

Comparación entre el tratamiento con dexametasona y el de metilprednisolona en pacientes con síndrome de HELLP

Evelin Martínez Hernández,* Ángel González Vargas,* Jesús Carlos Briones Garduño**

RESUMEN

Objetivos: Comparar la eficacia del tratamiento en el puerperio del síndrome HELLP con dexametasona y metilprednisolona en pacientes que ingresaron entre el año 2004 y el 2008 a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital de Ginecología y Obstetricia (HGO) del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM). **Metodología:** Se realizó un estudio de serie de casos, transversal, retrospectivo y comparativo, de los expedientes de pacientes con síndrome HELLP (clasificación Tennessee). Se clasificó a la población en dos grupos: uno recibió tratamiento con 10 mg de dexametasona cada 12 horas durante tres días y el otro 1 g de metilprednisolona cada 24 horas por tres días. Para el análisis de resultados se utilizó estadística descriptiva y t de Student. **Resultados:** Se estudiaron 79 mujeres, de las cuales 54 (68%) correspondieron al grupo que recibió dexametasona y 25 (32%) al de metilprednisolona. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presión arterial media (dexametasona 101.56 mm Hg versus metilprednisolona 95 mm Hg, con p 0.03). No existieron diferencias estadísticamente significativas en las cifras del recuento plaquetario, transaminasas, deshidrogenasa láctica, bilirrubina total, ni en días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva o número de antihipertensivos al egreso de las pacientes del servicio. **Conclusión:** Se sugiere realizar estudios doble ciego aleatorizados para justificar el uso de esteroides durante el puerperio en pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP.

ABSTRACT

Objectives: Identify the effectiveness of treatment in the postpartum HELLP syndrome with dexamethasone and methylprednisolone in patients admitted to the Intensive Care Unit of the Hospital of Gynecology and Obstetrics of Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM) 2004 - 2008. **Methodology:** A study of series retrospective and cross-case comparison of records of patients with HELLP syndrome (Classification Tennessee). The population was classified into two groups: one received treatment with 10 mg of dexamethasone every 12 hours over three days and the other received 1 g of methylprednisolone every 24 hours for three days. For the analysis of results using descriptive statistics and Student t. **Results:** We studied 79 patients, of whom 54 (68%) were the group that received dexamethasone and 25 (32%) methylprednisolone. We performed a comparative statistical analysis found a statistically significant difference in mean arterial pressure (dexamethasone 101.56 mm Hg versus methylprednisolone 95 mm Hg, p 0.03). There were no statistically significant differences in the numbers of platelet count, transaminases, lactic dehydrogenase, total bilirubin, as well as days of stay in the intensive therapy unit and number of antihypertensive drugs at discharge of patients from service. **Conclusion:** There was no statistical difference significant in most of the studied parameters except for mean arterial pressure, it is suggested to perform further randomized double-blind studies to justify the use of steroids in the puerperium in patients with HELLP syndrome.

Palabras clave: Síndrome HELLP, preeclampsia severa, corticosteroides, puerperio, dexametasona, metilprednisolona.

Key words: HELLP syndrome, severe preeclampsia, corticosteroids, puerperium, dexamethasone, methylprednisolone.

* Terapia Crítica en Ginecoobstetricia. Hospital de Ginecología y Obstetricia. IMIEM.

** Hospital Materno Perinatal «Mónica Pretelini». ISEM.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas (HELLP) es un tipo de preeclampsia severa de etiología desconocida y una causa importante de morbilidad y mortalidad materna.¹⁻³ Se presenta en aproximadamente 20% de las mujeres con preeclampsia severa. El 80% de los casos ocurre en embarazos antes de término y en 10% de éstos antes de las 27 semanas de gestación.^{1,3} El parto prematuro por esta causa contribuye a un índice alto de morbilidad y mortalidad perinatal, aunque también en aproximadamente un tercio de los casos es diagnosticado en el puerperio inmediato.^{1,3} Por lo tanto, se trata de una urgencia obstétrica que requiere un manejo y vigilancia por personal experto y con conocimiento amplio del mismo.⁴ La mortalidad materna (1 a 3.5%) y la morbilidad se incrementan a consecuencia de las complicaciones hipertensivas y por la tendencia a hemorragia que resulta de la disminución plaquetaria y la disfunción endotelial.

Tomando en cuenta la fisiopatología de esta forma de preeclampsia severa, se ha establecido que la disfunción endotelial materna es resultado de una respuesta inflamatoria sistémica que se considera como el proceso clave en la preeclampsia, y es por esta razón que se recomienda el uso de corticosteroides, que son agentes antiinflamatorios e inmunosupresores, para su manejo.⁵⁻⁸ Fue en 1976 que los investigadores relacionaron la administración de corticosteroides para inducción de la maduración pulmonar fetal con mejoría de las anormalidades de los parámetros de laboratorio en el síndrome HELLP; esta asociación no fue completamente apreciada o estudiada sistemáticamente hasta 1991, año en que se realizaron varios estudios prospectivos aleatorizados en el Centro Médico Universitario de Mississippi. Estos estudios revelaron que la dexametasona es efectiva para disminuir y estabilizar la enfermedad anteparto y acelerar la recuperación del puerperio, mejorando la función renal, disminuyendo la presión arterial y mejorando las alteraciones en los parámetros de laboratorio.^{6,8} Otros investigadores han confirmado que altas dosis de corticosteroides en el postparto aceleran la recuperación de las puerperas con síndrome HELLP.⁸

En el síndrome HELLP, los corticosteroides pueden actuar por medio de uno o más mecanismos al alterar la actividad endotelial, al interactuar con las células circulantes, incluyendo los eritrocitos y plaquetas, al impactar la traslación y transcripción, interrumpir el daño a los hepatocitos por la placenta a través de CD95-L y/o para romper la señalización para la producción de citocinas de la inflamación por el sistema inmune endógeno.^{5,7-9}

El glucocorticoide dexametasona ha sido el corticosteroide utilizado en la mayoría de los estudios

realizados para estabilización del síndrome HELLP. Esto se debe a que la dexametasona y la betametasona son utilizadas en el esquema para inducción de la maduración pulmonar fetal, no cuentan con actividad mineralocorticoide y, por lo tanto, no promueven la retención de sodio, que podría exacerbar la hipertensión o el edema.^{8,10-12} Comparado con la hidrocortisona (la preparación farmacéutica del cortisol), la metilprednisolona tiene cinco veces más potente actividad antiinflamatoria, mientras que la dexametasona y la betametasona son de 25 a 30 veces más potentes.⁷ En nuestra unidad utilizamos el esquema propuesto por Sibai que recomienda el uso de dexametasona 10 mg cada 12 horas por vía intravenosa (IV) por tres días.^{3,13}

En la literatura existen pocos reportes que asocian metilprednisolona con síndrome HELLP. En estos estudios se ha utilizado dosis de 50 mg comparándolos con placebo; se ha encontrado mejoría significativa en los resultados de laboratorio, en comparación con el grupo control.⁷ Van Runnard Heimel y colaboradores utilizaron 50 mg diarios en el periodo preparto y puerperio, prolongando un embarazo hasta por 33 días. No se han encontrado estudios que utilicen 1 g diario de metilprednisolona por tres días, como se utilizó en esta unidad; estas dosis son empleadas generalmente en el tratamiento de patologías reumáticas y autoinmunitarias; tampoco existen estudios que comparen el uso de dexametasona o betametasona con metilprednisolona.^{7,12}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de serie de casos, transversal, retrospectivo, comparativo.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con síndrome HELLP que recibieron esquema de dexametasona o metilprednisolona en el puerperio y que ingresaron al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM) del año 2004 al 2008.

El síndrome de HELLP se definió, según la clasificación de Tennessee, con hemólisis demostrada por nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) $\geq 600 \text{ UI/L}$, disfunción hepática sustentada por incremento de las transaminasas (transaminasas $\geq 40 \text{ UI/L}$) y trombocitopenia con plaquetas $\geq 100,000/\mu\text{L}$ o bien con sintomatología clínica y uno de los criterios anteriores.

El diagnóstico de síndrome de HELLP se catalogó como completo y parcial o incompleto. Se consideró completo cuando la paciente tenía los siguientes criterios en su totalidad: plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$, deshidrogenasa láctica (DHL) $> 600 \text{ UI/L}$, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanino aminotransferasa (ALT) $> 70 \text{ UI/L}$, bilirrubinas totales (BT) $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$.

Cuando la paciente tenía al menos uno de estos criterios, se consideró como parcial o incompleto.

Las mujeres tenían que haber recibido dexametasona o metilprednisolona en alguno de los esquemas siguientes:

- Esquema postparto de dexametasona: aplicación intravenosa de dexametasona (10 mg cada 12 horas por cuatro dosis) en el postparto en pacientes que ingresan a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI).
- Esquema de metilprednisolona: aplicación intravenosa de metilprednisolona (1 g cada 24 horas por tres dosis) en el postparto en pacientes que ingresan a la UTI.

Se comparó la eficacia del tratamiento con dexametasona o metilprednisolona durante el puerperio, evaluando las siguientes variables: recuperación del recuento plaquetario, recuperación de las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) y de alanino aminotransferasa (ALT), recuperación de la cifra de deshidrogenasa láctica (DHL), recuperación de las cifras de bilirrubinas (BT, BD, BI) y normalización de la presión arterial media.

También se evaluó el número de antihipertensivos usados por cada paciente al egreso de la UTI, los días de estancia por paciente en la UTI, los reingresos a la UTI y las complicaciones relacionadas con el síndrome HELLP.

No se incluyeron los expedientes de las mujeres que habían recibido transfusión de concentrados plaquetarios, heparina u otro fármaco causante de trombocitopenia. Tampoco se incluyeron las pacientes que recibieron esquema de esteroide incompleto, en quienes se utilizaron esquemas de otros esteroides ni aquellas que recibieron ambos esquemas de esteroides (dexametasona y metilprednisolona).

Los expedientes de las pacientes fueron clasificados según el esquema de esteroides que recibieron, ya fuera dexametasona o metilprednisolona.

Todos los valores fueron analizados con el programa SPSS versión 12 en español. Para cada una de las variables se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión y la comparación estadística del tratamiento fue realizada con la prueba t de Student para

muestras independientes; se determinó p estadísticamente significativa con un valor igual o menor a 0.05.

RESULTADOS

Se revisaron 79 expedientes de mujeres hospitalizadas entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2008. Cincuenta y cuatro pacientes (68%) recibieron tratamiento con dexametasona y 25 (32%) con metilprednisolona. Las características demográficas de todas las pacientes se incluyen en el cuadro I.

La edad mínima de las pacientes fue 15 años y la máxima de 43 (promedio \pm desviación estándar: 25.70 ± 6.17). En cuanto a la paridad al ingreso, el mínimo fue uno y el máximo 13. Las semanas de gestación al ingreso oscilaron entre 24 y 41 (promedio 35.10 ± 3.70).

Se captaron los valores de laboratorio al ingreso y egreso de los expedientes de las pacientes, los valores utilizados fueron: recuento plaquetario, transaminasas (AST y ALT), bilirrubinas totales (BT), deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinina sérica. En el cuadro II se muestran los valores de laboratorio al ingreso y egreso de la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) en pacientes que recibieron dexametasona y metilprednisolona. Se observa que no hubo diferencia significativa entre los parámetros de laboratorio a considerar en ambos grupos, ni al momento del ingreso ni al egreso.

Otros parámetros utilizados al medir la eficacia entre los esquemas de la dexametasona y metilprednisolona fueron: presión arterial media, días de estancia en la UTI y número de antihipertensivos; los resultados obtenidos al ingreso y egreso se muestran en el cuadro III. Se observó que hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a disminución de la presión arterial media en pacientes que recibieron metilprednisolona en relación con los que recibieron esquema con dexametasona. En cuanto a los días de estancia en la UTI y el número de antihipertensivos al egreso no se observó diferencia estadísticamente significativa (Cuadro III).

Durante el puerperio, no se presentaron reingresos en las pacientes incluidas en el estudio. Las complicaciones que se detectaron fueron: hemorragia cerebral intraparenquimatosa en una paciente que recibió tratamiento con dexametasona y coagulación intravascular diseminada en una mujer que recibió trata-

Cuadro I. Características demográficas.

Variable	Pacientes N	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad	79	25.70 ± 6.17	15	43
Días de estancia	79	3.91 ± 1.83	1	9
Núm. embarazos	79	2.36 ± 1.91	1	13
Semanas de gestación al ingreso	79	35.10 ± 3.70	24	41

Cuadro II. Valores de laboratorio al ingreso y al egreso de UTI de las pacientes que recibieron dexametasona y metilprednisolona.

	Dexametasona			Metilprednisolona			p
	n	Ingreso media	Egreso media	n	Ingreso media	Egreso media	
Plaquetas	54	97.65	114.93	25	68.50	121.91	.556
AST	54	194.70	54.41	25	246.60	60.25	.966
ALT	54	140.14	72.69	25	147.82	73.56	.088
BT	54	1.271	0.64	25	1.970	0.957	.867
DHL	54	497.08	263.90	25	499.19	267.68	.963
Creatinina	54	1.159	.90	25	1.370	0.90	.565

Cuadro III. Resultados de la presión arterial media (TAM), días de estancia UTI, y número de antihipertensivos al ingreso y al egreso de la UTI.

	Dexametasona			Metilprednisolona			p
	n	Ingreso media	Egreso media	n	Ingreso media	Egreso media	
Presión arterial media (TAM)	54	116.98	101.56	25	107.65	95	.097
Días de estancia UTI	54	3.92	3.92	25	4.04	4.04	.814
Antihipertensivos al ingreso	54	2.02	2.02	25	1.74	1.74	.537

miento con metilprednisolona. En ninguno de los casos las complicaciones se asociaron con la administración del esteroide.

DISCUSIÓN

En cuanto a las características demográficas de las pacientes con síndrome HELLP los resultados obtenidos concuerdan con los reportados en la literatura. O'Hara Padden,¹⁴ en una revisión, concluye que este padecimiento se presenta en pacientes multíparas, de raza blanca, sin antecedentes de enfermedad crónica previa y con edad materna mayor de 25 años. En este estudio se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de laboratorio entre las pacientes que recibieron esquema con dexametasona y aquellas que recibieron metilprednisolona. En estudio realizado por Magann y colaboradores,^{4,15} en donde comparan el efecto de dexametasona a las dosis utilizadas contra placebo en el puerperio de pacientes con síndrome HELLP, se observó mejoría significativa en parámetros de laboratorio (recuento plaquetario, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas y transaminasas) en relación con el grupo placebo. Otro estudio realizado por Martín y asociados⁸ demostró la eficacia de dexametasona en varias dosis comparadas con grupo placebo, por lo que concluyeron que las pacientes tratadas con dexametasona experimentaron menor cantidad de días de estancia en el servicio, rápida recuperación, menor morbilidad, y disminución en la necesidad de terapias intervencionistas en comparación con aquellas que no recibieron dexametasona. Por otra parte, en un

estudio doble placebo aleatorizado realizado por Fonseca y colaboradores,¹⁶ se concluyó que no existe diferencia estadísticamente significativa en la recuperación de los parámetros de laboratorio, tiempo de recuperación, días de estancia en el servicio y morbilidad en relación con el grupo placebo, por lo que no apoya el uso de dexametasona en el embarazo y en el puerperio de las pacientes con síndrome HELLP. Katz y su grupo,¹⁰ en otro estudio clínico doble ciego placebo aleatorizado, tampoco observaron mejoría en los parámetros de laboratorio ni en la morbilidad en el puerperio de pacientes que recibieron esquema de dexametasona con síndrome HELLP. Moodley,¹ en una revisión del uso de corticosteroides para el tratamiento del síndrome HELLP en donde se revisaron estudios que compararon el efecto de dexametasona con placebo y dexametasona contra betametasona, concluyó que la evidencia encontrada es insuficiente para disminuir la morbilidad materna y perinatal. Estos resultados apoyan los de nuestro estudio en cuanto al uso de dexametasona. No sabemos de estudios serios que hayan descrito el efecto terapéutico de metilprednisolona en el puerperio en pacientes con síndrome HELLP a las dosis utilizadas en esta unidad; suponemos que la falta de bibliografía se debe a que el esteroide más utilizado durante el embarazo es la dexametasona, debido a que se utiliza en la inducción de madurez pulmonar en el embarazo pretérmino; esto limita el uso de la metilprednisolona, la cual no atraviesa barrera placentaria y no se usa para este fin. En nuestro estudio, al comparar el efecto de la dexametasona contra el de metilprednisolona se observó una mejoría en todos los

resultados de laboratorio, aunque de manera no estadísticamente significativa, a excepción de la presión arterial media en la que sí se observó tal diferencia. Al hacer la comparación de los dos, tomando como referencia la prednisona, que es el esteroide más utilizado en la práctica médica, la dosis aplicada diariamente de dexametasona equivale a 133 mg de prednisona y la dosis aplicada de metilprednisolona a 1,250 mg de prednisona, lo cual implica una amplia diferencia; esto podría explicar los resultados obtenidos, tomando en cuenta que el síndrome HELLP se considera como una respuesta inflamatoria; el efecto antiinflamatorio de la metilprednisolona podría ser dosis dependiente y de esta manera tener mayor efecto en la recuperación de las pacientes.

Por último, con base en los resultados obtenidos, no podemos sugerir el uso de esteroides y, en su caso, tampoco el empleo de metilprednisolona a las dosis utilizadas debido a su efecto mineralocorticoide y las complicaciones que pudiera ocasionar. Sugerimos realizar estudio clínico doble ciego placebo aleatorizado para apoyar el uso de los mismos.

CONCLUSIONES

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la eficacia del tratamiento durante el puerperio del síndrome HELLP, comparando esquemas de dexametasona y metilprednisolona. Se sugiere realizar estudio doble ciego placebo aleatorizado de esta combinación para justificar el uso de estos esteroides en el tratamiento del síndrome HELLP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matchaba P. Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy (Review). The Cochrane Collaboration 2008; 1-30.
2. Van Runnard, H. Franx, A. Schobben AF. Et al. Corticosteroides, Pregnancy, and HELLP Syndrome: A Review. Obstetrical and gynecological Survey 2004; 60(1): 57-70
3. Sibai, B.M. Diagnosis, Controversies, and Management of the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count. American College of Obstetricians and Gynecologists 2004;103(5): 981-991.
4. Magann, E. Martin, J. Twelve Steps to Optimal Management of HELLP Syndrome. Clinical Obstetrics and Gynecology 1999; 532
5. Clennay T.L. Viera, A.J. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. British Medical Journal 2004; 329 (31): 270-272.
6. Baxter J.K. Weinstein, L. HELLP Syndrome. The State of the Art. Obstetrical and Gynecological Survey 2004;59(12):838-845.
7. Van Runnard, H. Franx, A. Schobben AF. Et al. Corticosteroides, Pregnancy, and HELLP Syndrome: A Review. Obstetrical and gynecological Survey 2004; 60(1): 57-70
8. Isler, C.M. Magann, E.F. Rinehart, B.K. Terrone, J.D. and cols. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid. International journal of gynecology and Obstetrics 2003;80: 291-297.
9. Xu, B. Makris, A. Thornton, C. Hennessy A. Glucocorticoids Inhibit Placental Cytokines from Cultured Normal and Preeclamptic Placental Explants. Placenta 2005; 26: 654-660.
10. Katz, L. Ramos, M. Figueira, J. Pinto J.L. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Obstetrical & Gynecological Survey 2008;63(7): 409-410.
11. O'Brien, JM. Dexamethasone, HELLP syndrome, and study design. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2006; 195: 3-4
12. Van Runnard, H. Huisies, A. Franx, A. A randomized placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2006;128: 187-193
13. Martin, J. Thigpen, BD. Rose, CH. And cols. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. American Journal Obstetrics & Gynecology 2003; 189 (3): 830-834
14. Maureen O'Hara Padden, LCDR, MC. Help Syndrome: Recognition and Perinatal Management. American Family Physician 1999;60(3):1-18
15. Magann, E. Martin, J. Critical care of HELLP syndrome with corticosteroids. American Journal of Perinatology 2000; 17(8): 417-422.
16. Fonseca, J.E. Mendez, F. Cataño, C. Arias, F. Dexamethasone Treatment does nor improve the outcome of women with HELLP síndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Obstetrical and gynecological Survey 2006;217-218.

Correspondencia:

Dr. Jesús Carlos Briones Garduño
E-mail: drcarlosbriones@hotmail.com