

## Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp

Bracamonte-Peniche Jimena, López-Bolio Vanesa, Mendicuti-Carrillo María, Ponce-Puerto José María, Sanabrais-López María José, Méndez-Domínguez Nina

Escuela de Medicina. Campus ciencias de la salud. Universidad Marista de Mérida

### ABSTRACT

**Clinical and physiological features of hellp syndrome.** HELLP syndrome is a multisystem complication of pregnancy that is characterized by hypertensive disorder plus the triad: microangiopathic hemolysis, elevation of liver enzymes, and decreased platelet count. It is associated with the appearance of serious perinatal complications and increased maternal mortality. It occurs in 0.5 to 0.9% of all pregnancies and in 10 to 20% of patients with pre-eclampsia/eclampsia. Obstetric complications can be overlooked in clinical practice, generating high risk situations for both the mother and the embryo, therefore, its symptoms and semiology should be taken into account given the difficulties in the differential diagnosis.

### RESUMEN

El síndrome de HELLP es una complicación multisistémica del embarazo que se distingue

por el trastorno hipertensivo más la triada: Hemólisis microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y disminución del conteo de plaquetas. Está asociado con la aparición de graves complicaciones perinatales e incremento de la mortalidad materna. Ocurre en 0,5 a 0,9% de todos los embarazos y en 10 a 20% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia. Complicaciones obstétricas como ésta pueden pasarse por alto en la práctica clínica, generando situaciones de alto riesgo tanto para la madre como para el embrión, por lo que debe tenerse en cuenta su sintomatología y semiología dadas las dificultades en el diagnóstico diferencial.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de HELLP es una complicación multisistémica del embarazo (1). La hemólisis en conjunción con una función anormal del hígado y trombocitopenia se ha conocido

### Historial del artículo

Recibido: 23 jun 2017

Aceptado: 13 abr 2018

Disponible en línea: 1 may 2018

### Palabras clave:

Síndrome de HELLP, Trastorno Hipertensivo, Hemólisis, Perinatal, Mortalidad Materna, Preeclampsia, Eclampsia

### Keywords:

HELLP syndrome, hypertensive disorder, haemolysis, decreased platelet count, perinatal, pre-eclampsia, eclampsia.

Copyright © 2018 por autores y Revista Biomédica. Está trabajo esta licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY). <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Fernando I. Puerto Manzano, Centro de investigaciones Biomédicas "Dr. Hideyo Noguchi". Universidad Autónoma de Yucatán

### \*Autor para correspondencia:

Nina Méndez-Domínguez  
correo electrónico: [nmendez@marista.edu.mx](mailto:nmendez@marista.edu.mx)  
<http://revistabiomedica.mx>

durante muchos años como una complicación del embarazo, pero no fue sino hasta 1982 que Weinstein, en base a pruebas con 29 pacientes con estos síntomas, acuñó el término HELLP (“H” por hemólisis, “EL” por enzimas hepáticas elevadas y “LP” por bajo recuento plaquetario en inglés) (2). 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 (3, 4) seguido por activación, agregación y consumo de plaquetas, lo que resulta en una isquemia distal y necrosis hepatocelular (5). El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas y fisiológicas de este síndrome, que sirvan de guía para orientar la sospecha clínica y manejo de este inusual, pero potencialmente severo padecimiento.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

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 grave (2) y 50% de los casos de eclampsia (5). Esta complicación tiene un elevado índice de mortalidad, encontrándose entre 1 a 24% en la madre y 7 a 34% en el feto (1).

En América Latina, 27.6% de las mujeres con eclampsia presenta síndrome de HELLP, con un índice de mortalidad del 14% (6).

En México, las defunciones maternas por hemorragia obstétrica durante el período 2002-2017 presentan una tendencia hacia la baja con ligeros repuntes. Esta disminución en la incidencia se observa mejor a partir del año 2011. Durante el 2015 se registraron 106 defunciones con una razón de mortalidad materna (RMM) de 4.8 defunciones por 100,000 nacidos vivos. Los datos de 2016-2017 son preliminares de la plataforma de Dirección general de Epidemiología, registrándose 96 y 108 defunciones respectivamente en los últimos dos años (7).

Respecto al síndrome de HELLP, la incidencia varía de 3.8 a 10% en mujeres con preeclampsia-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 (8).

### **ETIOLOGÍA**

El síndrome HELLP es una grave complicación de la preeclampsia severa/eclampsia, con serias repercusiones para la madre y el feto (9).

Las diferentes teorías propuestas comparten que el inicio del proceso de la enfermedad es el daño en la capa íntima endotelial, causado por mecanismos aún inciertos, pero asociado a alteraciones en la placentación, complejos inmunes y a la misma hipertensión (10). Los factores genéticos también desempeñan un papel fundamental; al parecer, ciertos genotipos maternos y fetales confieren un riesgo aumentado de presentación y desarrollo del HELLP (11).

### **FISIOPATOLOGÍA**

Al igual que en otras microangiopatías, el mayor componente de la perturbación en el síndrome de HELLP lo involucra el daño endotelial que se desarrolla en esta patología (12, 13). Su fisiopatología es desconocida y supone mecanismos difíciles de diferenciar de los de la preeclampsia (de la que se considera una complicación), ya que los resultados de las pruebas en el síndrome de HELLP no son específicos de él, y las lesiones útero placentarias también han sido descritas en enfermedades autoinmunes y genéticas de la madre.

Una de las teorías más aceptadas para la presentación de complicaciones hipertensivas en el embarazo, es la implantación insuficiente de las células del citotrofoblasto, que se infiltran en la porción decidual de las arterias espirales, pero no penetran en su segmento miometrial (14,15). Las arterias espirales, por lo tanto, no se transforman en canales vasculares de gran capacitancia, sino que se mantienen estrechas, lo que resulta en una disminución en el flujo placentario (16-18). y da como resultado una alta velocidad de perfusión en el espacio intervelloso, lo que genera estrés de cizallamiento en el trofoblasto (19, 20).

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 (21).

#### *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 (14, 25).

#### *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 (26-28).

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 mejorados de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) se deben principalmente a la lesión hepática (26).

#### *Bajo recuento plaquetario*

La disminución del recuento de plaquetas en el síndrome HELLP 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 (24).

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 (27, 28).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del síndrome de HELLP se pasan comúnmente por alto, lo que conduce a un mal diagnóstico inicial y, por ende, a un tratamiento preliminar inadecuado (29). Las pacientes con esta complicación pueden tener los mismos signos y síntomas que los que padecen preeclampsia-eclampsia. Sin embargo, también pueden encontrarse diferentes hallazgos clínicos a los que casi siempre se manifiestan en esta enfermedad (30). Dado que 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 (31).

También se ha registrado en la consulta como síntomas iniciales episodios de vómitos y náuseas en el 50% de los pacientes (32). En algunos casos, se ha documentado la aparición de cefalea y cambios visuales.

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 petequiral o equimosis. Aunque la mayoría de los pacientes presenta hipertensión, ésta puede estar ausente en algunos casos por razones desconocidas hasta ahora (33).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de HELLP se identifica normalmente en pacientes que presentan preeclampsia

severa (34), pero se basa en el reconocimiento de parámetros de laboratorio característicos; hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (21). Las pruebas de laboratorio son importantes para el diagnóstico del síndrome, y siempre deben solicitarse en casos de preeclampsia, eclampsia y en mujeres embarazadas con dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen (34).

El diagnóstico de hemólisis se establece mediante biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático (35-37), en las que se encuentra una disminución de los valores de hematocrito (normal 80-120mg/dl), hematíes fragmentados (esquistocitos), aumento en la deshidrogenasa láctica (DHL) (normal 600U/l), y la bilirrubina >1,2 mg/dL (36, 38).

La disfunción hepática lleva al incremento de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) en suero de >70 IU/L y alanina aminotransferasa (ALT) en suero de >70 IU/L (39-41).

Existen dos sistemas de clasificación para el diagnóstico del síndrome de HELLP (1,5,34,39). El sistema de Martín o Mississippi clasifica la enfermedad en tres grupos en función del número de plaquetas, sabiendo que, ante menor cantidad de éstas, la severidad del cuadro clínico y las complicaciones son mayores (en la Tabla 1 se muestra el sistema de clasificación vigente) (1, 34, 42, 43). La clasificación de Tennessee define al síndrome de HELLP como completo o verdadero si están presentes los tres criterios siguientes:

Trombocitopenia moderada a severa con plaquetas en 100000/uL o menos.

Disfunción hepática con AST mayor a 70 UI/L.

Evidencia de hemólisis con un extendido de sangre periférica anormal, además de enzimas DHL mayores de 600 UI/L.

Asimismo, en pacientes que presentan afectación de alguno, pero no de todos los parámetros, se le denomina síndrome de HELLP atípico o parcial (1,4,5,34,39,42). Estos pueden ser: Síndrome de ELLP (no presenta hemólisis), El (sólo presenta aumento de enzimas hepáticas), HEL (hemólisis asociado con aumento de enzimas hepáticas) y LP (bajo conteo plaquetario), las cuales pueden

progresar hacia una variante completa empeorando el pronóstico (5, 39-43).

**Cuadro 1.** Sistemas de clasificación del síndrome de HELLP

Clase HELLP	Clasificación de Mississippi	Clasificación de Tennessee
1	Plaquetas <50 000/ml AST o ALT ≥ 70 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	Plaquetas ≤ 100 000/ml AST o ALT ≥ 70 UI/L LDH ≥ 600 UI/L
2	Plaquetas, 50000-100 000/ml AST o ALT ≥ 70 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	
3	Plaquetas, 100 000-150 000/ml AST o ALT ≥ 40 UI/L LDH ≥ 600 UI/L	No aplica
Parcial/Incompleto	No aplica	Preeclampsia severa + uno de los siguientes hallazgos: ELLP, EL, LP.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los signos y síntomas del síndrome de HELLP pueden confundirse con otras enfermedades, éstas tienen diferente tratamiento y pronóstico, por lo que debe hacerse una cuidadosa evaluación diagnóstica para evitar un error clínico o diagnóstico tardío que puedan empeorar el pronóstico materno y perinatal (1,31). Entre las enfermedades con las que se puede confundir se incluyen: El hígado graso agudo del embarazo, púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico hemolítico, lupus sistémico, síndrome antifosfolípido y algunos procesos infecciosos del hígado y vías biliares, como la hepatitis y colangitis (1,5,27,30,40).

## COMPLICACIONES

Se han identificado múltiples y variadas complicaciones severas relacionadas con esta enfermedad y la negligencia a la hora de tratarla, entre éstas se incluyen ceguera cortical, ruptura de hígado, edema cerebral, hemorragia subaracnoidea y, el más común de todos, derrame hemorrágico (44-48). La hemorragia suele presentarse en casos en los que la presión diastólica y sistólica de la paciente

sube 30 mmHg y 15 mmHg, respectivamente, arriba de la media en las etapas tardías del embarazo; también se puede presentar proteinuria y edema durante la misma etapa (45). Se han documentado pocos casos de ceguera cortical acompañada de anomalías bilaterales parieto-occipitales y posible hemorragia subaracnoidea en los que la terminación inmediata del embarazo vía cesárea demostró una mejoría inmediata en el paciente (43). Diferentes cuadros hemorrágicos se han diagnosticado como las complicaciones más comunes y severas en la preeclampsia no tratada, por lo que el dolor epigástrico en la consulta e historial de shock durante el tercer trimestre de gestación debería considerarse como una potencial hemorragia y ruptura hepática, para la cual se ha utilizado en diversos casos la embolización arterial selectiva como tratamiento inmediato con altos índices de supervivencia materna y perinatal (49, 50).

## TRATAMIENTO

El parto es la única terapia definitiva, (51, 52), aunque, en casos clínicamente leves, el enfoque recomendado es esperar y vigilar hasta después de la semana 34 para permitir la maduración completa del desarrollo fetal (53-55). En casos severos, el parto debe completarse inmediatamente o entre las 24-48 horas como máximo, acelerando la maduración del pulmón fetal con la administración de corticosteroides (56).

Es necesario el uso de antihipertensivos, como hidralazina para el control inmediato y, nifedipina o labetalol para estabilizar la presión arterial a corto y a largo plazo (26, 57).

Se administra a la madre sulfato de magnesio, que causa dilatación microvascular central y periférica, al tiempo que reduce la resistencia vascular sistémica. También protege la barrera hematoencefálica al reducir el edema cerebral y evitar crisis convulsivas (58).

La administración de corticosteroides incrementa o estabiliza las plaquetas (3) a través de modificación de la adhesión plaquetaria, activación plaquetaria o a nivel del bazo (no secuestro) (59).

La plasmaféresis, procedimiento extracorpóreo realizado con el objetivo de remover elementos específicos del plasma, se usa en pacientes que muestran un aumento progresivo de bilirrubinemia, creatinina sérica, trombocitopenia grave y para pacientes en los que el síndrome HELLP persiste durante más de 72 horas después del parto. (26, 60).

## PRONÓSTICO

El pronóstico de los embarazos complicados por el síndrome HELLP depende del diagnóstico precoz y del enfoque terapéutico temprano (61).

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 (62).

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 (63-65).

Algunos pacientes con el síndrome HELLP, especialmente aquellos con DIC (coagulación intravascular diseminada), pueden mostrar una resolución retrasada o incluso un deterioro en el período posparto (64).

Además, se ha identificado una incidencia de hasta 33% de hipertensión posterior al síndrome de HELLP (49).

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. (38, 66-68).

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.

## PREVENCIÓN

La prevención se define como las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida. Las actividades preventivas se pueden clasificar en tres niveles:

La prevención primaria consiste en medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad mediante el control de los factores causales y predisponentes o condicionantes (69). En el síndrome de HELLP este nivel de prevención consiste en promover y mejorar el acceso al control prenatal y su calidad, siendo, además, una medida costo-efectiva (57).

La prevención secundaria está destinada al diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente (sin manifestaciones clínicas) (69), donde recae la importancia de que los médicos consideren la posibilidad de aparición del síndrome para identificarlo antes de que las complicaciones se vuelvan fatales, tanto para la madre como para el feto, por lo que, de existir sospecha de la presencia del síndrome, deben realizarse pruebas para descartar o confirmar el diagnóstico.

El último nivel, la prevención terciaria, se refiere a acciones relativas a la recuperación *ad integrum* de la enfermedad clínicamente manifiesta, mediante un correcto diagnóstico y tratamiento y rehabilitación física, psicológica y social en caso de invalidez o secuelas, buscando reducir éstas de esta manera. En este nivel son fundamentales el control y seguimiento del paciente (70).

## CONCLUSIÓN

Mediante este estudio se concluye que el síndrome de HELLP, una enfermedad poco común, es una derivación y consecuencia inminente de los trastornos hipertensivos del embarazo. Tomando en cuenta que dichos trastornos tienen alta incidencia en la consulta obstétrica, para seguridad de la madre e hijo es imperativo tomar más seriamente a consideración los síntomas del síndrome de HELLP en todo seguimiento clínico a mujeres embarazadas con este tipo de trastornos.

## REFERENCIAS

1. Gutiérrez Aguirre CH, Alatorre-Ricardo J, Cantú Rodríguez O, Gómez Almaguer D. Síndrome de Hellp, diagnóstico y tratamiento. Rev Hematol Mex. 2012 Sep. 13(4):195-200. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2012/re124h.pdf>
2. Weinstein L. It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. American Am J Obstet Gynaecol. 2005 Sep. 193(3):860-3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.058>.
3. Miranda M, Vallejo-Vaz A, Cerrillo L, Marengo M, Villar J, Stiefel P. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Clinical characteristics and maternal-fetal outcome in 172 patients. Pregnancy Hypertens. 2011 Abr. 1(2):164-9. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.01.004>
4. Parra-Ramírez P, Beckles-Maxwell M. Diagnóstico y manejo oportuno del síndrome de HELLP. Acta Médica Costarricense. 2005 Ene. 47(1):07-14. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022005000100002](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000100002)
5. Rivas-Perdomo EE, Mendivil-Ciódaro CO. Síndrome de Hellp: Revisión. Salud Uninorte. 2011 Jul-dic. 27(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/817/81722541010/>
6. Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. Intl J Gynecol Obst. 2015 Jun. 129(3):219-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.11.024>
7. Dirección General de Epidemiología. Hemorragia Obstétrica. México: Secretaría de Salud; 2017 Dic. 34(50). Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico>
8. Salazar C, Negreros A, Díaz I, Garrido E. Morbimortalidad materna del síndrome de HELLP en Yucatán. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. 2005 Mar. 2(19):45-49. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2005/ti052a.pdf>
9. Díaz MI, de Castro Parga G, Eiras MF, Barreiro GF, Cardamas PD, Naveira EC, et al. Tratamiento quirúrgico conservador del síndrome de HELLP (ELLP) asociado a hematoma hepático subcapsular. Clin Invest Ginecol Obstet. 2013 Jul-Ago. 40(4):189-92. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2012.10.002>
10. López Gómez JR, Rivs M, Colmenares B, Alvarado S, Silva D, Capretta D. Síndrome HELLP en la Maternidad del Hospital "Dr. Adolfo Prince Lara". Rev Obstet Ginecol Venez. 2001 Sep. 61(2):77-81. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0048-77322001000200002&script=sci\\_arttext&tlnq=pt](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0048-77322001000200002&script=sci_arttext&tlnq=pt)

11. De la Rubia J, Pérez F, Navarro A. Síndrome HELLP. *Medicina clínica*. 2001 Mar. 117(2):64-8. [https://doi.org/10.1016/S0025-7753\(01\)72014-3](https://doi.org/10.1016/S0025-7753(01)72014-3)
12. Castillo González DC. Síndrome HELLP: Actualización. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2007 Abr. 23(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892007000100003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892007000100003)
13. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC pregnancy childbirth*. 2009 Feb. 9(1):8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>
14. Bu S, Wang Y, Sun S, Zheng Y, Jin Z, Zhi J. Role and mechanism of AT1-AA in the pathogenesis of HELLP syndrome. *Sci Rep*. 2018 Ene. 8(1):279. doi:10.1038/s41598-017-18553-x
15. Cuffe JS, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta*. 2017 Ago. 54:104-10. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.119>
16. Pan Q, Niu H, Cheng L, Li X, Zhang Q, Ning Y. Invasion of trophoblast cell lines is inhibited by miR-93 via MMP-2. *Placenta*. 2017 May. 53:48-53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.008>
17. Giachini FR, Galaviz-Hernandez C, Damiano AE, Viana M, Cadavid A, Asturizaga P, et al. Vascular Dysfunction in Mother and Offspring During Preeclampsia: Contributions from Latin-American Countries. *Curr Hypertens Rep*. 2017 Oct. 19(10):83. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0781-7>
18. Ramadan MK, Badr DA, Hubeish M, Itani S, Hijazi H, Mogharbil A. HELLP Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura or Both: Appraising the Complex Association and Proposing a Stepwise Practical Plan for Differential Diagnosis. *J Hematol*. 2018 Ene. 7(1):32-7. doi: <https://doi.org/10.14740/jh347w>
19. Burton G, Woods A, Jauniaux E. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun. 30(6):473-82. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.009>
20. Yilmaz Z, Voyvoda N, Sirinocak P, Terzi H. Association of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome with posterior reversible encephalopathy and intracranial hypotension. *Neurol India*. 2018 Ene-Feb. 66(1). <https://doi.org/10.4103/0028-3886.222856>
21. Doshi S, Zucker SD. Liver emergencies during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003 Dic. 32(4):1213-27. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(03\)00096-7](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(03)00096-7)
22. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J of obst gynecol*. 1992 Dic. 167(6):1538-43. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91735-S](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91735-S)
23. Sibai BM, Ramadan MK, Chri RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *American J Obstet Gynecol*. 1995 Ene. 172(1):125-9. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90099-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90099-3)
24. Knapen MF, Altena AM, Peters WH, Merkus HM, Jansen JB, Steegers EA. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *BJOG*. 1998 Nov. 105(11):1208-10. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb09977.x>
25. Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol*. 2013 May. 33(4):331-7. <https://doi.org/10.3109/01443615.2013.775231>
26. Baxter JK, Weinstein L. HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet gynecol surv*. 2004 Dic. 59(12):838-45. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000146948.19308.c5>
27. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 Jun. 86(6):648-51. <https://doi.org/10.1080/00016340601185384>
28. Yadav DK, Shah AK. HELLP Syndrome: A brief Review. *JBPR*. 2017 Mar-Abr. 6(2). Disponible en: <http://jbpr.in/index.php/jbpr/article/view/67/59>
29. Gracia VD. Síndrome HELLP. *Ginecol Obstet Mex*. 2015 Ene. 83(1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom151g.pdf>
30. Rezai S, Faye J, Hughes A, Cheung M-L, Cohen JR, Kaia JA, et al. Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets, Severe Fetal Growth Restriction, Postpartum Subarachnoid Hemorrhage, and Craniotomy: A Rare Case Report and Systematic Review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017 Abr. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8481290>
31. Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and management of HELLP syndrome complicated by liver hematoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017 Mar. 60(1):190-7. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000253>
32. Chowdhury MAK, Huq NL, Khanom A, Islam R, Khan ANS, Karim F, et al. Quality of Care for the Maternal Complications at Selected Primary and Secondary Health Facilities of Bangladesh: Lessons Learned from a Formative Research. *Int J Med Health Sci*. 2018 May. 5(6). Disponible en: <https://waset.org/abstracts/medical-and-health-sciences/80997>
33. Cararach Ramoneda V, Botet Mussons F. Preeclampsia. Eclampsia y síndrome HELLP Institut Clinic de Ginecologia Obstetricia y Neonatologia Hospital Clinic

- de Barcelona. 2008:139-40. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16\\_1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_1.pdf)
34. Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol*. 2013 Feb. 166(2):117-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.09.026>
  35. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb.162(2):311-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90376-I](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90376-I)
  36. Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Oct. 195(4):914-34. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.08.044>
  37. Gedik E, Yücel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to Intensive Care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2017 Feb. 36(1):21-9. <https://doi.org/10.1080/10641955.2016.1218505>
  38. Zatelli M, Comai A. Spontaneous rupture of the liver in a patient admitted for subarachnoid hemorrhage. *Int J Surg Case Rep*. 2015. 6:15-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.10.016>
  39. Llovera I, Roit Z, Johnson A, Sherman L. Cortical blindness, a rare complication of pre-eclampsia. *J Emerg Med*. 2005 Jun. 29(3):295-7. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.03.008>
  40. Block HS. Neurological complications of pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jul. 16(7):67. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0665-2>
  41. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstetrics Gynecol*. 1999 Jun. 180(6):1373-84. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70022-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70022-0)
  42. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008 Mar. 47(3):1067-76.
  43. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb. 375(9714):594-605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61495-1)
  44. Aranas RM, Prabhakaran S, Lee VH. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009 Feb. 10(3):306-12. <https://doi.org/10.1007/s12028-009-9200-5>
  45. Shah A. Non-aneurysmal primary subarachnoid hemorrhage in pregnancy-induced hypertension and eclampsia. *Neurology*. 2003 Mar. 61(1):117-20. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000069609.36517.A3>
  46. Robinson JL, Hall CJ, Sedzimir CB. Subarachnoid hemorrhage in pregnancy. *Journal of neurosurgery*. 1972 Ene. 36(1):27-33. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1972.36.1.0027>
  47. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004 Dic. 31(4):807-33. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.1972.36.1.0027>
  48. Katz L, de Amorim MMR, Figueiroa JN, e Silva JLP. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar. 198(3):283. e1-e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.797>
  49. Erkurt MA, Berber I, Berktaş HB, Kuku I, Kaya E, Koroglu M, et al. A life-saving therapy in Class I HELLP syndrome: Therapeutic plasma exchange. *Transfus Sci*. 2015 Abr. 52(2):194-8. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2014.12.026>
  50. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parretti E, Mignosa M, Piccioli A, et al. Time course of recovery and complications of HELLP syndrome with two different treatments: heparin or dexamethasone. *Thromb Res*. 2001 Abr. 102(2):99-105. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(01\)00234-1](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(01)00234-1)
  51. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynaecol*. 2014 Mar. 123(3):618-27. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000140>
  52. ElFarra J, Bean C, Martin JN. Management of hypertensive crisis for the obstetrician/gynecologist. *Obstet Gynaecol Clin*. 2016 Dic. 43(4):623-37. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2016.07.005>
  53. Barnhart L. HELLP Syndrome and the Effects on the Neonate. *Neonatal Network*. 2015 Sep. 34(5):269-73. <https://pdfs.semanticscholar.org/Ofa1/6ffc596e86d0153d691327ed21961399a33d.pdf>
  54. Almuna V, Valdés F, Ramírez F, Barrera C, Bakal I, Montoya C. Eficacia de la dexametasona en síndrome HELLP. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2003. 68(6):508-12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000600010>
  55. Restrepo CA, Márquez E, Sanz MF. Plasmaféresis terapéutica, tipos, técnica e indicaciones en medicina interna. *Acta Med Colomb*. 2009 Ene-Mar. 34(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1631/163113823005/>
  56. Rahman T, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Qjm*. 2002 Jun. 95(6):343-57. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.6.343>
  57. Magann EF, Martin Jr JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet*



- Gynecol. 1999 Sep. 42(3):532. <http://dx.doi.org/10.1097/00003081-199909000-00009>
58. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Oct. (4):385. e1-e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.033>
  59. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005 Jun. 48(2):460-77. doi: [10.1097/01.grf.0000160309.73197.35](https://doi.org/10.1097/01.grf.0000160309.73197.35)
  60. Sep S, Verbeek J, Koek G, Smits L, Spaanderman M, Peeters L. Clinical differences between early-onset HELLP syndrome and early-onset preeclampsia during pregnancy and at least 6 months postpartum. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2010 Mar. 202(3):271. e1-e5.
  61. Ellison J, Greer IA, Sattar N. HELLP syndrome: mechanisms and management. *Hosp Med.* 1999 Apr. 60(4):243-9. <https://doi.org/10.12968/hosp.1999.60.4.1089>
  62. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999 Jun. 42(2):381-9. PMID: 10370856
  63. Hupuczai P, Rigó B, Sziller I, Szabó G, Szigeti Z, Papp Z. Follow-up analysis of pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2006 Nov. 21(6):519-22. <https://doi.org/10.1159/000095665>
  64. Mallick IH, Syed SA, Kar AK. Liver rupture following delivery: HELLP needed. *Emerg Med J.* 2007 May. 24(5):372. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2006.044735>
  65. Pliego AP, Zavala JS, Rodríguez RB, Martínez JHF, Porras AJ. Spontaneous hepatic rupture of pregnancy. A report of four cases and medical literature review. *Ginecol Obstet Mex.* 2006 Apr. 74(4):224-31. PMID: 16886770
  66. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Intern.* 2011 Mar. 33(1):7-11. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2011000100003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-423X2011000100003&script=sci_arttext)
  67. Seren G, Morel J, Jospe R, Mahul P, Dumont A, Cuileron M, et al., editors. HELLP syndrome and ruptured subcapsular hepatic haematoma. Case report and therapeutic options. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006 Oct. 25(10): 1067-1069. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.07.077>
  68. Díaz-Martínez LA, Serrano-Díaz NC. Oportunidades de investigación en preeclampsia, desde la perspectiva de prevención primaria. Un artículo de reflexión. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2008 Ago. 59(3). Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/1952/195214332005/>
  69. Rath, Werner, Andree Faridi and Joachim W. Dudenhausen. 2005. HELLP Syndrome. *J Perinat Med.* 28(4): 249-260. <https://doi.org/10.1515/JPM.2000.033>