

OBSTETRICIA

SÍNDROME DE HELLP

Daniel Núñez Rimola*

SUMMARY

HELLP syndrome represents a variety of severe preeclampsia constituted by hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia that presents during the prepartum period or during the immediate puerperium as either a progressive or a sudden disease. As in preeclampsia its pathogenesis still remains unknown; however it is well known the need for aggressive management in a specialized delivery unit to avoid maternal and perinatal complications. Despite representing a true obstetric emergency there's still unknown matters regarding HELLP's syndrome diagnostic

criteria and on corticosteroid use benefit as a therapeutic tool.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de HELLP corresponde en su forma clásica a la presencia de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y un conteo plaquetario disminuido descrito por primera vez por Weinstein en 1982 en su reporte de 29 pacientes consideradas portadoras de una variable de preeclampsia/eclampsia severa. En este la proteinuria y la hipertensión solo se presentan en alrededor de 85% de las pacientes por lo que se puede inferir no hay una relación directa entre estas y la

vasculopatía responsable de los cambios típicos del síndrome de HELLP. (2-5-6-8-11) Este se presenta en aproximadamente 0,2 a 0,6% de todos los embarazos comprometiendo alrededor del 10% de los embarazos con preeclampsia severa y un 50% de los casos de eclampsia; a pesar de su baja incidencia el síndrome de HELLP debe de ser un diagnóstico a tomar en cuenta, debido a su alto índice de morbilidad-mortalidad materna y peri natal. (5-6-8-11)

FISIOPATOLOGÍA

La preeclampsia es conocida como una enfermedad de teorías en relación a su patogenia, como

*Médico General.

variante de esta la etiología del síndrome de HELLP aún permanece desconocida sin embargo se sabe de la asociación con una invasión trofoblástica incompleta o un mal desarrollo del trofoblasto dentro de los pequeños vasos de la circulación materna durante el embarazo temprano, dando pie al desarrollo de isquemia y estrés oxidativa con la consecuente liberación de factores inmunológicos que llevan de manera sistemática al daño endotelial a través de activación y agregación plaquetaria aumentando el consumo de plaquetas. (2-8) Es así como la activación plaquetaria resulta en un aumento de la liberación de vasoconstrictores como el tromboxano A₂ y serotonina mientras que la agregación plaquetaria lleva a daño endotelial dando como resultado una disminución en la síntesis y liberación de prostaciclina un vasodilatador, de esta manera se altera la relación prostaciclina-tromboxano llevando a una pérdida de la relajación vascular normal del embarazo. (2-8) Varios hallazgos recientes han servido para catalogar al síndrome de HELLP como una enfermedad inflamatoria originada en la placenta y enfocada al hígado así como también como un trastorno inmunológico semejante al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en este contexto se sabe

que en pacientes con síndrome de HELLP la apoptosis de hepatocitos y la actividad citotóxica es mediada por ligandos CD95 producidos en la placenta como un factor humoral así como también por otras proteínas placentarias. Es importante mencionar que la apoptosis de hepatocitos mediada por CD95 es un mecanismo patogénico común para la mayoría de enfermedades hepáticas y no es un proceso exclusivo del síndrome de HELLP. (8)

CLASIFICACIÓN

Se han creado múltiples sistemas de clasificación para el síndrome de HELLP con el fin de identificar a aquellos pacientes con un mayor

aceptación son los creados en las universidades de Tennessee y Mississippi durante la década de los 80. (8) El sistema de Tennessee define al síndrome de HELLP completo o verdadero como aquel que cumple con los siguiente criterios: un conteo plaquetario inferior a 100000/ μ L; disfunción hepática evidenciada por un valor de AST ≥ 70 IU/L y la presencia de un frotis de sangre periférica indicativo de hemólisis además de un valor de DHL sérica ≥ 600 IU/L o bilirrubina indirecta de 1,2 mg/dL o mayor. Así mismo a aquellos pacientes que presentan afectación de alguno pero no todos los parámetros se les denomina síndrome de HELLP atípico o parcial dentro de este

| Clase de HELLP | Clasificación de Mississippi | Clasificación de Tennessee |
|----------------------------|---|---|
| 1 | Conteo plaquetario $\leq 50000/\mu\text{L}$ AST o ALT ≥ 70 IU/L DHL ≥ 600 IU/L | Conteo plaquetario $\leq 100000/\mu\text{L}$ AST ≥ 70 IU/L DHL ≥ 600 IU/L |
| 2 | Conteo plaquetario $\geq 50000/\mu\text{L}$ pero $\leq 100000/\mu\text{L}$ AST o ALT ≥ 70 IU/L DHL ≥ 600 IU/L | No clasificado |
| 3 | Conteo plaquetario $\geq 100000/\mu\text{L}$ pero $\leq 150000/\mu\text{L}$ AST o ALT ≥ 40 IU/L DHL ≥ 600 IU/L | No clasificado |
| HELLP parcial o incompleto | No clasificado | Preclampsia severa \dagger alguna de las siguientes ELLP, EL, LP |

Tomado de: Martin N. James, Rose H. Carl, Briery M. Christian, Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child, American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 195, 914-34

riesgo de morbi-mortalidad materna y peri natal, actualmente los dos sistemas con mayor

espectro se halla: síndrome de ELLP (no presenta hemólisis), EL (solamente presenta aumentó

de enzimas hepáticas), HEL (hemólisis asociado a aumento de enzimas hepáticas) y LP (bajo conteo plaquetario), las cuales pueden progresar hacia una variante completa empeorando el pronóstico. (6-8) Mientras tanto el Sistema de triple clase de Mississippi divide a las pacientes en tres grupos basándose principalmente en su conteo plaquetario. En este caso no se toman en cuenta los hallazgos en el frotis de sangre periférica ni la cuantificación de bilirrubina. (4-8)

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El síndrome de HELLP se manifiesta durante la segunda mitad del embarazo y en un 25% de los casos inicia durante el puerperio inmediato, presentándose de manera progresiva o con un curso súbito. (2) La mayoría de los síntomas hallados en pacientes con síndrome de HELLP son vagos y se relacionan con el estadio de la enfermedad algunos de los cuales son malestar general, fatiga cefalea, así mismo es común la presencia de síntomas focalizados en el sistema gastrointestinal como náuseas con o sin vómitos y dolor severo en el cuadrante superior derecho o epigastrio, el cual usualmente anuncia la rápida progresión de la enfermedad siendo este el síntoma más importante ya que se puede

correlacionar con la gravedad del padecimiento. (2-6-8) Dicho dolor abdominal es causado por el daño hepatocelular responsable de edema hepático y distensión de la capsula de Glisson o por el desarrollo de hematomas intra hepáticos los cuales pueden incluso evolucionar hasta ruptura hepática, es así como la presencia de dolor en el cuadrante superior derecho en una mujer grávida debe considerarse como síndrome de HELLP y por tanto una emergencia obstétrica hasta no demostrar lo contrario. (2-6-8-9) Otros síntomas como la presencia de disnea producto de edema pulmonar y dolor retro esternal puede evidenciarse con frecuencia variable, así mismo algunas pacientes pueden presentar fallos renales, hemorragias en el sistema nervioso central o desprendimientos prematuros de placenta entre otras complicaciones. (2-5-11)

• *Morbi-mortalidad materna*

El síndrome de HELLP coloca a la paciente en una categoría de alto riesgo de morbi-mortalidad tanto así que las tasas de mortalidad materna se reportan hasta en un 24% para los casos de clase 1, siendo el retraso en el diagnóstico de la patología uno de los mayores responsables. (6-8) Dentro de las principales causas de morbi-mortalidad materna se encuentran, la hemorragia en sistema nervioso

central, el arresto cardiopulmonar, la coagulación intra vascular diseminada, el fallo renal y la sepsis, así mismo la paciente presenta mayor riesgo de parto pre termino, desprendimiento prematuro de placenta, edema pulmonar, fallo renal y hematoma hepático subcapsular el cual puede evolucionar hasta ruptura hepática. Es importante mencionar que cada una de estas patologías puede manifestarse de manera aislada, sin embargo la presencia de estas dentro del segundo o tercer trimestre debe dar pie a la sospecha de síndrome de HELLP subyacente. (6-8-11)

• *Morbi-mortalidad perinatal*

La morbi-mortalidad perinatal se encuentre relacionada especialmente con la prematuridad a causa de la necesidad de parto prematuro y a la restricción de crecimiento intra uterino (RCIU) con cifras de mortalidad reportadas históricamente tan altas como 37% sin embargo actualmente las cifras estimadas son alrededor de 11%, siendo la edad gestacional al nacimiento el principal factor pronóstico, por lo que el uso de corticoesteroides para maduración pulmonar y la continuación del embarazo más allá de la semana 26 han servido para mejorar el pronóstico perinatal. (6-8-11) Algunas de las complicaciones que pueden enfrentar los neonatos de madres portadoras de

síndrome de HELLP son distress respiratorio, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, propios de la prematuridad ya que no se han identificado patologías neonatales relacionadas directamente al síndrome de HELLP. (6-8-11)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de síndrome de HELLP se basa en la identificación de parámetros de laboratorio característicos; hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia, sin embargo esta definición guarda gran controversia en relación a la demarcación de los límites establecidos para dichos parámetros de laboratorio; así como también en la identificación de formas atípicas o parciales, las cuales a pesar de representar un verdadero reto diagnóstico no presentan diferencia con respecto a la forma completa en relación tiempo de instauración del tratamiento y a la medicación a utilizar. (6-8-9-11) La evaluación de laboratorio de aquellas pacientes en que se sospecha de síndrome de HELLP debe incluir un hemo leucograma con conteo plaquetario, un frotis de sangre periférica, estudios de coagulación, cuantificación de enzimas hepáticas que incluya AST, creatinina, glucosa, bilirrubina y cuantificación de DHL. (2-7-8-9)

Con respecto a la trombocitopenia, característicamente se acepta un valor $\leq 100000/\text{mm}$, siendo este valor constante en la mayoría de definiciones. Está a menudo es uno de las primeras alteraciones en manifestarse siendo resultado de un aumento en el consumo plaquetario. (2-7-8-9) De acuerdo a la definición establecida por Sibai el daño hepático se demuestra a través de la demostración de la afectación hepato celular debido a la necrosis peri portal o focal del parénquima hepático secundaria a los depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos. Dicho patrón de lesión hepato celular se observa a través de la cuantificación de AST y ALT con un valor límite \geq a dos veces el límite superior del rango normal o $\geq 70 \text{ U/L}$. Así mismo para establecer la presencia de hemólisis se utiliza la cuantificación de DHL, siendo aquel valor $\geq 600 \text{ U/L}$ indicativo de hemólisis, sin embargo este no solo indica hemólisis si no también demuestra afectación del parénquima hepático. (2-7-8-9) Otros hallazgos propios de hemólisis son la presencia de esquistositos y policromasia en el frotis de sangre periférica, siendo la fragmentación de eritrocitos secundaria al paso por vasos sanguíneos de pequeño calibre en los que tras el daño a la íntima los depósitos de fibrina deforman el lumen del vaso y destruyendo estas células. (2-8-9)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde que se acuñó por primera vez el concepto de síndrome de HELLP se han identificado patologías que pueden ensombrear el acertado y rápido diagnóstico como lo son, el Hígado graso agudo del embarazo en el cual se evidencia un aumento en nivel de amonio asociado a disfunción renal, hipoglucemia y datos indicativos de coagulopatía, la Púrpura trombo tica trombocitopenica en la que se observa fiebre, rash y disfunción cerebral; el síndrome urémico hemolítico presente en adultos especialmente en mujeres en el periodo posparto y el fallo renal posparto; dichas patologías han sido sugeridos como enfermedades pertenecientes al espectro de la misma enfermedad que el síndrome de HELLP, sin embargo dicha observación no ha sido probada aún. (2-6-8-9) Otras patologías a tomar en cuenta son, exacerbaciones de LES con nefritis asociadas, enfermedades de la vesícula biliar, úlcera péptica, gastro enteritis, cólico renoureteral, hiperémesis gravídica y hepatitis viral. (8-9-11)

TRATAMIENTO

Debido a su gravedad, el diagnóstico de síndrome de HELLP conlleva la necesidad de realizar medidas agresivas

de manera rápida. Es así como ante la sospecha diagnóstica la paciente debe de ser hospitalizada de inmediato y colocada dentro de un servicio de labor parto para su posterior manejo. (1-2-8-9) El primer paso debe orientarse a la estabilización de la condición materna, con el establecimiento de terapia con sulfato de magnesio hasta por lo menos las primeras 24 horas postparto como medida profiláctica contra convulsiones eclámpticas y la instauración de terapia antihipertensiva con hidralazina o de ser necesario labetalol o nifedipina teniendo como meta una presión arterial diastólica ≤ 105 mmHg y una presión sistólica ≤ 160 mm Hg. Una vez logrado optimizar la condición materna se debe establecer el bienestar fetal a través de una prueba sin estrés o un perfil biofísico, de la misma manera se debe obtener una biometría fetal para descartar RCIU. (2-8-9) Finalmente se debe establecer el mejor momento y vía de terminación del embarazo tomando en cuenta que este es el único tratamiento definitivo para la preeclampsia severa y el síndrome de HELLP. (1-2-8-9) Actualmente se ha establecido el beneficio en el manejo expectante para el uso de corticoesteroides en aquellas pacientes entre las semanas 24 0/7 y 26 6/7 fundamentándose en un rango de supervivencia perinatal de 60%

alcanzando incluso 100% a partir de las 26 semanas de gestación; siendo el momento óptimo de parto el periodo de las 24 horas posteriores a la última dosis de corticoesteroides; para aquellas pacientes con edad gestacional inferior a 24 semanas o superior a 27 la terminación inmediata del embarazo ha probado mayores beneficios y debe de ser practicada. (1-3) Históricamente la cesárea ha sido la vía predilecta de terminación del embarazo complicado con preeclampsia severa o síndrome de HELLP (73% de los nacimientos son por cesárea), esta práctica ha sido sustentada por estudios como los de por Mashiloane- Moodley y Alexander en los cuales se reporta una menor mortalidad perinatal y mejores puntajes APGAR a los 5 minutos respectivamente, sin embargo actualmente se ha demostrado el beneficio de la inducción de labor de parto al disminuir el distrés respiratorio en el neonato y por tanto la necesidad de ventilación mecánica, con tasas de éxito de entre 32% y 65% entre las 28 y 34 semanas de gestación con buen pronóstico neonatal independientemente de la presencia de RCIU y de la paridad materna. (1-9)

USO DE CORTICOESTERIOIDES

A pesar de la aceptación casi

global del beneficio terapéutico en el uso de corticoesteroides para el tratamiento del síndrome de HELLP, estudios como los presentados por Fonseca et al y Katz et al han puesto en entre dicho este concepto demostrando que el beneficio puede no ser el esperado. (2-9) El valor del uso de corticoesteroides en pacientes con síndrome de HELLP fue reconocido por primera vez en la década de los 90 por dos grupos de investigación en Denver (E.E.U.U) y Jackson (E.E.U.U) en donde se realizaron los primeros estudios comparando el efecto de dosis altas de dexametasona intravenosa versus no uso de esteroides en pacientes tanto en el periodo ante parto como en el posparto, reportando la estabilización y mejoría significativa de los parámetros clínicos y de laboratorio en aquellas pacientes tratadas con dexametasona. (2-8-9) Posteriormente otras publicaciones han demostrado una disminución de las exacerbaciones y disminución significativa en las complicaciones como, la hemorragia o ruptura hepática, la disfunción renal, así como mejoría en el conteo plaquetario permitiendo la utilización de anestesia regional para la inducción del parto vaginal, disminuyendo así problemas como la bronco aspiración. Estos hallazgos han permitido incluso postular un paso dependiente de

corticoesteroides en la patogenia del síndrome de HELLP sin embargo no ha sido probado. (2-8-9) A pesar de la gran difusión del uso de corticoesteroides su dosis, vía y duración del tratamiento no se han establecido de manera definitiva sin embargo se ha demostrado mejores resultados con el uso de Dexametasona en contra posición a la Betametasona y con la aplicación IV debido a su efecto directo en los vasos sanguíneos, es así como Sibai et al recomienda un régimen compuesto por 2 dosis de 12 mg de Dexametasona cada 12 horas con el parto en las siguientes 24 horas a la última dosis, semejante al régimen de Mississippi (10mg de Dexametasona cada 12 horas), ya que este efecto benéfico es dosis dependiente y solo proporciona un corto periodo de ventana antes de que haya un empeoramiento clínico y de laboratorio. (2-8-9) Sin embargo, los resultados de estudios en mujeres grávidas y durante el periodo postparto como los publicados por Fonseca et al y Katz et al, han contradicho la corriente clásica postulando que no hay un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la disminución de duración de la estancia hospitalaria, tiempo de recuperación, mejoría de parámetros clínicos y de laboratorio (conteo plaquetario, DHL y AST) y disminución en la presencia de complicaciones

o necesidad de transfusiones con respecto al uso de dexametasona versus placebo. (4-7)

PRONOSTICO A LARGO PLAZO Y EMBARAZOS SUBSECUENTES

La mayoría de pacientes recupera su estado basal de salud a pesar de las largas estadías hospitalarias, normalizando su función renal así como sus valores de AST y DHL en el seguimiento de al menos 5 años. En este contexto es más común la persistencia de proteinuria en aquellas mujeres complicadas con preeclampsia pero no síndrome de HELLP durante los 6 meses siguientes al parto, por otra parte, se ha identificado una importante presencia de enfermedades psiquiátricas como depresión y ansiedad en casi un tercio de aquellas mujeres con síndrome de HELLP en relación a largas estadías hospitalarias tanto maternas como neonatales y la muerte de neonatos, según los reportes de Hanli et al. (5-9-10) Estudios como el presentado por Hanli et al han postulado una relación en cuanto a la presencia de preeclampsia, síndrome de HELLP y el desarrollo posterior de hipertensión esencial en pacientes previamente normotensas, identificando una incidencia de hasta 33% de hipertensión posterior al síndrome de HELLP, siendo aun mayor

para los casos de preeclampsia, postulando a la edad gestacional de aparición del trastorno como factor predictor a largo plazo, sin embargo estos conceptos aún no han sido probados con certeza. (5-9-10) Con respecto a embarazos subsecuentes se acepta una tasa de recurrencia para preeclampsia de 20% siendo menor la correspondiente al síndrome de HELLP variando entre 2% y 27% según distintos reportes, por lo tanto estas pacientes deben de recibir especial monitoreo de sus embarazos siguientes ya que se encuentran en mayor riesgo de morbilidad. (5-9)

RESUMEN

El síndrome de HELLP es una variante de preeclampsia severa compuesta por hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia, la cual se presenta en el periodo pre o post parto presentando un curso progresivo o súbito. Como en el caso de la preeclampsia su patogenia aún permanece como una incógnita sin embargo es bien reconocida la necesidad de tratamiento agresivo en una unidad de labor de parto para evitar las complicaciones maternas como peri natales. A pesar de que este representa una verdadera emergencia obstétrica aún existe debate en relación con sus criterios de diagnósticos y el beneficio del

uso de cortocosteroides como una herramienta terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Jonson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective caesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:262.e1-262.e6.
2. Baxter K. Jason, Weinstein Luois, HELLP Syndrome: The State of the Art. *Obstetrical and gynaecological survey* 2004; 59(12) : 838-845
3. Bombrys AE, Barton JR, Nowacki EA, et al. Ext management of severe preeclampsia at less than 27 weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestacional age by weeks at onset of expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:247.e1-247.e6.
4. Fonseca E Javier, Mendez Fabian, Cataño Claudia, Arias Fernando, Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind paclebo-controlled, randomised clinical trial, *American Journal os Obstetrics and Gynecology* (2005) 193, 1591-8
5. Habli M, Edtekhari N, Wiebracht E, 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;201:385.e1-5
6. Joshi Deepak, James Andra, Quaglia Alberto, Westbrook H Rachel, Henegan A Michael, Liver disease in pregnancy, *Lancet* 2010;375:594-605
7. Katz L, de Amorim MMR, Figueiroa JN, et al. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double- blind, placebo controlled, rondomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:283.e1-283.e8.
8. Martin Jr N. James, Rose H. Cristian, Understanting and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 195.914-34
9. O 'brien M. Jhon, Barton R Jhon, Controversias with the diagnosis and Management of HELLP sindrome, *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005, 48 (2):460-477
10. Sep S, Verbeek J, Koek G, et al. Clinical differences between early-onset HELLP syndrome and early-onset preeclampsia during pregnancy and at least 6 months postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:271.e1-5.
11. Stella L. Caroline, Malik M. Khurram, Sibai M. Baha. HELLP syndrome: an atypical presentation. *Am J Obstet Gynecol* 2008; May;198(5):e6-8