



Frecuencia y complicaciones maternas de los criterios de hemólisis en pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos

Vázquez-Rodríguez JG, Ríos-Gutiérrez CD, Paredes-Lozano EP, García-Flores A

Resumen

ANTECEDENTES: el síndrome de HELLP es una forma agresiva de la preeclampsia relacionada con la hemólisis y sus complicaciones.

OBJETIVO: determinar la frecuencia con la que aparecen los criterios de hemólisis y sus complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS: estudio transversal efectuado en mujeres gestantes con preeclampsia y síndrome de HELLP admitidas en la unidad de cuidados intensivos para determinar los siguientes criterios de hemólisis: esquistocitos en sangre periférica, anemia (hemoglobina ≤ 10 g/dL), deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L, bilirrubina indirecta ≥ 0.6 mg/dL y hemoglobinuria. También se estudiaron las complicaciones maternas en pacientes con deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L y con esquistocitos positivos. Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva (media, mediana, límites, desviación estándar) e inferencial (prueba t de Student).

RESULTADOS: se estudiaron 50 pacientes y se encontraron concentraciones de deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L en 36%, bilirrubina indirecta ≥ 0.6 mg/dL 20%, esquistocitos positivos 16%, hemoglobinuria 4% y anemia 0%. Las pacientes con deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L tuvieron mayor deterioro clínico y de laboratorio y estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.0025$). Las pacientes positivas para esquistocitos no tuvieron efectos adversos.

CONCLUSIÓN: los criterios bioquímicos de hemólisis fueron más frecuentes que los esquistocitos, hemoglobinuria y anemia. Las pacientes con deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L tuvieron alteraciones más graves que las enfermas con esquistocitos positivos por lo que su utilidad como biomarcador puede ser mayor.

PALABRAS CLAVE: síndrome de HELLP, hemólisis y embarazo, esquistocitos, preeclampsia, cuidados intensivos obstétricos, embarazo de alto riesgo.

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia 3
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
México DF

Recibido: septiembre 2015

Aceptado: noviembre 2015

Correspondencia

Dr. Juan Gustavo Vázquez-Rodríguez.
Allende 116-13
56100 Texcoco, Estado de México
juangustavovazquez@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Vázquez-Rodríguez JG, Ríos-Gutiérrez CD, Paredes-Lozano EP, García-Flores A. Frecuencia y complicaciones maternas de los criterios de hemólisis en pacientes con preeclampsia y síndrome de HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos. Ginecol Obstet Mex. 2016 ene;84(1):19-26.

Ginecol Obstet Mex. 2016 Jan;84(1): 19-26.

Frequency and maternal complications of the criteria of hemolysis in preeclamptic patients with HELLP syndrome treated in an intensive care unit

Vázquez-Rodríguez JG, Ríos-Gutiérrez CD, Paredes-Lozano EP, García-Flores A

Abstract

BACKGROUND: HELLP syndrome is an aggressive form of preeclampsia related with hemolysis and its complications.

OBJECTIVE: To determine the frequency of the appearance of criteria of hemolysis and maternal complications in preeclamptic patients with HELLP syndrome treated in an intensive care unit.

MATERIAL AND METHODS: We carried out a cross-sectional study in 50 preeclamptic women with HELLP syndrome admitted to intensive care unit to determine the presence of the following criteria of hemolysis: peripheral blood schistocytes, anemia (hemoglobin ≤ 10 g/dL), lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L, indirect bilirubin ≥ 0.6 mg/dL and hemoglobinuria. We also studied maternal complications in patients with lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L and positive for schistocytes. Descriptive (mean, median, range, standard deviation) and inferential (Student t test) statistics were used.

RESULTS: Lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L was found in 36%, indirect bilirubin ≥ 0.6 mg/dL in 20%, positive schistocytes in 16%, hemoglobinuria in 4% and anemia in 0%. Patients with lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L had more clinical and laboratory deterioration as well as prolonged intensive care unit stay ($p=0.0025$). Patients positive for schistocytes did not demonstrate adverse effects.

CONCLUSION: Biochemical criteria of hemolysis were more frequent than schistocytes, hemoglobinuria and anemia. Patients with lactate dehydrogenase ≥ 600 U/L had alterations more serious than patients with positive schistocytes so its usefulness as a biomarker may be higher.

KEYWORDS: HELLP Syndrome; Hemolysis and pregnancy; Schistocytes; Preeclampsia; Obstetric Intensive Care; High-risk pregnancy

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia 3
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social
México DF

Correspondence

Dr. Juan Gustavo Vázquez-Rodríguez.
Allende 116-13
56100 Texcoco, Estado de México
juangustavovazquez@hotmail.com

ANTECEDENTES

La destrucción de los eritrocitos, la trombopenia y las alteraciones hemostáticas se asocian con una evolución adversa en las pacientes

embarazadas con preeclampsia y eclampsia.¹⁻⁴ En 1982 Weinstein⁵ publicó una investigación en la que introdujo el término "síndrome de HELLP". HELLP es un acrónimo compuesto por las siglas en inglés para Hemolysis, *Elevated*



Liver Enzymes and Low Platelets count que el autor utilizó para describir estos hallazgos como una variante particularmente agresiva de la preeclampsia. Posteriormente, Sibai⁶ aportó los valores cuantitativos de los criterios para establecer su diagnóstico (clasificación de Tennessee) mientras que Martin y su grupo⁷ propusieron a la cuenta plaquetaria como el parámetro de referencia para clasificar la trombocitopenia del síndrome de HELLP en tres categorías: clase 1 menos de 50,000, clase 2 de 50,000 a 100,000 y clase 3 más de 100,000 pero menos de 150,000 plaquetas/ μ L (clasificación de Mississippi).

La trombocitopenia, los estigmas de la hemólisis y el daño hepatocelular del síndrome de HELLP pueden aparecer durante el embarazo o puerperio y son secundarios a la lesión y muerte de las células del endotelio vascular materno, al consumo local y sistémico de plaquetas y factores de la coagulación, al traumatismo mecánico de los eritrocitos con las mallas de fibrina en la microcirculación y a la isquemia e hipoxia tisular del hígado.^{8,9} Una gota gruesa de sangre periférica extendida en un portaobjetos, teñida con un colorante ácido-básico (tinción de Wright) y observada en un microscopio convencional sirve para detectar esquistocitos (glóbulos rojos crenados, deformes) que, junto con la elevación de las concentraciones sanguíneas de la enzima deshidrogenasa láctica y de la bilirrubina indirecta, la reducción de la hemoglobina, la trombocitopenia y la hemoglobinuria positiva integran el perfil para diagnosticar hemólisis microangiopática en la paciente con preeclampsia.⁹⁻¹³

Las complicaciones de la preeclampsia son más graves cuando las pacientes padecen síndrome de HELLP y, en particular, tienen datos de hemólisis.¹⁰⁻¹³ Sin embargo, el diagnóstico temprano, los cuidados intensivos y la oportuna interrupción del embarazo en condiciones de compensación materna pueden modificar

favorablemente la evolución de la enfermedad. El objetivo de esta investigación fue conocer la frecuencia con la que aparecen los criterios de hemólisis y sus complicaciones maternas en pacientes embarazadas con preeclampsia y síndrome de HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal al que se incluyeron pacientes embarazadas con preeclampsia y síndrome de HELLP atendidas en la unidad de cuidados intensivos de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México entre el 13 de febrero y el 16 de agosto de 2014.

El tratamiento intensivo incluyó: ayuno, solución cristaloide de cloruro de sodio al 0.9%, protectores de la mucosa gástrica (omeprazol), fármacos antihipertensivos por vía oral (metildopa, hidralazina, nifedipina, metoprolol) y vía parenteral en caso de crisis hipertensivas (hidralazina en bolos o isosorbide en infusión intravenosa), protectores del sistema nervioso central (sulfato de magnesio, fenitoína sódica), insulinoterapia en caso de hiperglucemia (más de 180 mg/dL) y aporte nasal de oxígeno.

Las pacientes embarazadas con preeclampsia estudiadas debían tener diagnóstico de síndrome de HELLP congruente con los criterios de Sibai⁶ pero con $\leq 150,000$ plaquetas/ μ L en su reporte inicial del laboratorio clínico. Se descartó que tuvieran algún tipo de anemia hemolítica, trombocitopenia, enfermedad autoinmunitaria, hepatopatía crónica, ictericia de cualquier causa o que hubieran recibido una trasfusión sanguínea previa. Una vez conseguida la estabilidad hemodinámica y metabólica materna en todas las pacientes se procedió a interrumpir la gestación en las instalaciones del mismo hospital.

Para fines de la investigación, al ingresar a la unidad de cuidados intensivos se les determinaron los siguientes datos establecidos como criterios de hemólisis: esquistocitos positivos en el frotis de sangre periférica, anemia definida como la concentración sanguínea de Hb ≤ 10 g/dL, DHL ≥ 600 U/L, BI ≥ 0.6 mg/dL y hemoglobinuria positiva. Específicamente, cada frotis de la sangre periférica lo evaluó un médico hematólogo certificado y experto en el tema del mismo hospital, sin contacto con las pacientes ni acceso al contenido de los expedientes clínicos.

También se registraron: edad materna, paridad, edad gestacional, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, cuenta plaquetaria, transfusión de plaquetas, sangrado obstétrico estimado, reintervenciones quirúrgicas, síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y los valores sanguíneos de la enzima aspartato aminotransferasa y de la bilirrubina total. La cuenta plaquetaria se utilizó para agrupar a las enfermas en tres categorías congruentes con la clasificación de Martin y sus colaboradores.⁷ Para la realización del estudio se contó con la autorización del comité local de investigación en salud (registro R-2013-3504-32). Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de estadística descriptiva (media, mediana, límites, desviación estándar) e inferencial (prueba t de Student). Se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

En las 50 pacientes estudiadas la media de la edad materna fue 29.6 ± 6.4 años (límites 16 a 44), paridad 2 (mediana) (límites 1 a 4), edad gestacional 32 semanas y 3 días (límites 20 a 40), tensión arterial sistólica 153.67 ± 15.93 mmHg (límites 140 a 200) y tensión arterial diastólica 100.53 ± 13.80 mmHg (límites 90 a 170). Se interrumpió el embarazo mediante cesárea en 96% (48 casos) y por vía vaginal 4% (2 casos).

La media estimada del sangrado obstétrico fue 503.09 ± 335.62 mL (límites 80 a 2300), requirieron transfusión de plaquetas 14% (7 casos), y resultaron con síndrome de insuficiencia orgánica múltiple 4% (2 casos), se reintervinieron quirúrgicamente 2% (1 caso) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos fue de 2.09 ± 1.85 días (límites 1 a 9). La media de la cuenta plaquetaria fue: $105,163 \pm 33,876$ plaquetas/ μ L (límites 22,000 a 149,000), AST 225.53 ± 45.3 U/L (límites 14 a 2354), BI 0.36 ± 0.03 mg/dL (límites 0.1 a 1.9) y BT 0.73 ± 0.07 mg/dL (límites 0.18 a 3.8). No se registraron casos de muerte materna.

De acuerdo con la clasificación de Martin⁷ se encontró que 20% de las pacientes correspondieron a la clase 1 del síndrome de HELLP (10 casos, media $23,383 \pm 6,010$ plaquetas/ μ L), 28% a la clase 2 (14 casos, media $84,733 \pm 2,233$ plaquetas/ μ L) y 52% a la clase 3 (26 casos, media $130,458$ plaquetas/ μ L).

El criterio de hemólisis más frecuente fue enzima deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L con 36% (18 casos), seguido de la BI ≥ 0.6 mg/dL 20% (10 casos), esquistocitos positivos en el frotis de la sangre periférica 16% (8 casos), hemoglobinuria positiva 4% (2 casos) y anemia 0%. Figura 1

En las 50 pacientes estudiadas la media de la enzima deshidrogenasa láctica fue 702.81 ± 53.63 U/L (límites 164 a 3,127), en la clase 1 fue 1058.30 ± 56.15 U/L (límites 459 a 2137), en la clase 2: 775.46 ± 71.24 U/L (límites 302 a 3127) y en la clase 3: 509.29 ± 26.55 U/L (límites 164 a 1197). La comparación de la media de la clase 1 versus clase 3 mostró una diferencia significativa ($p=0.0003$) no así la clase 2 versus clase 3 ($p=0.09$) y la clase 1 versus clase 2 ($p=0.30$). (Figura 2) Se encontraron concentraciones de DHL ≥ 600 U/L en 36% (18 casos, media 1186.16 ± 628.24 U/L, límites 626 a 3127) y DHL < 600 U/L en 64% (32 casos, media 422.16 ± 122.46 U/L, límites 164 a 599)

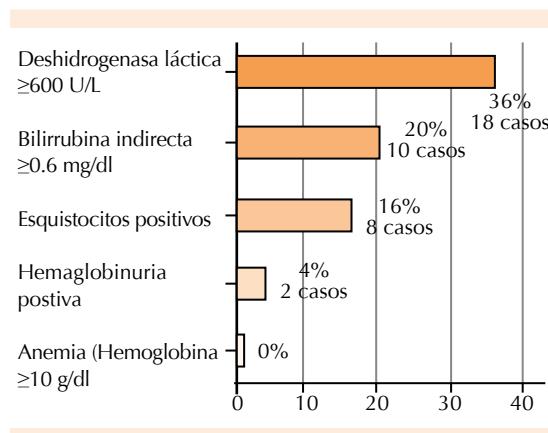


Figura 1. Frecuencia de los criterios de hemólisis.

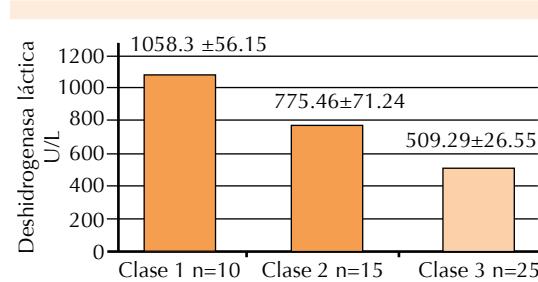


Figura 2. Concentraciones séricas de la enzima deshidrogenasa láctica (U/L) por categorías del síndrome de HELLP (clase 1 versus clase 2 $p=0.30$; clase 1 versus clase 3 $p=0.0003$; clase 2 versus clase 3 $p=0.09$).

($p=0.03$). Comparativamente, las pacientes con DHL ≥ 600 U/L tuvieron cifras mayores de tensión arterial sistólica ($p=0.0061$), tensión arterial diastólica ($p=0.036$), cuenta plaquetaria ($p=0.0014$), sangrado obstétrico estimado ($p=0.058$) y AST ($p=0.0040$). Su estancia en la unidad de cuidados intensivos fue más prolongada ($p=0.0025$). (Cuadro 1) Además, la transfusión de plaquetas, la reintervención quirúrgica, el síndrome de insuficiencia orgánica múltiple, los esquistocitos positivos y la hemoglobinuria fueron más frecuentes. Cuadro 2

La media de la bilirrubina indirecta de las 50 pacientes fue 0.36 ± 0.03 mg/dL (límites 0.1 a

1.9), en la clase 1: 0.44 ± 0.03 mg/dL (límites 0.1 a 1), en la clase 2: 0.48 ± 0.04 mg/dL (límites 0.1 a 1.9) y en la clase 3: 0.25 ± 0.01 mg/dL (límites 0.1 a 0.7). La comparación de la media de la clase 1 versus clase 3 mostró una diferencia significativa ($p=0.04$) al igual que la clase 2 versus clase 3 ($p=0.03$) no así la clase 1 versus clase 2 ($p=0.78$). Se encontraron concentraciones de bilirrubina indirecta ≥ 0.6 mg/dL U/L en 20% (10 casos; media 0.88 ± 0.041 mg/dL, límites 0.6 a 1.99) y bilirrubina indirecta menor de 0.6 mg/dL en 80% (40 casos; media 0.24 ± 0.01 mg/dL, límites 0.1 a 0.57).

Los esquistocitos resultaron positivos en 16% (8 casos; un caso de la clase 1, tres casos de la clase 2 y cuatro casos de la clase 3) y se acompañaron de cifras mayores de bilirrubina directa (media 0.84 ± 0.11 mg/dL, $p=0.04$). (Cuadro 3) Además, en contraste con las enfermas con esquistocitos negativos solo la hemoglobinuria resultó más frecuente. Los valores del resto de los parámetros estudiados resultaron similares. Cuadro 4

DISCUSIÓN

Los cambios fisiopatológicos que ocurren en la preeclampsia favorecen la hemólisis microangiopática que se asocia con mayores deterioro orgánico y posibilidades de muerte materna.¹⁴⁻¹⁹ Por eso se recomienda que las pacientes sean atendidas en un centro de alta especialidad, de preferencia en una unidad de cuidados intensivos, con el propósito de modificar favorablemente la historia natural de la enfermedad.⁹

En esta investigación se encontró que el criterio de hemólisis más frecuente fue la DHL ≥ 600 U/L (36%) seguida de la bilirrubina indirecta ≥ 0.6 mg/dL (20%), esquistocitos positivos (16%), hemoglobinuria positiva 4% y anemia 0%. Desde su introducción en 1990,⁶ el valor sérico de la DHL ≥ 600 U/L ha mostrado ser un dato consistente de la severidad

Cuadro 1. Comparación de los parámetros clínicos y de laboratorio según con la concentración sérica de deshidrogenasa láctica

Parámetro	Concentraciones séricas de la enzima deshidrogenasa láctica		P
	≥600 U/L n=18	<600 U/L n=32	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	161.66 ± 21.55	149.03 ± 9.07	0.0061
Tensión arterial diastólica (mmHg)	105.88 ± 18.67	97.41 ± 8.93	0.036
Cuenta plaquetaria (plaquetas/μL)	85,666 ± 35,777	116,483 ± 27,393	0.0014
Sangrado obstétrico (mL)	587.5 ± 413.16	390.55 ± 131.34	0.058
Enzima aspartato aminotransferasa (U/L)	463.5 ± 67.45	87.35 ± 13.47	0.0040
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.45 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.1345
Bilirrubina total (mg/dL)	0.97 ± 0.09	0.59 ± 0.06	0.097
Estancia en la unidad de cuidados intensivos (días)	3.13 ± 2.48	1.5 ± 1	0.0025

Cuadro 2. Complicaciones maternas y datos de hemólisis según la concentración sérica de deshidrogenasa láctica

Parámetro	Concentraciones séricas de la enzima deshidrogenasa láctica	
	≥600 U/L n=18	<600 U/L n=32
Trasfusión de plaquetas	n=5	n=2
Reintervención quirúrgica	n=1	n=0
Insuficiencia orgánica múltiple	n=2	n=0
Esquistocitos positivos	n=5	n=3
Hemoglobinuria	n=2	n=0

Cuadro 4. Complicaciones maternas y datos de hemólisis según el reporte de esquistocitos en el frotis de sangre periférica

Parámetro	Esquistocitos en sangre periférica	
	negativos n=42	positivos n=8
Trasfusión de plaquetas	n=5	n=2
Reintervención quirúrgica	n=1	n=0
Insuficiencia orgánica múltiple	n=1	n=1
Hemoglobinuria positiva	n=0	n=2

Cuadro 3. Comparación de los parámetros clínicos y de laboratorio según el reporte de esquistocitos en el frotis de sangre periférica

Parámetro	Esquistocitos en sangre periférica		P
	negativos n=42	positivos n=8	
Tensión arterial sistólica (mmHg)	153.41 ± 15.30	155 ± 20	0.79
Tensión arterial diastólica (mmHg)	99.65 ± 9.68	105 ± 27	0.32
Cuenta plaquetaria (plaquetas/μL)	104,658 ± 33,708	107,750 ± 36,977	0.81
Sangrado obstétrico (mL)	517.5 ± 358.48	416.66 ± 116.90	0.50
Estancia en la unidad de cuidados intensivos (días)	1.91 ± 1.56	3.14 ± 2.96	0.54
Enzima aspartato aminotransferasa (U/L)	173 ± 35.10	494.75 ± 78	0.06
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0.34 ± 0.26	0.46 ± 0.06	0.36
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.31 ± 0.05	0.84 ± 0.11	0.04
Enzima deshidrogenasa láctica (U/L)	689.65 ± 550.51	770.25 ± 484.13	0.70



de la preeclampsia. Además, se considera uno de los criterios más valiosos para el diagnóstico de síndrome de HELLP y biomarcador útil para establecer el pronóstico adverso de la enfermedad. Jaiswar y su grupo²⁰ reportaron un estudio que incluyó 146 mujeres gestantes (39 casos con embarazo normal, 35 casos con preeclampsia leve, 36 casos con preeclampsia severa y 36 casos con eclampsia) cuyo objetivo fue correlacionar la severidad de la enfermedad con las concentraciones séricas de DHL. Encontraron que las concentraciones de DHL resultaron significativamente más elevadas en las pacientes con preeclampsia ($p < 0.001$) con una correlación significativa respecto de la presión sanguínea elevada y con una pobre evolución materna y neonatal. Concluyeron que la DHL es una herramienta útil como biomarcador de la severidad de la preeclampsia. En esta investigación se encontró que la enzima deshidrogenasa láctica no solo fue el criterio de hemólisis más frecuente sino que su concentración sérica resultó más elevada en las categorías del síndrome de HELLP con afectación más severa (clase 1 y 2) no así en la de menor gravedad (clase 3). En las 18 enfermas con DHL ≥ 600 U/L se encontraron datos de severidad con mayor trascendencia clínica (presión sanguínea elevada, mayor número de plaquetas trasfundidas, mayor cantidad de sangrado obstétrico, mayor número de pacientes con reintervenciones quirúrgicas y con síndrome de insuficiencia orgánica múltiple y una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos) y de laboratorio (AST, trombocitopenia, esquistocitos y hemoglobinuria). Estos hallazgos apoyan el papel de la enzima deshidrogenasa láctica como un biomarcador de la severidad de la preeclampsia y del síndrome de HELLP de acuerdo con la propuesta de Jaiswar y sus colaboradores.²⁰

Contrario a lo descrito en la bibliografía médica revisada,⁹⁻¹³ se encontró que la frecuencia de esquistocitos positivos en el frotis de sangre

periférica fue muy baja (16%). Además, las pacientes con esquistocitos positivos no tuvieron empeoramiento de sus parámetros clínicos y de laboratorio ni experimentaron complicaciones maternas graves. Así, su coexistencia no se relacionó con mayor severidad de la preeclampsia y del síndrome de HELLP. Es posible que su baja frecuencia se haya debido a que las pacientes cursaban un estadio temprano de la enfermedad al momento del estudio. La escasa repercusión clínica encontrada pudo haber sido el resultado no solo de uno, sino de varios factores, como: corta duración de la enfermedad, diagnóstico temprano, referencia sin demora de las pacientes desde su lugar de origen al centro de atención terciaria, el tratamiento oportuno que incluyó su atención en cuidados intensivos y la interrupción gestacional en condiciones de estabilidad materna.

De igual manera y contrario a lo reportado en la bibliografía actual,^{9-13,17-19} la frecuencia de los otros datos de hemólisis (bilirrubina indirecta, hemoglobinuria y anemia) resultó muy baja. Es posible que, por sí mismo, el reducido porcentaje de su presentación pueda limitar la utilidad clínica de estos criterios para identificar tempranamente el estado hemolítico que caracteriza al síndrome de HELLP.

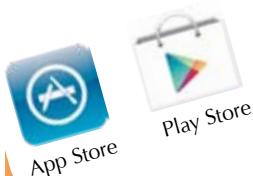
CONCLUSIÓN

Los criterios bioquímicos de hemólisis fueron más frecuentes que los esquistocitos, hemoglobinuria y anemia. Las pacientes con enzima deshidrogenasa láctica ≥ 600 U/L tuvieron alteraciones más graves, no así las que resultaron con esquistocitos positivos en el frotis de sangre periférica.

REFERENCIAS

1. 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.

2. 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.
3. Díaz de León PM, Vargas SLB, Espinosa MM, Martínez GM. Insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia en toxemia del embarazo. *Nefrol Mex.* 1981;1:5-12.
4. Espinosa MM, Díaz de León PM, Yáñez MI, Neniger CHJH, Colmenares MI. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en la toxemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 1982;20:35-41.
5. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159-167.
6. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;62:311-316.
7. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol.* 1990;76:737-741.
8. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to obstetric intensive care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. *Med Intensiva.* 2011;35(8):478-483.
9. Mihu D, Costin N, Mihu CM, Seicean A, Ciortea R: HELLP syndrome -a multisystemic disorder. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007;16:419-424.
10. Duarte-Mote J, Espinosa-López RF, Romero-Figueroa S, Lee Eng-Castro VE, Verduzco-Pineda J, Calvo-Colindres J, et.al. Microangiopatía en la preeclampsia: utilidad del frotis de sangre periférica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(5): 511-516.
11. Briones-Garduño JC, Herrera-Villalobos JE. Presencia del equinocito en el síndrome de preeclampsia-eclampsia ¿Manifestación subclínica del síndrome? *Cir Cir.* 2003;71(6):455-459.
12. Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Gómez Bravo-Topete E, Ávila-Esquível F, Ochoa Ruiz-Esparza C, Briones-Vega CG, et al. Medición de fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2000;68(5):194-197.
13. Gómez Bravo-Topete E, Briones-Garduño JC, Díaz de León-Ponce M, Ávila-Esquível F, Briones-Vega CG. Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2000;68(4):159-163.
14. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16(1):65-73.
15. Von Dadelszen P, Menzies J, Payne B, Magee L. Predicting adverse outcomes in women with severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33:152-157.
16. Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med.* 2006;8(3):1-20.
17. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia. Current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1359-1375.
18. Gómez Bravo-Topete E, Morales-Esquível JG, Briones-Vega CG. Dímero D en preeclampsia-eclampsia. *Cir Cir.* 2002;70(2):98-101.
19. Verduzco RL, González PE, Manfrini MF, López AB. Dímero D en diferentes etapas de la toxemia del embarazo. Estudio piloto. *Ginecol Obstet Mex.* 1998; 66(2):77-80.
20. Jaiswar SP, Gupta A, Sachan R, Natu SN, Shaili M. Lactic dehydrogenase: a biochemical marker for preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2011;61(6):645-648.



AVISO A LOS LECTORES FEDERADOS

La aplicación de la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO puede descargarse de manera gratuita en las tiendas Play Store como Ginecol Obstet Mex y App Store como FEMECOG.

Esta es otra opción de fácil acceso al acervo histórico y al presente de la revista.