndrome de HELLP (H = hemólisis, EL = enzimas hepáticas elevadas, LP = plaquetas disminuidas),¹¹ sin embargo, como se observa en el cuadro II, con los datos clínicos y de laboratorio señalados en ese trabajo no se puede efectuar el diagnóstico de hemólisis, daño hepático y plaquetopenia.¹²

Cuadro II. Datos clínicos y de laboratorio de 29 casos del llamado síndrome de HELLP

Datos clínicos		
Malestar	29 (100 %)	
Dolor epigástrico	26 (90 %)	
Náuseas	29 (100 %)	
Dolor P. al CSD	29 (100 %)	
Edema	20 (65 %)	
Datos de laboratorio		
Transaminasas	28 (A) 1 (N)	
Bilirrubinas	16 (A) 1 (ND) 11 (N)	
Creatinina	16 (A) 1 (ND) 11 (N)	
Proteinuria	29 (A)	
Hematológicos		
	Ingreso	Posterior
Hemoglobina (g/dl)	32-52.4	18.4-34.1
Plaquetas mm ³	12,000-244,000	6,000-98,000
F. globular	27 (+)	
TP	28 (N) 1 (ND)	
TPT	28 (N) 1 (ND)	
Fibrinógeno	27 (N) 1 (ND)	

A = aumentado, N = normal, ND = no determinado

Por lo anterior creemos que en la literatura ya no debe utilizarse el diagnóstico de síndrome de HELLP, y a esa complicación de la preeclampsia-eclampsia debería denominarse *microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular* (MTHI).

Fisiopatología

La mayor parte de las hipótesis sobre la etiopatogenia de la preeclampsia-eclampsia señalan diversas alteraciones en la microcirculación intervitellosa (interfase fetomaterna), con ulteriores repercusiones multisistémicas responsables del cuadro clínico final. Una manifestación sistémica de esta patología gestacional es la hemólisis intravascular secundaria a la microangiopatía trombótica, es decir, un proceso que resulta del daño endotelial en los pequeños vasos, seguido por exposición del colágeno subendotelial, acumulación de trombos de fibrina y plaquetas, lo que finalmente ocluye el calibre de esos vasos. Los eritrocitos al pasar por estos sitios se fragmentan, lo que causa compromiso celular y tisular en todos los órganos blanco.¹³⁻¹⁸

En todo proceso hemolítico las estructuras glomerulares se afectan rápida y significativamente, sin embargo, en la des-

cripción inicial del llamado síndrome de HELLP no se señaló la participación renal en dicho proceso, de hecho, la endoteliosis glomerular descrita desde 1959 puede ser una manifestación temprana de MTHI que sólo se presenta en la mujer cuando desarrolla hipertensión inducida por el embarazo.¹⁸

La denominación de microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular, a diferencia del HELLP, explica que la lesión se encuentra en cualquier padecimiento en el que exista daño endotelial en la microvasculatura, así como deformación o fragmentación de los eritrocitos por efecto mecánico, lo que afecta a todos los órganos del organismo y no sólo al hígado.^{18,19}

Este cuadro hemolítico microangiopático ha motivado múltiples estudios y publicaciones de la preeclampsia-eclampsia, que han intentado definir un tratamiento menos empírico; sin embargo, persisten dudas sobre la fisiopatología de este proceso y la terapéutica a utilizar.^{19,20}

Frecuencia

La frecuencia en ocho hospitales de México, a diferencia de otros países, varía entre 4.4 y 31.2 %.^{10,19-22} Estas variaciones en la frecuencia obedecen al nivel de atención y al tipo de hospital, es decir, si es general o especializado en gineco-obstetricia.^{19,22-24}

Clasificación

López Llera mencionó la relación entre los niveles de las cuentas de plaquetas y la morbilidad en las pacientes con toxemia severa. Martín y colaboradores^{8,25} clasificaron como HELLP clase I a las pacientes con cuentas de plaquetas menores a 50 mil/mm³, y HELLP clase II a las pacientes con niveles de plaquetas entre 50 mil y 100 mil/mm³.

Diagnóstico

En 1990, Sibai normó criterios diagnósticos que hasta el momento son vigentes:²⁶

- Hemólisis intravascular en un frotis de sangre periférica que revele fragmentación globular, la cual es típica en la destrucción eritrocítica microangiopática.
- Bilirrubinas totales mayores de 2 mg/dl.
- Deshidrogenasa láctica mayor a 600 UI.
- Haptoglobinas séricas disminuidas.
- Hemoglobina libre en sangre.
- Elevación de las aminotransferasas mayor a 70 UI.
- Trombocitopenia con valores por debajo de 100 mil/mm³.²⁷⁻³⁰

Tratamiento

El tratamiento de la preeclampsia-eclampsia complicada con anemia hemolítica trombótica microangiopática implica manejo obstétrico y hematológico.

Primero, hay que tener en cuenta que el proceso responsable de la enfermedad es la hemólisis microangiopática, por lo que la conducta principal deberá ser la interrupción del embarazo después de realizar tratamiento hematológico, en el cual se deben corregir los niveles bajos de hemoglobina con paquetes globulares para mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos. Cuando exista deficiencia de factores o se presente sangrado, se utilizará plasma fresco congelado, crioprecipitados, plasma rico en plaquetas o concentrados plaquetarios. Si existen datos de trombosis, se pueden utilizar antiagregantes plaquetarios endovenosos o microdosis de heparina o heparina de bajo peso molecular. En cuanto a la interrupción del embarazo, debe tenerse en cuenta que esta enfermedad se presenta principalmente en embarazos menores de 34 semanas y se debe valorar la inmadurez orgánica fetal, principalmente la pulmonar, por lo que la decisión de interrumpir el embarazo debe tomarse con base en tres aspectos fundamentales: respuesta al manejo médico, repercusión materna y repercusión fetal.³¹⁻³⁷

Complicaciones

Las complicaciones más asociadas a la preeclampsia-eclampsia y que se desarrollan en la MTHI son la inestabilidad hemodinámica, alteraciones hematológicas (figura 1), hemorragia cerebral (figuras 2 y 3), daño hepático (figura 4), renal (figura 5) y pulmonar (figura 6). Con base en esto, el tratamiento deberá



Figura 1. Paciente con MTHI que muestra ictericia, sangrado por la herida quirúrgica, petequias y equimosis.

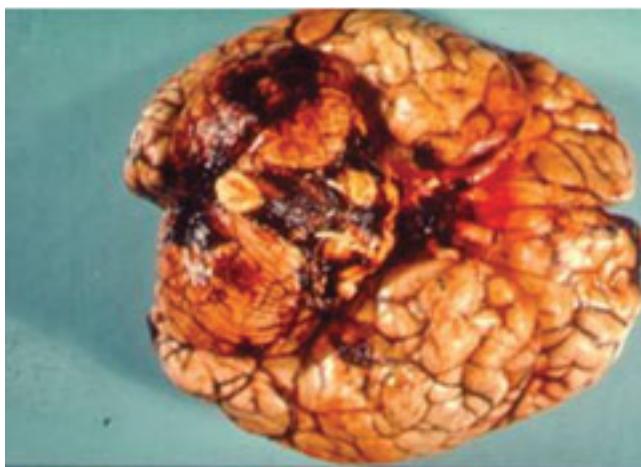


Figura 2. Cerebro que muestra hemorragia en su base.

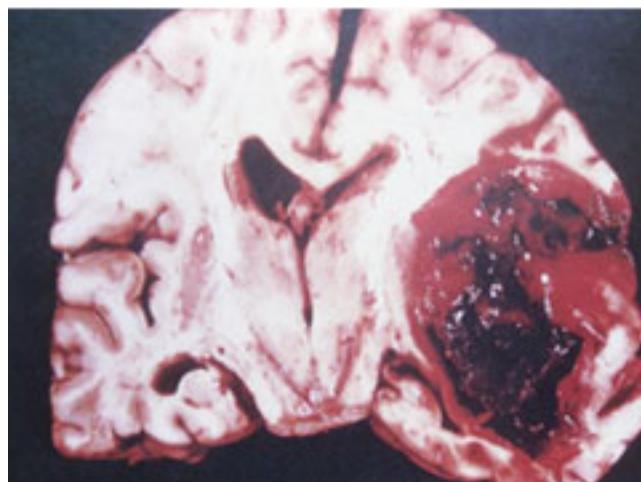


Figura 3. Corte transversal de cerebro que muestra hemorragia intraparenquimatosa en el hemisferio izquierdo.



Figura 4. Ruptura hepática en el lóbulo derecho.

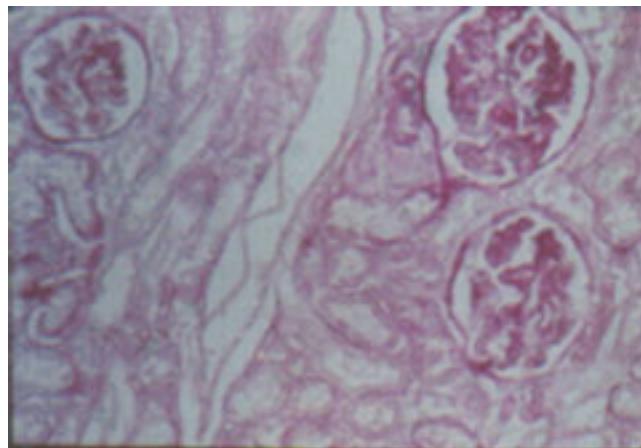


Figura 5. Necrosis cortical renal bilateral.

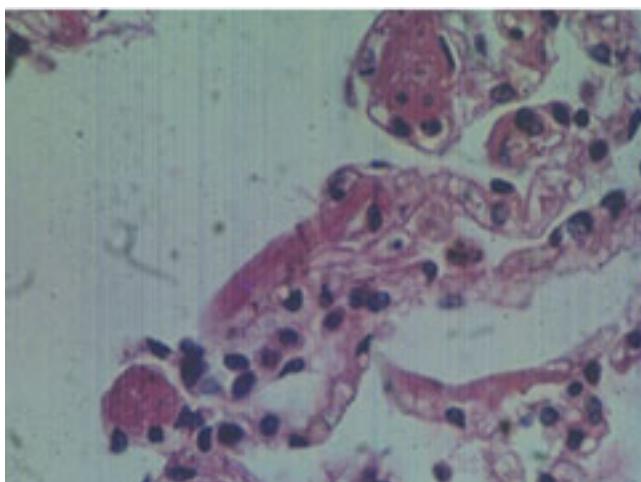


Figura 6. Microtrombos en la microcirculación pulmonar.

dirigirse a mantener un volumen intravascular adecuado, con hemoglobina que mantenga una saturación y transporte de oxígeno óptimo, que no exista deficiencia de factores de la coagulación ni plaquetopenia y, en caso de que se presente lesión hepática, realizar cirugía con ligadura de la arteria de dicho órgano. Si se presenta falla renal, se debe utilizar diálisis temprana en cualquiera de sus modalidades y en presencia de falla pulmonar, aplicar ventilación asistida en cualquiera de sus formas.³⁸⁻⁴⁶

Referencias

1. Symers WSTC. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. *Br Med J* 1952;2:897-903.
2. Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JV, Brain MC. Microangiopathic haemolytic anaemia: experimental production of fragmented erythrocytes in vitro. *Br J Haematol* 1968;3:322-323.

3. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;243:141-147.
4. Okafor UV, Efetie RE. Acute renal failure due to HELLP syndrome and acute renal failure in mid-gestation. *Int J Obstet Anesth* 2005; 14:265-268.
5. Martínez J. Microangiopathic hemolytic anemia. In: Beutler E, Marshall A, Lichtman M, Barry S, Coller MO, Thomas JK, eds. *Hematology*. Philadelphia: Williams & Wilkins;1997.
6. Díaz de León PM, Briones GJC, Espinosa MML. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la preeclampsia-eclampsia. En: Aguirre GH, editor. *Actualidades médica-quirúrgicas 1*. México: Editorial Prado;1999. pp. 147-153.
7. Pritchard JA, Ratnoff OD, Wesisman R Jr. Hemostatic defects and increased red cell destruction in pre-eclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 1954;2:159-164.
8. López Llera MM, Espinosa MM, Díaz de León PM, Rubio LC. Abnormal coagulation and fibrinolysis in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:681-687.
9. Díaz de León PM, Vargas SLB, Espinosa MM, Martínez GM. Insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia en toxemia del embarazo. *Nefrología Mex* 1981;1:5-12.
10. Espinosa MM, Díaz de León PM, Yáñez MI, Neniger CHJH, Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia. *Rev Med IMSS* 1982;20:35-41.
11. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;159-167.
12. Weinstein L. It has been a great ride: the history of HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 1):860-863.
13. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-1204.
14. López-Llera MM. Recurrent eclampsia. Clinical data, morbidity and pathogenic considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50:9-45.
15. Dekker GA, Van Geijn H. Endothelial dysfunction in preeclampsia. 1. Primary prevention: therapeutic perspectives. *J Perinatol Med* 1996;24:99-117.
16. Dekker CA, Van Geijn H. Endothelial dysfunction in preeclampsia. 11. Reducing the adverse consequences of endothelial cell dysfunction in preeclampsia: therapeutic perspectives. *J Perinatol Med* 1996;24:119-139.
17. Williams OJ, Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia-eclampsia. *Intensive Care Med* 1997;23:620-629.
18. Spargo B, McCartney CP, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 1959;68:593-599.
19. Díaz de León PM, Espinosa MM, Briones CJC, López-Llera MM, Briones VCC. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en preeclampsia-eclampsia. Los eslabones perdidos en el síndrome de HELLP. *Rev Med Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997;1:4-8.
20. Meneses CJ, Figueroa FMR, Mejía ML, Jiménez VO. Síndrome de HELLP. *Gac Med Inst Sal Edo Mex* 1993;3:682-690.
21. Vargas HVM, Romo VLM, Oros RJA. Síndrome de HELLP: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Ginecol Obstet Mex* 1991;59:225-228.
22. Rodríguez-González D, Velarde Ibarra R. Severe pre-eclampsia and HELLP syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 1994;62:325-329.
23. Zetina THJ, Pizano ME. Falla renal aguda en pacientes toxémicas con síndrome de HELLP. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1995; 4:107-110.
24. Argueta ZM, Neri MC, Lira PJ, Ibarguengoitia F, Vázquez JME. Síndrome de HELLP, siete años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:217-221.
25. Martin JN, Blake PC, Lowry SL, Ferry KG, Files JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990;76:737-741.
26. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;62:311-316.
27. Wilke G, Rath W, Schutz E, Armstrong VW, Kuhn W. Haptoglobin as a sensitive marker of hemolysis in HELLP-syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;1:29-34.
28. Neiger R, Contag SA, Coustan DR. The resolution of preeclampsia related thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1991;77:692-695.
29. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 2005;33(10 Suppl):S332-S339.
30. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:460-477.
31. Van Dam PA, Renier M, Baekelandt M, Buytaert P, Uyttenbroeck F. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989;73:97-101.
32. Briones GJC, Zamora GM. Tratamiento de la toxemia gravídica (preeclampsia eclampsia). *Acta Med* 1994;33:47-52.
33. Briones GJC, González AR. Ioxuprina en la hipertensión del embarazo. *Gac Med Mex* 1997;5:403-406.
34. López-Llera MM, Espinosa MML, Arratia SC. Eclampsia and placental abruption: basic patterns, management and morbidity. *J Gynecol Obstet* 1988;27:335-342.
35. Nguyen TC, Stegmayr B, Busund R, et al. Plasma therapies in thrombotic syndromes. *Int J Artif Organs* 2005;28:459-465.
36. Schwartz M. Do gravid women with preeclampsia-eclampsia ever require plasmapheresis? *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1397-1398.
37. O'Brien JM, Poynter L, Barton JR. Transfusion for hemolysis, elevated liver function tests, and low platelet count in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89:291-292.
38. Sibai BM, Raniadams MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1682-1690.
39. Briones GJC, Castañón GJA, Díaz de León PM, Briones VCG. La Unidad de Cuidados Intensivos Multidisciplinaria y la Medicina Crítica en Gineco-Obstetricia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1996;6:276-279.
40. Díaz de León PM, Briones GJC, Kably AA, Barrón VJ, Espinosa MM, Juárez AG. Medicina crítica en obstetricia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997;2:36-40.
41. Briones GJC, Castañón GJA, Díaz de León PM, Madrazo NI, Deseano EJL, Briones VCG, et al. Hemodinamia cerebral en embarazo normal y en preeclampsia eclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 1997;4:106-111.
42. Velasco MV, Navarrete HE, Cardona PJA, Madrazo NM. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996. *Rev Med IMSS* 1997;6:451-456.
43. Van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-term outcomes after preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:489-494.
44. Celik C, Gezginc K, Altintepe L, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Renal Fail* 2003;25:613-618.
45. Deruelle P, Cou doux E, Ego A, et al. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;125:59-65.
46. Altamura C, Vasapollo B, Tibuzzi F, et al. Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. *Neurol Sci* 2005;26:40-42.