

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vol. 38. No. 3 Julio-Septiembre 2015  
pp 166-169

## Esteroides en preeclampsia y anemia hemolítica microangiopática

Dr. José Antonio Viruez-Soto,\* Dra. Carla María Vallejo-Narváez,\*  
Dr. Jesús Carlos Briones-Garduño,\*\* Dr. Manuel Antonio Díaz de León-Ponce\*\*\*

\* Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga».

\*\* Académico de Número de la Academia Mexicana de Medicina. Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga». Fundador del Curso de Postgrado de Medicina Crítica en Obstetricia UAEM y UNAM.

\*\*\* Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Titular de la Academia Mexicana de Medicina. Fundador del Curso de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico IMSS-UNAM.

## Solicitud de sobretiros:

Dr. José Antonio Viruez-Soto

Calle: Dr. Lucio Núm. 240 Int. 6,

México, D.F.

Tel: (Lada 55) 10542143-5566289773

E-mail: antonioviruez@hotmail.com

Recibido para publicación: 28-05-2015

Aceptado para publicación: 03-07-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en  
<http://www.medigraphic.com/rma>

## RESUMEN

El esfuerzo de una sociedad organizada para reducir la morbimortalidad materna y perinatal se refleja en la investigación y elaboración de guías que orienten las decisiones acerca de las patologías más prevalentes, entre ellas la preeclampsia, que en casos severos puede asociarse a anemia hemolítica microangiopática. Los esteroides resultan una herramienta fundamental en el tratamiento de dicho cuadro y a razón de existir múltiples publicaciones con diferentes resultados, se realiza una revisión acerca de las características históricas más relevantes así como las recomendaciones actuales en el tratamiento con esteroides.

**Palabras clave:** Esteroides, preeclampsia, anemia hemolítica microangiopática.

## SUMMARY

*The effort of an organized society to reduce maternal and perinatal morbimortality, is reflected in research and development of guides to support decisions about the most frequent diseases, including preeclampsia that in severe cases, can be associated with microangiopathic hemolytic anemia. Steroids are an essential tool in the management of this syndrome and because of many publications reporting different findings, a revision of the most important historic features and actual recommendations in the treatment with steroids is performed.*

**Key words:** Steroids, preeclampsia, microangiopathic hemolytic anemia.

## INTRODUCCIÓN

La morbimortalidad materno-fetal es una preocupación de toda la sociedad. La preeclampsia constituye un problema de salud pública, por lo que se deben realizar todos los esfuerzos posibles para limitar sus complicaciones. El manejo de la paciente obstétrica en estado crítico es un reto, existiendo una importante variedad de guías y protocolos que buscan estandarizar y optimizar este manejo.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión acerca de las características históricas más relevantes así como exponer las recomendaciones actuales de la administración de

esteroides en la anemia hemolítica microangiopática asociada a preeclampsia.

## Historia de la anemia hemolítica microangiopática

La anemia hemolítica microangiopática (AHM), síndrome microangiopático (SM), síndrome de hemólisis intravascular (SHI) o microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular (MTHI) asociada a preeclampsia, mal denominado con el acrónimo HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetas disminuidas) es una forma severa de preeclampsia asociada a un peor pronóstico materno y perinatal<sup>(1)</sup>.

La AHM se refiere a un grupo de alteraciones clínicas que incluyen también al síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada y púrpura trombocitopénica trombótica, caracterizadas por hemólisis como resultado del paso de los eritrocitos a través de una microcirculación alterada (mecanismo extracorpúscular) provocada por el daño endotelial secundario al depósito de complejos fibrinógeno-fibrina que activan la respuesta inflamatoria en todos los órganos de la economía corporal y que lleva a la muerte por la vía final del síndrome de disfunción orgánica múltiple<sup>(2)</sup>.

Las manifestaciones clínicas son consecuencia del proceso primario y pueden también reflejarse en los órganos afectados. Las alteraciones hematológicas se caracterizan por anemia, hemoglobina libre en plasma, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), hiperbilirrubinemia, elevación de aminotransferasas y trombocitopenia. En México, López Llera señaló en 1976 la presencia de trastornos en la hemostasia en pacientes con eclampsia, entre los que destacó la trombocitopenia. En 1981, Díaz de León describió 20 casos de insuficiencia renal aguda y hemólisis intravascular en pacientes con preeclampsia-eclampsia. Sin embargo, la AHM como tal fue descrita inicialmente por los médicos mexicanos María de la Luz Espinosa y Manuel Díaz de León en México, D.F. al reportar en enero de 1982 una serie de 79 casos asociados a preeclampsia-eclampsia, recopilados de su experiencia en el Hospital de Ginecoobstetricia Núm. 2 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)<sup>(3)</sup>.

Seis meses después, Louis Weinstein en Tucson (Arizona), introdujo el acrónimo de HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) al describir 29 casos con tales características, nombre con el que se le ha conocido en todo el mundo a esta patología; sin embargo, con los datos clínicos y de laboratorio señalados en ese trabajo no se podría efectuar el diagnóstico de hemólisis, daño hepático y trombocitopenia<sup>(1)</sup>.

La denominación de anemia hemolítica microangiopática, a diferencia de HELLP, explica que la lesión se encuentra en cualquier padecimiento en el que exista daño endotelial en la microvasculatura, lo cual afecta a todos los órganos del organismo y no sólo al hígado<sup>(4)</sup>.

En 1990, Sibai establece los criterios diagnósticos de HELLP que prevalecen hasta la actualidad (Cuadro I), similares a los referidos por los médicos en nuestro país<sup>(3)</sup>. Martín clasificó esta entidad en tres clases de acuerdo al número de plaquetas, considerando tipo I al que cursa con recuento plaquetario menor a 50,000/mm<sup>3</sup>, tipo II entre 50,000/mm<sup>3</sup> y 100,000/mm<sup>3</sup> y tipo III mayor a 100,000/mm<sup>3</sup>. Sin embargo, no resulta adecuado clasificar la gravedad del cuadro solamente por el recuento plaquetario, ya que la gravedad depende de la cantidad de hemoglobina circulante, de la elevación de las aminotransferasas y del grado de anemia provocada por la hemólisis, así como la disfunción subsecuente en otros órganos como cerebro, pulmón, riñón, intestino e hígado,

asociándose en una etapa final al síndrome de coagulación intravascular como consecuencia de la presencia de hemoglobina libre en plasma, la cual es una sustancia con gran actividad tromboplástica<sup>(5-7)</sup>.

La AHM puede afectar a un 4 a 14% de embarazadas con preeclampsia, aunque existen reportes con una incidencia hasta del 18.9% en centros especializados. El riesgo de recurrencia se ha estimado en 19-27%<sup>(8)</sup>. Se han identificado los siguientes factores de riesgo: edad (menores de 18 y mayores de 32 años), primi- y multiparidad, aumento del volumen uterino (embarazo gemelar, polihidramnios), diabetes (productos macrosómicos), *hydrops fetalis*, presencia de anticuerpos antifosfolípidos, antecedentes de preeclampsia en la familia o preeclampsia recurrente<sup>(3)</sup>.

La AHM puede ser diagnosticada durante el embarazo o en el período postparto y se asocia a un incremento del riesgo materno por ruptura hepática (expresión en este órgano de la microangiopatía con trombosis sinusoidal y necrosis periportal, bioquímicamente manifestada en forma temprana con elevación de aminotransferasas), insuficiencia hepática, edema pulmonar, insuficiencia renal, complicaciones hemorrágicas y muerte. El pronóstico perinatal generalmente es fatal por parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino. Como una variante de la preeclampsia severa, el tratamiento se basa en la prevención y tratamiento de convulsiones, control efectivo de la presión arterial e interrupción del embarazo con la correspondiente remoción de las vellosidades coriónicas<sup>(1,9)</sup>.

### Administración de esteroides

Los esteroides han sido empleados en la AHM asociada a preeclampsia por su efecto antiinflamatorio, tanto antes como después del parto. Se reporta que bloquean la anexina-1 (lipocortina-1), el inhibidor secretorio de leucoproteasas (SLPI-1), IL-10 y el inhibidor de NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas). Por otro lado, también se menciona que inducen la síntesis de la GILZ (cremallera de leucinas inducida por glucocorticoides) que inhibe indirectamente al factor NFκB y la AP-1 (proteína cinasa activada por mitógenos tipo fosfatasa-1) que

**Cuadro I.** Criterios diagnósticos de Sibai<sup>(5)</sup>.

- Hemólisis intravascular en un frotis de sangre periférica que revele fragmentación globular, la cual es típica en la destrucción eritrocítica microangiopática
- Bilirrubina total mayor de 2 mg/dL
- Deshidrogenasa láctica mayor a 600 UI/L
- Haptoglobina sérica disminuida
- Hemoglobina libre en sangre
- Elevación de la aminotransferasa mayor a 70 UI/L
- Trombocitopenia con valores por debajo de 100,000/mm<sup>3</sup>

inhibe a su vez a la p28-MAP-cinasa (proteíncinasa activada por mitógenos p28)<sup>(10)</sup>.

El mecanismo de acción de los esteroides sobre el recuento plaquetario involucra efectos directos sobre el endotelio, mecanismos hemorreológicos, inhibición de liberación de factores antiangiogénicos, particularmente endoglin y sVEGFR-1 (forma soluble del receptor de crecimiento endotelial vascular tipo 1), reducción en la activación y adhesión plaquetaria, así como reducción de la remoción plaquetaria por el bazo<sup>(1,11-13)</sup>.

Estudios observacionales iniciales llevados a cabo por Heyborne, en 1990, demostraron la mejoría en la evolución clínica materna ante la administración de dexametasona o betametasona, y un pequeño ensayo aleatorizado realizado por Magann en 1994 reportó la mejora específica en el recuento plaquetario<sup>(1)</sup>.

En 1997, Vigil-De Gracia demostró que la administración de dexametasona 10 mg intravenosa (IV) seguida de 10 mg IV a las 12 horas y 10 mg IV a las 24 horas (total de 30 mg, en pacientes con AMH postparto) se asociaba a una aceleración en la recuperación plaquetaria<sup>(14)</sup>.

En 1999, Tompkins comparó la administración de betametasona y dexametasona intramuscular (IM) mediante 3 regímenes (12 mg de betametasona cada 12 horas por dos dosis, 12 mg de betametasona cada 24 horas por dos dosis y 6 mg de dexametasona cada 6 horas por 4 dosis), encontrando que la dosis con intervalo de 12 horas se asoció a mejores resultados en relación a la recuperación de las plaquetas y disminución de las transaminasas<sup>(15)</sup>.

Por otro lado, en 2001, Isler publicó un estudio prospectivo, aleatorizado, que comparó dexametasona IV y betametasona IM anteparto, esta última con dosis de maduración pulmonar. No hubieron diferencias significativas entre ambos grupos en el recuento plaquetario, AST, LDH, cesárea, inducciones, parto instrumental ni resultado perinatal<sup>(7)</sup>.

El ensayo clínico controlado doble-ciego realizado por Fonseca, en 2005, el más largo hasta la fecha para evaluar la administración de esteroides, demostró una tendencia para la mejora del resultado materno en la mayoría de pacientes críticas que cursaban con plaquetas por debajo de 50,000/mm<sup>3</sup>, ya que estas pacientes tuvieron una recuperación más rápida de la trombocitopenia y menor duración de la hospitalización<sup>(1,16)</sup>.

El estudio de Martínez, en 2010, no muestra diferencias entre la utilización de 10 mg de dexametasona cada 12 horas durante tres días y la administración de 1 g de metilprednisolona cada 24 horas por tres días<sup>(17,18)</sup>.

La revisión sistemática disponible en la Librería Cochrane, realizada por Woudstra en 2010, demostró que las pacientes que recibieron esteroides mostraron una mejora en el recuento plaquetario, particularmente mayor en las pacientes que recibieron dexametasona que en las pacientes que recibieron betametasona<sup>(1,19)</sup>.

En 2012, Gutiérrez-Aguirre indicó que se deben considerar los esteroides en las pacientes en quienes se busca incrementar la cuenta de plaquetas de forma previa a la interrupción del embarazo o buscando disminuir el riesgo de sangrado durante el puerperio en pacientes con trombocitopenia grave, cuando la cuenta de plaquetas es inferior a 50,000/mm<sup>3</sup>, recomendando la dexametasona a dosis de 8 mg IV cada 12 horas como el esteroide de elección, por un mayor efecto en la cuenta plaquetaria, gasto urinario, control de la tensión arterial y disminución de la deshidrogenasa láctica. Recomendó también la transfusión de concentrados de plaquetas en pacientes con plaquetas inferiores a 20 × 10<sup>9</sup>/L previo parto vaginal o por debajo de 50 × 10<sup>9</sup>/L previa a operación cesárea; la betametasona es el esteroide de elección si buscamos mejorar la función pulmonar fetal<sup>(20)</sup>.

Muchas guías sugieren la preferencia de dexametasona sobre betametasona, en relación a la vía de administración, la cual tiene un papel fundamental dado que dexametasona es suministrada directamente en el espacio intravascular, en cambio betametasona es administrada generalmente en forma intramuscular, lo cual puede retrasar su acción o reducir su impacto sobre la microvasculatura. Además se debe tomar en cuenta que la dexametasona tiene una potencia biológica relativa 1.25 veces superior a betametasona<sup>(20,21)</sup>.

La mayoría de autores de la revisión realizada concluyen que los esteroides son benéficos en términos de mejorar los parámetros clínicos y de laboratorio en la AHM, sosteniendo a la dexametasona como el esteroide de elección en estos casos. Sin embargo, queda la duda acerca de cuál es la dosis ideal; para tratar de responder esta interrogante O'Brien en 2011, diseñó un estudio retrospectivo con 37 mujeres que desarrollaron AHM y recibieron esteroides; fueron clasificadas en tres grupos en base a las dosis utilizadas: El grupo 1 no recibió esteroides, el grupo 2 recibió una dosis estándar de esteroides con el fin de promover maduración pulmonar fetal y el grupo 3 recibió un régimen de altas dosis de esteroides principalmente 10 mg de dexametasona IV cada 6 horas por 2 dosis, seguida de 6 mg IV cada 6 horas por 2 a 4 dosis. Para todos los parámetros de laboratorio analizados, los 2 grupos que recibieron esteroides tuvieron mejorías estadísticamente significativas con respecto al grupo que no recibió esteroides ( $p < 0.001$ ), así como existió una importante mejoría a favor del grupo de altas dosis ( $p = 0.04$ )<sup>(7,21-23)</sup>.

Otros regímenes citan la administración de betametasona 12 mg IM cada 12 horas o dexametasona 10 mg IV cada 12 horas durante 48 horas si es preciso madurar el pulmón fetal, seguidos de metilprednisolona 40 mg IV cada 12 horas si se debe prolongar el tratamiento con esteroides para evitar los peligros de las dosis repetidas de esteroides en el feto<sup>(24,25)</sup>.

Actualmente, el grupo de Katz lidera el estudio COHELLP (*Collaborative Randomized Controlled Trial on Corticosteroids in HELLP syndrome*), un ensayo aleatorizado controlado

multicéntrico triple ciego con centro coordinador en Recife (Brasil), con administración de dexametasona IV cada 12 horas por dos días comparado con grupo placebo, cuyo objetivo principal es determinar la efectividad de la dexametasona para acelerar la recuperación posparto, específicamente en pacientes con recuento plaquetario  $< 50,000/\text{mm}^3$ .<sup>(1)</sup>

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La denominación de «anemia hemolítica microangiopática asociada a preeclampsia» resulta más adecuada en lugar del acrónimo HELLP, ya que se trata de un síndrome que expresa tanto síntomas y signos a nivel sistémico y no sólo se presenta en las pacientes preeclámpicas, ya que se puede presentar en

hombres o mujeres no embarazadas con diferentes patologías, enfatizando que no se limita a la esfera hepática.

Existe gran heterogeneidad en los estudios disponibles hasta hoy porque las muestras son variables así como los diseños; sin embargo, la administración de esteroides en anemia hemolítica microangiopática y preeclampsia severa es indiscutiblemente un coadyuvante en el tratamiento de esta patología multifactorial.

La evidencia científica, en su mayoría, coincide en considerar la administración de dexametasona en dosis altas de forma antenatal o posnatal en pacientes con trombocitopenia y recuento plaquetario  $< 50,000/\text{mm}^3$  buscando acelerar la recuperación de cuenta plaquetaria y disminuir así las complicaciones asociadas.

## REFERENCIAS

- Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG and COHELLP Study Group. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reproductive Health*. 2013;10:28.
- Pardo-Morales RV, Romero-Figueroa S, Vázquez-de Anda GF, Briones-Garduño JC, Herrera-Villalobos JE, González-Vargas A. Nueva alternativa terapéutica en preeclampsia severa. *Cir Ciruj*. 2004;72:203-207.
- Meneses-Calderón J, González-Carvajal NP, Gutiérrez-Morales H, Morales-González R, Briones Garduño JC. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular (MTHI). Presentación de un caso. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2008;22:248-253.
- Díaz de León-Ponce MA, Briones-Garduño JC, Meneses-Calderón J, Moreno-Santillán AA. Microangiopatía trombótica y hemolysis intravascular en hipertensión por embarazo. La mentira del síndrome de HELLP. *Cir Ciruj*. 2006;74:211-215.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much as do about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:311-316.
- Martin JN, Rinehart B, May W, Magann E, Terrone DA, Blake P. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1373-1384.
- Herrera-Gallardo C. Corticoides en síndrome HELLP anteparto. *Rev Obstet Ginecol Hosp*. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse. 2006;1:72-76.
- Sullivan CA, Magann EF, Perry KG, Roberts WE, Blake PG, Martin JN. The occurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:940-943.
- Briones-Garduño JC, Guerrero-Hernández A, Díaz de León-Ponce M, Reyes-Mendoza JE, Briones-Vega CG. Ruptura hepática en preeclampsia. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2012;26:99-100.
- Díaz-Gallardo C. Mecanismos de acción de los fármacos inmunosupresores. *Rev Chil Reumatol*. 2008;24:73-88.
- Petersen K, Fuentes R, Lacassie HJ. Trombocitopenia y embarazo. *Rev Chil Anestesia*. 2006;35:165-171.
- Wallace K, Martin JN, Tam-Tam K, Wallukat G, Dechend R, Lamarca B, et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:1-8.
- Jank A, Schaarschmidt W, Stepan H. Effect of steroids on angiogenic factors in pregnant women with HELLP syndrome. *J Perinat Med*. 2011;39:611-613.
- Vigil-De Gracia P, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1997; 59(3): 217-221.
- Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) syndrome: The benefit of corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 304-309.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:8.
- Katz L, Ramos de Amorim MM, Verissimo-Miranda G, Pinto e Silva JL. Perfil clínico, laboratorial e complicações de pacientes com síndrome HELLP admitidas em uma unidade de terapia intensiva obstétrica. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2008;30:80-86.
- Martínez-Hernández E, González-Vargas A, Briones-Garduño JC. Comparación entre el tratamiento con dexametasona y el de metilprednisolona en pacientes con síndrome de HELLP. *Arch Inv Mat Inf*. 2010;2:25-29.
- Basaran A, Basaran M, Sen C. Choice of glucocorticoid en HELLP syndrome-dexamethasone versus betamethasone: revisiting the dilemma. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2597-2600.
- Gutiérrez-Aguirre CH, Alatorre-Ricardo J, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D. Síndrome de HELLP, diagnóstico y tratamiento. *Rev Hematol Mex*. 2012;13:195-200.
- Magann E, Perry KG, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN. Postpartum corticosteroids: Accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1154-1158.
- 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;102:99-105.
- Tam-Tam KB, Keiser SD, Sims S, Brewer J, Owens MY, Martin JN. Antepartum eclampsia < 34 weeks case series: advisable to postpone delivery to administer corticosteroids for fetal pulmonary benefit? *J Perinatol*. 2011;31:161-165.
- Cararach-Ramoneda V, Botet-Mussons F. Preeclampsia, eclampsia y síndrome HELLP. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría (AEP): Neonatología. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona 2008 [Última visita 27 de noviembre de 2014]. Disponible en: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16\\_1.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/16_1.pdf)
- Martin JN. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynecol Obstet*. 2013;121:202-207.