

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Actualización sobre el Síndrome HELLP



Eduardo Roberto Malvino

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico en División Cuidados Intensivos Obstétricos, Clínica y Maternidad Suizo Argentina, Buenos Aires, Argentina

Otro trabajo de su autoría: Malvino E, Muñoz M, Ceccotti C, McLoughlin D, Lopez Gastón O. Insuficiencia renal aguda en el síndrome HELLP. Análisis de 17 casos y revisión de la literatura. Revista de Nefrología, Diálisis y Transplante 26(2):30, 2006.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat051/06n09009a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.siicsalud.com/des/des051/06n09009.htm

Abstract

HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count) is defined by the presence of the following criteria: hemolysis (characteristic peripheral blood smear and serum lactate dehydrogenase levels > 600 U/l or total bilirubin > 1.2 mg/dl), serum aspartate aminotransferase > 70 U/l, and platelet counts < 150 000/mm³. HELLP syndrome is a type of preeclampsia and because of its varied symptomatology; the initial diagnosis may be obscure. Maternal mortality has been estimated to be as high as 24%. Patients with HELLP syndrome have also an important risk of adult respiratory distress syndrome, abruptio placentae, disseminated intravascular coagulation, ruptured liver hematomas and acute renal failure. Perinatal mortality is equally high up to 37%. Before delivery, aggressive obstetric management is directed towards stabilization of the affected organ systems, if possible, timely interruption of its early phase, when the fetal lung maturity is obtained, so as to prevent accelerated disease progression. Women received dexamethason 8 mg in two doses every 12 hours before the 34th weeks of gestation. Corticosteroids were used when platelet count persisted under 30 000/mm³. Definitive therapy is delivery. Consequently the management in HELLP syndrome is prompt delivery in 24-48 hours in an attempt to reduce the incidence of complications. Patient with HELLP syndrome should be identified promptly and send to a tertiary care center for management of the newborn infants at risk.

Resumen

El síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) se caracteriza por la presencia de los siguientes criterios: hemólisis (extendido de sangre periférica característico y láctico deshidrogenasa > 600 U/l o bilirrubina total > 1.2 mg/dl), aspartato aminotransferasa > 70 U/l, y recuento de plaquetas < 150 000/mm³. El síndrome HELLP es una variante de la preeclampsia y debido a su variada sintomatología el diagnóstico inicial puede pasar inadvertido. La mortalidad materna llega al 24%. Las pacientes con síndrome HELLP tienen elevado riesgo de padecer síndrome de distrés respiratorio del adulto, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada, ruptura de hematomas hepáticos e insuficiencia renal aguda. La mortalidad perinatal es igualmente alta, hasta del 37%. Antes del nacimiento, se requiere una conducta obstétrica agresiva para lograr la estabilización de los órganos afectados, seguida de la interrupción del embarazo en fase temprana para evitar la progresión acelerada de la enfermedad, una vez lograda la madurez pulmonar del feto. Las mujeres reciben sulfato de magnesio, dexametasona 8 mg intravenosa en dos dosis cada 12 horas antes de las 34^a semana de gestación. Además, los corticosteroides se utilizan cuando el recuento de plaquetas persiste por debajo de 30 000/mm³. El tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo. Por lo tanto, el objetivo en el síndrome HELLP es el parto o la cesárea dentro de las 24 a 48 horas de diagnosticado, en un intento por reducir la incidencia de complicaciones. Las gestantes con el síndrome deben ser identificadas puntualmente e ingresadas en un centro de cuidados especializados para la atención de recién nacidos de alto riesgo.

Introducción

La preeclampsia es una enfermedad del endotelio de causa desconocida que se manifiesta con hipertensión arterial y proteinuria luego de la 20^a semana de gestación o en el puerperio.

Presente en 0.17% a 0.85% de los nacimientos,¹ el síndrome HELLP representa una variedad de preeclampsia grave, con anemia hemolítica no autoinmune, plaquetopenia por consumo y trombosis sinusoidal con isquemia o necrosis hepática periportal. Tomando como base estos hallazgos, Louis Weinstein creó el acrónimo HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count*),² que expresa la relevancia otorgada a los hallazgos bioquímicos, como condición necesaria para el diagnóstico. El 72% de los casos son reconocidos durante el periodo prenatal, más frecuentemente a partir de la 34^a semana del embarazo,

el resto es identificado en el transcurso de la primera semana del puerperio.³ Se trata de una afección que se asocia con diversas complicaciones e implica riesgo de vida para la madre y el feto.

Criterios diagnósticos

La mayor parte de las pacientes manifiestan síntomas inespecíficos como astenia, hiporexia y náuseas. La hipertensión representa un signo indirecto y tardío de activación endotelial, en ocasiones no detectada, tal como ocurrió en 5 de 77 de nuestras pacientes.⁴ Sibai comprobó que en el 15% de los casos la tensión arterial fue normal y la proteinuria estuvo ausente en el 13% de las enfermas. Esta situación dificulta la identificación temprana de la enfermedad.³ Para confirmar el diagnóstico se requieren estudios de laboratorio en las gestantes que cursen con preeclampsia grave. En este contexto, la presencia de una microangiopatía trombótica sugiere la existencia de síndrome HELLP.

Si bien existe consenso para aceptar la tríada compuesta por anemia hemolítica microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia como elementos esenciales para el diagnóstico de la enfermedad, no hay acuerdo para definir los valores absolutos de transaminasas y recuento plaquetario a partir de los cuales se acepta su presencia.⁵

Hemólisis

El hallazgo de esquistocitos con prueba de Coombs negativa es el parámetro clave para confirmar la anemia hemolítica no autoinmune. Sibai considera que la hemólisis es el signo distintivo de la tríada.³ Por este motivo, el frotis de sangre periférica es uno de los métodos diagnósticos necesarios para su identificación. En general, la hemólisis es de grado leve, a diferencia de lo observado en otras microangiopatías trombóticas en el embarazo. Otros elementos contribuyen a identificar la hemólisis: elevación de la enzima láctico deshidrogenasa, hiperbilirrubinemia total e indirecta y brusca caída de los niveles de haptoglobina sérica y del hematocrito en ausencia de hemorragia aguda.

Enzimas hepáticas

El aumento de ambas transaminasas hepáticas, glutámico oxalacética y glutámico pirúvica, es consecuencia de la isquemia o necrosis del tejido hepático. Sibai propone considerar valores patológicos a aquellos que superan por lo menos el doble del valor máximo normal o tres desvíos estándar por sobre el valor promedio normal para cada laboratorio.³ El incremento de la enzima láctico deshidrogenasa responde a un doble origen: hemólisis y disfunción hepática.

Plaquetopenia

Martin⁶ acepta para el diagnóstico recuentos plaquetarios por debajo de 150 000/mm³, mientras que Sibai⁷ propone considerar plaquetopenias inferiores a 100 000/mm³.

Clasificación

Martin y col.⁶ establecieron una clasificación de acuerdo con los niveles de plaquetas, que incluye pacientes con valores menores de 150 000/mm³. Si bien se refiere menor morbimortalidad materna y perinatal con recuentos entre 100 000/mm³ y 150 000/mm³, asignarles a estas enfermas el diagnóstico de síndrome HELLP posee ventajas, ya que señala un signo de alarma inicial ante la posibilidad, no infrecuente, de descenso progresivo del recuento plaquetario.⁶ Por iguales motivos, las pacientes con leve incremento de las transaminasas hepáticas deberían incluirse en este diagnóstico como formas incompletas.^{7,8} En una serie que publicamos recientemente,⁴ el 83% de las enfermas pertenecieron a las clases 1 y 2 (tabla 1).

Audibert y col.⁸ propusieron considerar formas incompletas de la enfermedad aquellas que presentan dos de los tres elementos diagnósticos. Esta variedad se relaciona con menor prevalencia de complicaciones maternas y fetales en comparación con aquellas que reúnen todos los criterios. El 88% de nuestras gestantes reunieron todos los criterios diagnósticos para ser incluidas como formas completas.⁴

Complicaciones

Diversas publicaciones asocian el síndrome HELLP con elevada prevalencia de complicaciones graves: convulsiones, síndrome de distrés respiratorio del adulto, insuficiencia renal aguda, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada y hematomas hepáticos.⁹⁻¹⁷ Estos cuadros se relacionaron con una mortalidad materna de 1% a 24% y perinatal entre 8% y 37% en diversas series.^{7,18-20}

Las diferencias publicadas con respecto a la prevalencia de complicaciones y mortalidad materna podrían deberse a diversos factores que incluyen: características de la población estudiada, criterios utilizados para definir el síndrome HELLP,²¹ utilización de esteroides e interrupción inmediata o diferida de la gestación. En la literatura de habla inglesa, cuatro extensas series^{7,10,12,22} resumen la mayor experiencia publicada sobre el síndrome HELLP. En todos los casos, los autores definen sus instituciones como centros especializados, con alta complejidad asistencial. Esta situación, necesariamente, implicó la preselección de los casos que revistieron mayor

Tabla 1. Clasificación del síndrome HELLP.

Clasificación de Mississippi (Martin)	Clasificación de Tennessee (Sibai)
<i>Plaquetopenia</i>	<i>Plaquetopenia</i>
Clase 1: menor de 50 000/mm ³	Menor de 100 000/mm ³
Clase 2: 51 000 a 100 000/mm ³	<i>Hemólisis y disfunción hepática</i>
Clase 3: 101 000 a 150 000/mm ³	LDH igual o mayor de 600 U/l
<i>Hemólisis y disfunción hepática</i>	TGP mayor de 70 U/l
LDH igual o mayor de 600 U/l	<i>Formas completas:</i> los tres elementos
TGO, TGP o ambas mayores de 40 U/l	<i>Formas incompletas:</i> dos de los tres criterios

gravedad para ser derivados y, de este modo, condicionó los resultados obtenidos. Pruebas de esta aseveración son las prevalencias de síndrome HELLP referidas por estos autores en relación con las pacientes con preeclampsia; valores que prácticamente duplican los mencionados en el resto de la literatura.

Complicaciones renales

La endoteliosis glomerular representa la lesión renal característica de la preeclampsia²³⁻²⁵ y se manifiesta desde la etapa inicial con caída del filtrado glomerular y proteinuria de grado variable.²⁶ El compromiso de la función renal es más frecuente de observar en pacientes con síndrome HELLP.^{7,23,27} Recientes estudios sugieren que algunas mujeres que tendrán preeclampsia, y en particular síndrome HELLP, pueden presentar proteinuria persistente, mayor de 300 mg/24 horas, como primera manifestación de la enfermedad, mientras la tensión arterial es aún normal.³ En la preeclampsia grave la proteinuria sobrepasa valores de 2 g/día y puede alcanzar valores compatibles con síndrome nefrótico si supera los 3.5 g/día. La hipovolemia arterial efectiva y la hemoglobinuria producto de la hemólisis contribuyen a deteriorar la función renal. Deben descartarse otras causas de insuficiencia renal como las asociadas a hemorragias periparto, desprendimiento placentario e infecciones.²⁸ En la mayor parte de los casos, las enfermas presentan retención nitrogenada de grado leve a moderado, la necrosis tubular aguda es menos frecuente y la necrosis cortical bilateral es excepcional; esta última vinculada a coagulopatía por consumo.

La prevalencia de insuficiencia renal aguda en la preeclampsia es 1.5% a 2% y aumenta a más del 7% en el síndrome HELLP.^{22,29-32} en nuestra serie fue 22%, superior a lo comunicado en países desarrollados,⁵ y similar a lo informado por autores latinoamericanos.^{12,31,33-38} La diversidad de criterios para el diagnóstico de insuficiencia renal aguda fue uno de los factores responsables de estos resultados. Haddad y col.⁹ hallaron una prevalencia de insuficiencia renal de 5% sobre 183 casos de HELLP cuando consideraron para el diagnóstico creatinemia de 2 mg/dl o superior, lo que coincide con igual registro en nuestra serie, para ese valor de creatinina sérica.

En fecha reciente, Lafayette efectuó un detallado análisis referido a las relaciones existentes entre los cambios estructurales y los factores determinantes de la caída del filtrado glomerular.³⁹ En períodos iniciales los valores de creatinemia no revelan cambios significativos, luego se incrementan conforme se extienden las lesiones. En nuestra serie, 44 enfermas presentaron algún grado de deterioro de la función renal, en 27 (35%) fue de carácter leve, con diuresis conservada, reversible y de corta duración luego de interrumpir el embarazo.⁴ Con la aparición de la microangiopatía trombótica, trombos fibroplaquetarios ocluyen la luz glomerular y provocan isquemia tubular.⁴⁰ La necrosis tubular aguda fue diagnosticada a través del sedimento urinario⁴¹ y confirmada por estudios histopatológicos en algunos casos de HELLP.^{40,42,43} Sin embargo, sólo dos estudios relacionaron por medio de la histología la microangiopatía trombótica con la necrosis tubular aguda,^{40,44} que en un caso correspondió a síndrome urémico hemolítico.

No se halló relación entre el grado de plaquetopenia y la presencia de insuficiencia renal aguda, igual a lo observado en nuestras enfermas.⁴⁵

En la preeclampsia y el síndrome HELLP resultó un hallazgo constante la hipovolemia arterial efectiva y la vasoconstricción sistémica. Ambas asociadas con cierto grado de hemoglobinuria, contribuirían en alguna medida a la necrosis tubular aguda.⁴⁶

La coagulación intravascular diseminada, el desprendimiento placentario y la insuficiencia renal tuvieron una asociación significativa.^{9,47} La coagulopatía por consumo debido a inflamación endotelial o secundario a complicaciones presentes con frecuencia variable en el

síndrome HELLP, como desprendimiento placentario, feto muerto retenido, *shock* hemorrágico en el período periparto,⁹ podrán contribuir a la necrosis cortical.⁴⁸ Sus variantes parcelar o total fueron observadas en material proveniente de biopsias.⁴⁹

Vinculado con el pronóstico se comunicó, en casos con hipertensión esencial y preeclampsia sobreimpuesta, como también en quienes padecieron necrosis cortical bilateral, la posibilidad de sufrir deterioro grave y permanente de la función renal con tratamiento dialítico crónico.²⁸ En la mayoría de las pacientes, el control evolutivo no demostró la presencia de secuelas,⁵⁰⁻⁵² si bien un bajo porcentaje de casos repitieron la enfermedad en gestaciones posteriores.⁵³

Trastornos de la coagulación

La coagulopatía por consumo es una complicación infrecuente del síndrome HELLP⁵⁴ y se asocia con elevada morbilidad,⁵⁵ que incluye mayor número de casos con insuficiencia renal.^{31,56} Sin embargo, Ten Cate y col.⁵⁷ y Van Dam y col.⁵⁸ apreciaron alta asociación entre la coagulopatía por consumo subclínica y el síndrome HELLP cuando se utilizaron métodos muy sensibles para el diagnóstico. En nuestra casuística, sólo en un caso observamos coagulopatía por consumo y puede especularse que la interrupción precoz del embarazo pudo influir al evitar un mayor número de hematomas retroplacentarios.⁴

El estado de hipercoagulabilidad propio del embarazo y del puerperio inmediato se acentúa en la preeclampsia en general y en el síndrome HELLP como consecuencia del daño endotelial. En presencia del síndrome, otras causas pueden generarlo: desprendimiento placentario, feto muerto retenido, hemorragias graves en el período periparto⁹ y, con menor frecuencia, la presencia de hematomas hepáticos extensos. Se refiere una prevalencia del 4% al 38%,^{7,9} pero si se excluyen los factores enunciados, resultaría inferior a 5% de los casos.⁷

Necrosis y hematomas hepáticos

Se desconocen los motivos por los cuales el hígado es uno de los principales órganos blanco en el síndrome HELLP.^{59,60} Los hematomas se observan en el 1% al 2% de las pacientes con síndrome HELLP y en algunos casos pasan inadvertidos.¹⁴ Son resultado de la necrosis y la hemorragia periportal a consecuencia de la trombosis sinusoidal. Los infartos hepáticos extensos son infrecuentes debido al doble sistema circulatorio que el hígado posee. Se describieron infartos hepáticos en gestantes con síndrome antifosfolípido asociado con síndrome HELLP a pesar del tratamiento anticoagulante que recibían por su patología de base.⁶¹

Los hematomas pueden provocar síntomas en el parto, el parto o el puerperio, como dolor en hipocondrio derecho o epigastrio, en ocasiones retroesternal, o dolor en inspiración e irradiado al hombro derecho.

La ruptura de un hematoma subcapsular, de localización frecuente en el lóbulo derecho, origina hemoperitoneo con *shock* hemorrágico. La ecografía es el estudio de elección en estos casos. Ante la duda, las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC) son definitivas. La ruptura hepática tiene una mortalidad que supera el 50%.

Complicaciones encefálicas

En ausencia de otros factores etiológicos, las convulsiones tónico clónicas focales o generalizadas definen la existencia de eclampsia en pacientes que cursan con hipertensión inducida por el embarazo. La mayor parte de ellas tienen lugar durante el trabajo de parto o en el puerperio inmediato, con una prevalencia de 1 caso cada 2 000 a 3 000 nacimientos.¹

A diferencia de lo observado por otros autores,⁶²⁻⁶⁴ en nuestra serie se registró un número relativamente elevado de pacientes con eclampsia, en directa relación con la ausencia de controles prenatales entre las gestantes que luego tuvieron convulsiones.⁶⁵

En 1973, Sheehan y Lynch efectuaron una amplia revisión de las lesiones encefálicas en necropsias de pacientes con hipertensión inducida por el embarazo fallecidas por causas neurológicas.⁶⁶ Las lesiones predominantes fueron extensos hematomas y edema encefálico difuso. Sin embargo, trabajos posteriores demostraron, mediante estudios por imágenes, lesiones transitorias compatibles con edema y petequias cerebrales.^{64,67-69}

La encefalopatía eclámpsica tiene como principal sustrato anatómico el edema cerebral y las microhemorragias. Las lesiones resultarían de alteraciones endoteliales propias de la enfermedad y de la afección de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en presencia de hipertensión arterial. La vasoconstricción representa un mecanismo fisiológico en respuesta al aumento de la presión arterial media que preserva el flujo sanguíneo cerebral.

En la eclampsia, las alteraciones morfológicas y funcionales de las células endoteliales serían responsables directas del vasoespasmo arterial, el incremento de la agregación plaquetaria y el aumento de la permeabilidad capilar.^{67,70,71} La hipertensión arterial, presente en la mayoría de los casos, facilita la aparición de las lesiones neurológicas.⁷²

En la actualidad se acepta que la fisiopatogenia se relaciona con edema vasogénico. Valores elevados de presión arterial sobrepasan el límite de protección que proveen los esfínteres arteriales precapilares y provocarían la alteración de la barrera hematoencefálica con edema y microhemorragias focales perivasculares.^{63,72}

En las últimas décadas, nuevas técnicas diagnósticas por imágenes⁷³ permitieron observar diversos tipos de lesiones encefálicas que se relacionaron con las manifestaciones clínicas de la enfermedad y dilucidaron algunos aspectos fisiopatológicos que en su conjunto continúan siendo objeto de discusión.⁷⁴

En la eclampsia no es habitual solicitar estudios por imágenes dado que, en la mayor parte de los casos, las convulsiones son controladas con inmediata recuperación, sin secuelas neurológicas.⁷⁵ No obstante, su indicación es indiscutible en enfermas que: a) persisten con convulsiones, b) no recuperan el estado de conciencia en el período poscomicial inmediato, c) presentan signos de déficit neurológico focal o de irritación meníngea, o d) cuando subsisten dudas con respecto al diagnóstico etiológico. La TAC podrá resultar normal, mostrar edema difuso o lesiones regionales cortico-subcorticales hipodensas, bilaterales aunque no perfectamente simétricas, con predominio en los lóbulos parietooccipitales. Sin embargo, su sensibilidad es baja.^{75,76} En la mayor parte de nuestras pacientes, la TAC sin contraste no mostró alteraciones, mientras que en un caso mostró lesiones hipodensas bioccipitales, que se relacionaron con hemianopsia. En este caso, la RMN confirmó la existencia de lesiones hipointensas en T₁ e hiperintensas en T₂ en las regiones referidas.⁶⁵

Dieckman y col.⁷⁷ informaron alteraciones visuales, como disminución de la agudeza y fopsias en alrededor del 25% de los casos de preeclampsia grave que, en mayor número, se relacionaron con estrechamiento arterial y edema de la retina. Sin embargo, la ceguera cortical transitoria es infrecuente: 1% a 3% de las pacientes.⁷⁸⁻⁸¹ El sustrato anatómico corresponde a edema cortico-subcortical occipital que afecta el centro de la visión y las vías ópticas. En su mayoría, las imágenes anormales se resuelven dentro de las dos semanas siguientes, en coincidencia con la mejoría del cuadro clínico.^{64,82-88}

Mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) se demostró el aumento del flujo sanguíneo en regiones occipitales cercanas a las lesiones mencionadas.^{89,90} Este hallazgo es adjudicado a una menor inervación adrenérgica en este sector, que no "protege" de la sobreperfusión y conduce al edema vasogénico.^{63,91}

En ocasiones, lesiones hiperintensas en T₁ sugieren la presencia de pequeñas hemorragias,⁹² que no observamos en nuestros casos. Las secuelas neurológicas relacionadas con áreas isquémicas se observan infrecuentemente.^{72,93-95}

En fecha reciente, Knopp y col.⁹⁶ demostraron mediante angiografía la presencia de vasoespasmo generalizado en dos pacientes con síndrome HELLP. Estos resultados confirman que el vasoespasmo se presenta ocasionalmente.

La gravedad no es consecuencia de la extensión y topografía de las lesiones sino de la persistencia de las convulsiones, del compromiso multiorgánico y de la activación de la coagulación; las complicaciones intracraneales más temidas son los hematomas y el edema cerebral difuso con hipertensión endocraneal,⁹⁷ que representan el 1.8% de los casos con eclampsia.⁶⁶ En la mayor parte de las sobrevivientes los síntomas revierten con el control de la tensión arterial y el tratamiento de las convulsiones.

Complicaciones respiratorias

La preeclampsia-eclampsia se asocia con síndrome de distrés respiratorio del adulto, con una frecuencia variable, hasta en 14% de los casos.⁹⁸⁻¹⁰² Di Federico y col.¹⁰³ reunieron 24 pacientes con

distrés respiratorio vinculado a preeclampsia, con un puntaje de Murray¹⁰⁴ de 2.4 ± 0.9 ; sólo 6 pacientes requirieron asistencia respiratoria mecánica, que se extendió por cortos períodos: 24 a 48 horas. En fecha reciente, Huang y col.¹⁰⁵ registraron, durante un período de 10 años, 17 casos de edema pulmonar asociado a preeclampsia. Ocho de ellos recibieron apoyo respiratorio mecánico, una de las pacientes falleció. Estos datos ponen en evidencia que, con el tratamiento actual, la mayor parte de los casos de preeclampsia con lesión pulmonar se resuelven con rapidez.

La evolución del cuadro respiratorio se complica en presencia de insuficiencia renal aguda oligoanúrica.¹⁰⁶ En el síndrome HELLP el compromiso de la función renal es frecuente. Diversos factores favorecen la aparición de distrés pulmonar en el síndrome HELLP,¹⁰⁷ en particular la expansión de la volemia en el intento de revertir la oligoanuria asociada.

Sibai y col.⁵⁶ publicaron 32 casos de síndrome HELLP con insuficiencia renal aguda, incluyendo 10 enfermas con tratamiento dialítico, 9 de ellas cursaron con edema agudo de pulmón de causa multifactorial. Esta situación se presenta en el contexto de las modificaciones fisiológicas que impone la gestación. Durante el embarazo, el volumen líquido extracelular, intravascular y extravascular se incrementa progresivamente hasta arribar al parto, y aun más en el puerperio inmediato, al aumentar el volumen intravascular por reabsorción del edema. En la preeclampsia, incluyendo el síndrome HELLP, el volumen intravascular disminuye, con acumulación manifiesta de líquido intersticial, aunque en ocasiones el edema resulta inaparente. El principal motivo de extravasación reside en una alteración de la permeabilidad capilar y en la disminución de la presión oncótica que llega a valores de 17-18 mm Hg en quienes padecen la enfermedad.

En el último trimestre del embarazo se aprecia una disminución de la concentración de albúmina sérica de entre 20% y 50% con respecto al período pregestacional, y caída de la presión oncótica a valores promedio de 22 mm Hg.¹⁰⁸ Este cambio resulta del aumento del volumen plasmático, con hipoalbuminemia relativa. Además, se demostró incremento del catabolismo proteico sin aumento de la síntesis. El descenso aislado de la presión oncótica no se acompaña de edema pulmonar debido en parte a la caída concomitante de la presión coloidosmótica pericapilar y al aumento del flujo linfático intersticial; sin embargo, el "umbral de tolerancia" al eventual incremento de la presión hidrostática capilar se reduce.

La permeabilidad capilar para las proteínas se expresa por el coeficiente de reflexión, cuyo valor normal en el endotelio pulmonar es cercano a 1, lo que resulta en una membrana semipermeable que mantiene el gradiente transcapilar de presión oncótica. Aunque no fue medido, se infiere que en el síndrome HELLP el coeficiente de reflexión se reduce, si se considera que la permeabilidad capilar aumenta. La presión hidrostática capilar pulmonar media es 7 mm Hg. El aumento de la presión capilar dará lugar al pasaje de líquidos hacia el intersticio pulmonar que se traduce en edema cuando supera la capacidad de absorción de los linfáticos.¹⁰⁹ Toda acumulación ulterior de líquido ocasionará la ruptura del epitelio alveolar y la inundación de los espacios aéreos.

En presencia de insuficiencia renal oligoanúrica, la reabsorción del edema periférico durante el puerperio podría aumentar la presión capilar, en ausencia de insuficiencia cardíaca.¹⁰⁷ Igual resultado se obtendría ante excesos de expansión de la volemia, cualquiera fuera el tipo de solución parenteral empleada.

Diagnósticos diferenciales

Púrpura trombótica trombocitopénica

Cursa con deterioro del estado de conciencia, fiebre, mayor grado de hemólisis microangiopática y compromiso de la función renal. Las manifestaciones hemorragíparas en piel y mucosas no se observan en el síndrome HELLP y el compromiso hepático y pulmonar es menos frecuente. El recuento plaquetario usualmente es $< 20\,000/\text{mm}^3$ y la enzima láctico deshidrogenasa alcanza valores muy elevados.¹¹⁰⁻¹¹² En el puerperio, la trombocitopenia persistente debe hacer sospechar la presencia de púrpura trombótica trombocitopénica.

Síndrome urémico hemolítico

Es más frecuente durante el puerperio, con predominante compromiso de la función renal. La hipertensión arterial y la hematuria con proteinuria resultan hallazgos casi constantes. No afecta el

hígado. La trombocitopenia no es tan marcada al inicio de la enfermedad.^{44,111}

Hígado graso agudo del embarazo

Se destacan las náuseas, vómitos, dolor epigástrico, marcada ictericia con bilirrubinemia promedio superior a 10 mg/dl, ascitis y mayor compromiso del estado general que puede progresar al coma hepático. Las características humorales más significativas para su identificación son: tendencia a la hipoglucemia persistente a pesar de la infusión de soluciones dextrosadas, mayor grado de hiperbilirrubinemia y el aumento de las enzimas hepáticas en comparación con el síndrome HELLP, hipocolesterolemia, hipotrigliceridemia y alteraciones de la coagulación,¹¹² como hipofibrinogenemia, disminución del tiempo de protrombina y de la antitrombina III.¹¹³ En la mayor parte de los casos, las características ecográficas y topográficas confirman el diagnóstico y evitan la necesidad de biopsia.

Síndrome antifosfolipídico

La presencia de plaquetopenia, anemia hemolítica y afección de la función renal junto al compromiso de otros órganos puede en ocasiones semejar el síndrome HELLP. Sin embargo, la ausencia de fenómenos trombóticos arteriales y venosos y la elevación de los anticuerpos antifosfolipídicos diferencian ambas entidades. La hipertensión arterial se presenta en menos de la mitad de los casos, salvo cuando el síndrome antifosfolipídico resulta secundario a lupus eritematoso sistémico. No suele afectar el hígado.

Críterios de gravedad

Condiciones preexistentes como hipertensión arterial crónica, diabetes tipo 1, neuropatía o lupus eritematoso sistémico se vinculan con peor pronóstico.¹¹⁴⁻¹¹⁷ Una vez instalada la enfermedad, los niveles más bajos de plaquetopenia se relacionan con mayor prevalencia de complicaciones.

La brusca caída de la tensión arterial asociada con dolor abdominal podría indicar la ruptura de un hematoma hepático en la cavidad abdominal. En otras ocasiones es manifestación de desprendimiento placentario. La ascitis marcada, por encima de 1 000 ml, cursa con mayor índice de complicaciones cardíacas y pulmonares.¹⁰

La morbilidad elevada se relacionó con la existencia de valores de: 1) lactato deshidrogenasa (LDH) superiores a 1 400 U/l, 2) transaminasas hepáticas por encima de 150 U/l, 3) uricemia superior a 7.8 mg/dl.⁸ Comprobamos que cinco pacientes pertenecientes a la clase 1 reunieron estos requisitos; tres cursaron con deterioro de la función renal con niveles de creatinemia superiores a 1.1 mg/dl y las convulsiones se registraron en dos casos.⁴

La hipoglucemia persistente refleja el severo compromiso hepático y se relaciona con mal pronóstico, tal como observó Weinstein en el primer caso que asistió.¹¹⁸

Conducta terapéutica

Todas las pacientes deben ingresar en áreas de cuidados críticos obstétricos en centros asistenciales especializados.⁴

Corticoides

Se destaca la acción beneficiosa de los corticoides en el síndrome HELLP durante el parto, que se expresa por la rápida recuperación de la plaquetopenia y disminución de las transaminasas hepáticas, con normalización de la tensión arterial en la mayor parte de los casos.^{119,120} Si bien el uso de dexametasona obtuvo una amplia difusión al relacionarlo con la recuperación parcial en el número de plaquetas, un reciente estudio controlado puso en duda la eficacia de este tratamiento.¹²¹

El efecto que los corticoides ejercen sobre las plaquetas es desconocido, aunque se sugiere una acción inmunológica. La dosis de dexametasona referida en la literatura es 10 mg cada 12 horas, hasta completar 30 mg.¹¹⁹⁻¹³¹ Sibai recomienda utilizar 2 dosis de 12 mg de betametasona por vía intramuscular cada 12 horas o 12 mg de dexametasona en igual período e interrumpir la gestación a continuación y no más allá de las 48 horas de establecido el diagnóstico y una vez completada las dos dosis. En nuestras pacientes administramos 16 mg de dexametasona para obtener la maduración pulmonar fetal en dos terceras partes de las gestantes, y desconocemos qué influencia pudo ejercer sobre el curso de la enfermedad.⁴ A pesar de que algunos estudios demostraron rápida recuperación

del recuento plaquetario y mejor evolución materna con el uso de corticoides durante el puerperio,¹³² otros autores expresaron dudas con respecto a su eventual beneficio. Vigil trató 17 puérperas con tres dosis de 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con intervalos de 12 horas entre dosis, observó un significativo incremento del recuento plaquetario sin modificaciones en las enzimas hepáticas ni en los valores de tensión arterial.¹³³

Interrupción de la gestación

Es el único tratamiento con efectividad reconocida. Como alternativa, se propuso prolongar aquellos embarazos con menos de 34 semanas con la finalidad de lograr maduración fetal con menor morbimortalidad perinatal. Con este objetivo se requiere monitoreo estricto de las condiciones materno-fetales, que permita identificar con rapidez signos clínico-humorales de agravamiento para alertar sobre la necesidad inmediata de interrumpir el embarazo.^{134,135} Esta conducta resultaría razonable en casos con preeclampsia no grave y estable en su condición clínica, y por lo tanto no aplicable en presencia de síndrome HELLP. En todos los casos optamos por una conducta no expectante y dar por finalizada la gestación, a pesar del grado de inmadurez fetal, dentro de las 24 horas de efectuado el diagnóstico.⁴ Sin embargo, este accionar conlleva el riesgo de mayor morbimortalidad perinatal dado que esta última está indirectamente vinculada con la edad gestacional y el bajo peso al nacer.¹³⁶⁻¹³⁹ y no guarda relación con la gravedad del compromiso materno. En nuestro grupo, de los 8 neonatos con menos de 1 000 gramos de peso, 2 fallecieron.⁴

Parto o cesárea

La presencia de síndrome HELLP no justifica la indicación de operación cesárea en todos los casos. En ausencia de complicaciones, pacientes con síndrome HELLP en trabajo de parto o con ruptura de membranas pueden parir por vía vaginal. De acuerdo con Sibai, la inducción del parto con ocitocina o prostaglandinas es aceptable si la edad gestacional supera las 32 semanas, la presentación es cefálica y el puntaje de Bishop excede de 5.^{3,132} La indicación de cesárea se considera con edad gestacional menor de 32 semanas con retraso del crecimiento intrauterino u oligohidramnios y puntaje de Bishop menor de 5, presencia de hematoma hepático subcapsular, sospecha de desprendimiento placentario, cesárea previa, fallo en la inducción del parto y deterioro de la condición clínica materna. Magann¹³¹ refiere un 87% de cesáreas en pacientes con síndrome HELLP y edad gestacional por debajo de 30 semanas, ya que la inducción del parto fue más exitosa entre aquellas con más de 30 semanas de embarazo que en quienes no alcanzaban esa edad gestacional.¹³³ En caso de optar por cesárea, es aconsejable colocar drenaje intraabdominal y suturar la piel con puntos separados para identificar y facilitar el drenaje de probables hematomas durante el puerperio a causa de la plaquetopenia.

Anestesia y analgesia

Con recuentos plaquetarios por debajo de 75 000/mm³ se evitará la anestesia regional.^{132,140} Con recuentos inferiores a 50 000/mm³ se efectuarán transfusiones previas a la anestesia regional con 1 unidad por cada 10 kg de peso corporal, esta conducta logra un efecto transitorio pero suficiente a los fines para los que se indicó. Vigil utilizó anestesia epidural en 36 casos y espinal en 4 pacientes con plaquetopenias menores de 100 000/mm³ sin complicación alguna,¹⁴¹ mientras que Sibai informó 16 pacientes con anestesia epidural y constató la presencia de hematoma en un caso.¹¹⁷ Sin embargo, cuando coexiste otra clase de coagulopatías, como coagulación intravascular diseminada, este tipo de anestesia se encuentra formalmente contraindicado. Se debe evitar el bloqueo pudiendo por el riesgo de provocar hematomas.¹³² Si se opta por la anestesia general, considerar que durante la intubación traqueal se produce taquicardia e hipertensión arterial refleja,¹⁴² que en pacientes plaquetopénicas podrá conducir a hemorragia cerebral. Para la analgesia durante el parto se aconseja el uso de opiáceos en bajas dosis como meperidina, 25 a 50 mg por vía intravenosa.¹³²

Prevención y tratamiento de las convulsiones

La profilaxis de la eclampsia se implementará en todos los casos con sulfato de magnesio, dosis de carga de 4 g por vía intravenosa en 10-20 minutos seguidos de infusión a razón de 2 g por hora,

hasta 24 horas luego del parto o cesárea. Los niveles terapéuticos se encuentran entre 4 y 8 mg/dl, aproximadamente, cercanos a aquellos que ejercen efectos tóxicos y por encima de los niveles fisiológicos: 1.5 a 2.5 mg/dl. En mujeres con preeclampsia grave esto reduce el porcentaje de convulsiones de 2% a 0.6%.³

El sulfato de magnesio posee efecto sinérgico con los bloqueantes cálcicos, al potenciar el efecto hipotensor de estos últimos, y con los relajantes musculares al prolongar la asistencia respiratoria luego de la cesárea. El sulfato de magnesio no es un agente hipotensor, dado que este efecto secundario es leve y transitorio. Durante su administración deberán controlarse los reflejos osteotendinosos, la ausencia del reflejo patelar es el signo que se correlaciona con valores cercanos a los niveles tóxicos, la frecuencia respiratoria no deberá disminuir de 12 respiraciones por minuto ni la diuresis caer por debajo de 30 ml/h por el riesgo de acumular magnesio en el organismo. En caso de toxicidad se recurre al gluconato de calcio al 10% en dosis de 10 ml por vía intravenosa durante 2 minutos.

Abordaje de la hipertensión arterial

El objetivo es mantener valores sistólicos por debajo de 160 mm Hg y diastólicos entre 90 y 105 mm Hg con el fin de evitar complicaciones neurológicas como las convulsiones y las hemorragias encefálicas, sin mayor deterioro de la circulación uteroplacentaria. Se tratarán aquellas gestantes que presentan hipertensión sistólica de 155 mm Hg o mayor y diastólica de 105 mm Hg o mayor.^{3,143} Las drogas de elección son labetalol, nifedipina e hidralazina. En el episodio agudo, la hidralazina en dosis de 5 mg por vía intravenosa durante 1-2 minutos podrá repetirse en caso de no obtener el efecto deseado, cada 10 minutos hasta un máximo de cuatro dosis. Si no hay respuesta se optará por otra droga.

El labetalol es otra opción válida en el tratamiento de urgencia: 20-40 mg por vía intravenosa durante 2-3 minutos, que podrán repetirse cada 10 minutos según la respuesta, hasta 4 veces, seguido de infusión inicial de 60 mg/hora, la dosis se duplica cada 15 minutos hasta obtener la respuesta deseada o una dosis máxima de 480 mg/hora o 2.4 g/día. No suele provocar efecto bradicardizante materno.

La nifedipina se indicará por vía oral en dosis de 10 mg, puede repetirse igual dosis a los 30 minutos si fuere necesario. En general, en la literatura existe una contraindicación casi absoluta para el uso de nifedipina por vía sublingual ante la posibilidad de provocar hipotensión arterial grave, sin embargo este efecto podría evitarse si se cumplen tres requisitos: pequeñas dosis iniciales, monitoreo permanente de la tensión arterial y una vía parenteral disponible.

El nitroprusiato de sodio se reserva para casos de emergencia y por cortos períodos para evitar la acción tóxica fetal de los tiocianatos, en dosis de 0.25 µg/kg/min, aumentando 0.25 µg/kg/min cada 5 minutos según la respuesta.

Para el tratamiento de mantenimiento por vía oral se prefiere el labetalol en dosis de 400 a 1 000 mg/día, la hidralazina 10-20 mg cada 6-8 horas, cuyo efecto máximo se obtiene a los 10-20 minutos; alfa metildopa 250-500 mg cada 6-8 horas, pico de acción a las 2 horas, dosis máxima 2 000 mg/día. Esta última carece de efectos nocivos sobre el feto y puede provocar hipotensión ortostática. La nifedipina de acción retardada, 10-30 mg cada 12 horas, o la amlodipina pueden ser de utilidad.

Para tratamientos prolongados se evitará el uso de atenolol ya que se asocia con retraso del crecimiento intrauterino, bradicardia e hipoglucemia neonatal. En pacientes con diabetes tipo 1 con síndrome HELLP asociado se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos durante la gestación y enalapril en el puerperio, sin lactancia.³ En toda otra circunstancia, los inhibidores de la enzima convertidora ejercen efectos deletéreos sobre el feto, también durante el período de lactancia. En el puerperio inmediato, la metilergonovina se encuentra contraindicada en pacientes con hipertensión arterial no controlada. Salvo en casos de edema agudo pulmonar los diuréticos no deberán utilizarse por disminuir aun más el flujo uteroplacentario y reducir o suprimir la lactancia.

Terapéutica del hematoma hepático

La presencia de un hematoma subcapsular no complicado requiere conducta expectante, evitando aquellos factores mecánicos que favorezcan la ruptura, como palpación abdominal, vómitos y convulsiones.¹⁴⁴ En caso de ruptura deberá tratarse de inmediato el *shock*

hemorrágico mediante expansión de la volemia, reposición de la masa globular mediante transfusiones y corrección de la coagulopatía con hemoderivados. Se efectuará laparotomía exploradora, favoreciendo la restitución sanguínea mediante el sistema de recuperación celular (*cell-saver*). Las opciones quirúrgicas para inhibir la hemorragia incluyen: taponamiento de la *lodge* y drenaje de la cavidad abdominal, éste es el método sugerido por la mayoría de los autores, sutura hemostática de la laceración hepática, o resección del lóbulo afectado.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Como alternativa o complemento del tratamiento quirúrgico se debe considerar la arteriografía y embolización selectiva.

Tratamiento de la oligoanuria

Se recomendó el uso de dopamina en bajas dosis, 1-4 µg/kg/min, para el tratamiento de la insuficiencia renal oligoanúrica, obteniendo la recuperación de la diuresis.¹⁴⁹ Lombaard y col.¹⁴³ propusieron la expansión de la volemia con soluciones cristaloides y la asociación de una infusión de dopamina cuando la respuesta a la primera no resultara satisfactoria.

Por su parte, Kellum y Decker¹⁵⁰ efectuaron un metanálisis en una población general y mostraron en forma concluyente que el uso de dopamina no modificó el curso de la insuficiencia renal aguda, el requerimiento dialítico, ni la mortalidad. En caso de optar por expandir la volemia, ésta se efectuará bajo estricta vigilancia, dada la posibilidad de provocar edema pulmonar cuya etiología es multifactorial y no siempre vinculada a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.¹⁰⁷

En nuestra casuística, sólo una paciente necesitó tratamiento hemodialítico, mientras que el resto recuperó la función renal luego de un breve período, una vez eliminado el factor causal.⁴⁵

Plasmaféresis

Durante la gestación, el procedimiento no arrojó resultados satisfactorios. En el puerperio, el tratamiento con plasmaféresis podrá incrementar el recuento plaquetario cuando los valores alcanzan niveles críticos con riesgo de hemorragia encefálica,^{151,152} si no hubo respuesta a los corticoides.

Transfusión de plaquetas

Está indicada en todos los casos con recuentos plaquetarios menores de 20 000/mm³ por el riesgo de hemorragias espontáneas,

en particular de localización encefálica en los casos de eclampsia.¹⁵³ También se indicará terapia transfusional antes de la intubación traqueal, anestesia regional, parto u operación cesárea con recuentos por debajo de 50 000/mm³.

Conclusiones

Se consideran tres puntos clave para disminuir los riesgos de preeclampsia grave, incluido el síndrome HELLP. En primer lugar, identificar aquellos factores de riesgo de la enfermedad, por ejemplo: diabetes, hipertensión crónica, enfermedad renal u obesidad, de ser posible en el período pregestacional, con la intención de minimizar el peso de éstos antes de que se produzca la preeclampsia. Segundo: controles frecuentes y adiestramiento de la paciente sobre la aparición de signos precoces para la detección de la enfermedad. En tercer lugar, planear la interrupción de la gestación en el momento oportuno evaluando el riesgo materno y fetal.¹³² En forma seriada y con la frecuencia que el caso imponga se realizarán pruebas no estresantes, estudio Doppler uteroplacentario, valoración del crecimiento fetal, perfil biofísico e índice del líquido amniótico.

Durante el período de internación se completarán diversos estudios, se estabilizarán los valores de la tensión arterial, se corregirán grados extremos de plaquetopenia mediante terapia transfusional, se instituirá prevención o tratamiento anticonvulsivo y se procederá a la maduración pulmonar fetal, como requisitos necesarios previos a la inducción del parto u operación cesárea.¹⁵⁴ La mayor parte de las gestantes con síndrome HELLP recuperan los valores humorales y normalizan la tensión arterial dentro de los primeros 3 a 5 días del puerperio, mientras que unos pocos casos requieren hasta una semana.

En nuestro grupo de pacientes, el reconocimiento temprano del síndrome HELLP y la interrupción del embarazo se relacionaron con baja prevalencia de complicaciones graves, óptima supervivencia materna y baja mortalidad perinatal cuando el tratamiento se realizó en centros de alta complejidad asistencial.⁴

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007

Bibliografía

- Rath W, Faridi A, Dudenhausen J. HELLP syndrome. *J Perinat Med* 2000; 28:249-60.
- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142:159-67.
- Sibai B. A practical plan to detect and manage HELLP syndrome. *OBG Management* 2005; 17:52-69.
- Malvino E, Muñoz M, Ceccotti C y col. Complicaciones maternas y mortalidad perinatal en el síndrome HELLP. Registro multicéntrico en unidades de cuidados intensivos del área Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65:17-23.
- Hohagschwandtner M. HELLP needs help. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1271-2.
- Martin J, Blake P, Perry K, McCaul J, Hess W, Martin R. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1500-13.
- Sibai B, Ramadan M, Usta I, Salama M, Mercer B, Friedman S. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1000-1006.
- Audibert F, Friedman S, Frangieh A, Sibai B. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:460-4.
- Haddad B, Barton J, Livingston J, Chahine R, Sibai B. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:444-8.
- Martin J, Rinehart B, May W, Magann E, Terrone D, Blake P. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1373-1384.
- Onrust S, Santema J, Aarnoudse J. Pre-eclampsia and HELLP syndrome still cause maternal mortality in the Netherlands and other developed countries; can we reduce it? *Europ J Obstet Gynecol* 1999; 82:41-6.
- Vigil-De Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72:17-23.
- Almuna R, Irribarra D, Tisne J. Pre-operative suspicion of liver rupture during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61:63-4.

- Voto L, Martín M, Suárez A, Bonfante M y col. Rotura espontánea de hígado: temida complicación de la preeclampsia. *Prensa Med Arg* 1993; 80:16-9.
- Rinehart B, Terrone D, Magann E, Martin R, May W, Martin J. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:196-202.
- Aldemir M, Bac B, Taçyıldız I, Yagmur Y, Keles C. Spontaneous liver hematoma and a hepatic rupture in HELLP syndrome: report of two cases. *Surg Today* 2002; 32:450-3.
- Strate T, Broering D, Bloechle C y col. Orthotopic liver transplantation for complicated HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264:108-11.
- O'Hara Padenn M. HELLP syndrome: recognition and perinatal management. *Am Fam Physician* 1999; 60:829-39.
- Murray D, Clarke T, McKenna P, Phillips R, Geary M, O'Riordan M. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J* 2001; 94:16-8.
- Dötsch M, Hohmann P, Kül P. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156:389-91.
- Gleeson R, Walshe J. HELLP syndrome continues to be a diagnostic and management dilemma. *Ir J Med* 1997; 90:8.
- Faridi A, Heyl W, Rath W. Preliminary results of the international HELLP-multicenter-study. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 69:279-80.
- Gaber L, Lindheimer M. Patología del riñón, hígado y encéfalo. En: Lindheimer M, Roberts J, Cunningham F, eds. Hipertensión en el embarazo. México. McGraw-Hill Interamericana; 2001; pp 216-37.



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, dirección de correspondencia
y otros datos del autor.

B - El Efecto Trombogénico de una Citoquina Inflamatoria sobre los Trofoblastos de Mujeres con Preeclampsia



Haw C. Kwaan

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Instructor. Hematology and Oncology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Division of Hematology/Oncology and Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Chicago, EE.UU.

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat051/06n14000a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en

www.sicisalud.com/des/des051/06n14000a.htm

Abstract

Objective: This study was undertaken to investigate whether the increased thrombogenic potential of cytotrophoblastic cells of women with preeclampsia can be accounted for by increased rates of apoptosis. **Study design:** Cytotrophoblasts were isolated from the placenta of (a) nulliparous women without hypertensive disease who delivered at term and (b) nulliparous women with preeclampsia. The cytotrophoblasts were identified by morphology, and cytokeratin and GnRH positivity. The inflammatory cytokine TNF- α was added to cytotrophoblasts in vitro and incubated for 24 hours. Tissue factor antigen, activity and amount of apoptosis were evaluated both before and after TNF- α stimulation. **Results:** TNF- α stimulation significantly increased tissue factor activity both in the cytotrophoblasts of women with (0.08 ± 0.04 pmol/min/ 10^6 cells to 0.53 ± 0.19 pmol/min/ 10^6 cells) and without (0.07 ± 0.04 pmol/min/ 10^6 cells to 0.30 ± 0.16 pmol/min/ 10^6 cells) preeclampsia. TNF- α stimulation of the cytotrophoblasts also significantly increased tissue factor antigen in the cytotrophoblasts of both groups of women (3.6 ± 0.9 fmol/ 10^6 cells to 34.0 ± 7.5 fmol/ 10^6 cells, and 7.5 ± 1.4 fmol/ 10^6 cells to 25.4 ± 2.2 fmol/ 10^6 cells, respectively). For both tissue factor antigen and activity, the magnitude of increase after stimulation was significantly greater in the preeclamptic cytotrophoblasts. In contrast, both normal and preeclamptic cytotrophoblasts showed similar increases in their apoptotic indices (approximately 2-fold) after induction by TNF- α . **Conclusion:** The greater response of tissue factor activity and antigen to TNF- α by preeclamptic cytotrophoblasts cannot be accounted for by the increase in apoptosis. These data suggest that preeclamptic cytotrophoblasts are inherently more thrombogenic and more sensitive to TNF- α stimulation.

Artículo completo en inglés: www.sicisalud.com/dato/dat051/06n14000i.htm

Introducción

Entre las complicaciones del embarazo, la preeclampsia es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.^{1,2} La extracción de la placenta conduce a la resolución de la enfermedad, hallazgo que indica que ciertas alteraciones en la placenta desempeñan un papel importante en la patogenia del trastorno. Estudios histológicos en la placenta de pacientes con preeclampsia también demuestran anomalías en el endotelio y los citotrofo blastos, que incluyen la alteración de la diferenciación tardía del citotrofo blasto, el fracaso de la invasión de dicho tejido por el endotelio y la notable proliferación del estrato citotrofo blástico. Dichos cambios pueden ser reproducidos en cultivos de citotrofo blastos en condiciones de hipoxia.³

Una cantidad de observaciones revelaron también que las mujeres con preeclampsia tienen una respuesta inflamatoria materno-fetal

Resumen

Objetivo: El presente estudio se realizó con el fin de investigar si el incremento del efecto trombogénico de las células del citotrofo blasto de las mujeres con preeclampsia puede ser explicado por el aumento de la tasa de apoptosis. **Diseño del estudio:** Se aislaron células del citotrofo blasto de la placenta de: a) mujeres nulíparas sin hipertensión arterial, con parto de término y b) mujeres nulíparas con preeclampsia. Los citotrofo blastos fueron identificados por la morfología celular y la positividad frente a marcadores para citoqueratina y GnRH. Se agregó a dichas células, *in vitro*, la citoquina inflamatoria factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y se las incubó durante 24 horas. Se evaluaron el antígeno del factor tisular, su actividad y el grado de apoptosis, antes y después de la estimulación con FNT- α . **Resultados:** La estimulación con FNT- α aumentó significativamente la actividad del factor tisular, tanto en los citotrofo blastos de las mujeres con preeclampsia (0.08 ± 0.04 pmol/min/ 10^6 células a 0.53 ± 0.19 pmol/min/ 10^6 células) como en los de aquellas sin esa complicación (0.07 ± 0.04 pmol/min/ 10^6 células a 0.30 ± 0.16 pmol/min/ 10^6 células). También se produjo incremento significativo de la cantidad del antígeno de factor tisular en los citotrofo blastos de ambos grupos de participantes (3.6 ± 0.9 fmol/ 10^6 células a 34.0 ± 7.5 fmol/ 10^6 células, y 7.5 ± 1.4 fmol/ 10^6 células a 25.4 ± 2.2 fmol/ 10^6 células, respectivamente). La magnitud del incremento del antígeno y de la actividad del factor tisular posterior a la estimulación fue significativamente mayor en los citotrofo blastos de las gestantes con preeclampsia. Por el contrario, la elevación del índice de apoptosis del trofo blasto fue similar (aproximadamente el doble) luego de la inducción con FNT- α , tanto en las mujeres con preeclampsia como en aquellas sin tal complicación. **Conclusión:** El aumento del antígeno y de la actividad del factor tisular en respuesta a la exposición del citotrofo blasto de mujeres con preeclampsia al FNT- α no puede ser explicado por el incremento de la apoptosis. Los datos presentados sugieren que los citotrofo blastos tienen, en la preeclampsia, mayor potencia trombogénica intrínseca y son más sensibles a la estimulación por el FNT- α .

anormal. Durante los dos primeros trimestres de la gestación, el riesgo de preeclampsia se correlaciona con elevación de los niveles séricos de marcadores inflamatorios, incluidos el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), el receptor soluble p55 y los receptores 1 y 2 para FNT- α , el receptor para interleuquina 2 (IL-2) y la activación de leucocitos.⁴⁻¹⁰ También se halló incremento de marcadores de la activación endotelial, como la molécula de adhesión endotelial 1 y la fibronectina celular ED+,^{4,11,12} y activación del sistema de la coagulación en pacientes con preeclampsia,¹³ lo cual apoya la hipótesis de que factores protrombóticos pueden inducir isquemia placentaria e incrementar el riesgo de preeclampsia.¹ Además, se observó aumento de la apoptosis en citotrofo blastos y sincitiotrofo blastos placentarios.^{14,15} La combinación de estos hallazgos sugirió la hipótesis de que ciertos cambios inflamatorios durante las etapas iniciales del embarazo activan el sistema de la coagulación y aumentan la muerte celular, de modo que, finalmente, serían responsables de la alteración de la transformación placentaria observada en las mujeres con preeclampsia.

Debido a la posibilidad de que las modificaciones inflamatorias al inicio de la gestación se vinculen con los hallazgos tardíos en la preeclampsia, estudiamos el efecto *in vitro* del FNT- α sobre citotrofo blastos obtenidos en cultivos primarios de placenta. Formulamos

Recepción: 12/7/2006 - Aprobación: 25/2/2007

Participaron en la investigación: Lisa N. Boggio, William Grobman, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Division of Hematology/Oncology and Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center Chicago, EE.UU.

Patrocinio: El trabajo fue financiado parcialmente por la A. N. and Pearl G. Barnett Family Foundation.

la hipótesis de que los citotrofoblastos placentarios mostrarían aumento de la apoptosis, así como de su potencia procoagulante, en respuesta a una citoquina inflamatoria, de acuerdo con la medición del antígeno y de la actividad del factor tisular (FT).

Materiales y métodos

Se obtuvieron placentas a partir de una población de mujeres con preeclampsia y de otra de control sin dicha complicación. La preeclampsia fue definida como la aparición, después de las 20 semanas de gestación, de presión arterial (PA) sistólica > 140 mm Hg o PA diastólica > 90 mm Hg en dos ocasiones, con un intervalo mínimo de 6 horas entre ellas, junto con proteinuria > 300 mg/24 horas o $\geq 2+$ en tiras reactivas para orina. Se excluyeron del estudio las mujeres con enfermedades preexistentes (hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus, enfermedad autoinmune o insuficiencia renal), con antecedentes de muerte fetal intrauterina o con gestación menor de 34 semanas en el momento de la presentación del parto o inicio de la preeclampsia.

Las placentas fueron procesadas dentro de las 4 horas posteriores al parto, según una modificación del método de Kliman.^{16,17} En forma resumida, se procedió a disecar las placentas de la membrana coriónica, los vasos y los tejidos fibrosos, y a lavarlas minuciosamente con solución salina balanceada de Hank (*Hank's Buffered Salt Solution*, HBSS). Se seleccionaron y desmenuzaron aproximadamente 100 g de tejido húmedo, y se realizó digestión con tripsina y desoxirribonucleasa I mediante incubación a 37°C durante 30 minutos. Posteriormente, la mezcla fue filtrada y se agregó suero fetal bovino (*fetal calf serum*, FCS) al líquido filtrado que contenía una suspensión celular, para finalizar la proteólisis. Dicha suspensión celular fue centrifugada a 1 200 x durante 30 minutos, según un gradiente de Percoll discontinuo. Se apartaron las células de la interfase, se las lavó con HBSS y se las suspendió nuevamente en medio MEM con D-valina de Eagle, el cual contenía 20% de FCS dializado, 1% de glutamina y 50 µg/ml de gentamicina. La suspensión celular obtenida, rica en citotrofoblastos, fue luego preincubada durante 4 horas a 37°C en suero fetal bovino al 10%, junto con 50 µg/ml de gentamicina, y sembrada en 6 pocillos revestidos de membrana extracelular (Matrigel™). Se incubaron los preparados en CO₂ al 5%, a 37°C, durante una noche. Los citotrofoblastos fueron identificados en los cultivos de acuerdo con su morfología y con tinciones inmunohistoquímicas para citoqueratina (8.12, clon cr92 para citoqueratina 18), para GnRH (positiva) y para vimentina (negativa). Las células endoteliales se identificaron mediante tinción para CD 31. La presencia de leucocitos contaminantes se reconoció con la tinción para CD 45. Todos los experimentos se realizaron durante el primer pasaje de las células, dentro de los 5 días de su obtención.

Los citotrofoblastos, aproximadamente 2 x 10⁵ células por pocillo, en 6 pocillos, fueron expuestos a una concentración final de 20 ng/ml de FNT-alfa durante 24 horas, a 37°C, para inducir la apoptosis.¹⁸ Los preparados de control respectivos se incubaron en igual volumen de los medios de cultivo. También se utilizó ligando de Fas para inducir la apoptosis. No se observó ningún efecto inductor de la apoptosis (datos no presentados), hecho que confirmó un informe previo sobre la falta de funcionalidad del Fas expresado por los citotrofoblastos.¹⁹ Por consiguiente, no se utilizó adicionalmente el ligando de Fas en este estudio.

Se realizó tinción de las células con Annexin V y yoduro de propidio, de acuerdo con el protocolo de detección de apoptosis del equipo de reactivos de R&D systems (Mineápolis, EE.UU.).²⁰ La actividad del FT se determinó en las suspensiones celulares según un protocolo modificado de Consonni y col.²¹ La sensibilidad de esta prueba es 0.01 pmol/min/10⁶, y su coeficiente de variación es 48%. La prueba para el antígeno de FT se realizó de acuerdo con el protocolo del equipo IMUBIND de actividad del factor tisular por ELISA, de American Diagnostica (Greenwich, EE.UU.). En esta prueba, el coeficiente de variación de la misma determinación es 4.5% y aquel entre diferentes determinaciones es 7.5%. Su sensibilidad es 20 pg/ml.

Todos los resultados se presentan como el promedio \pm la desviación estándar (DE). Las diferencias entre los valores promedio se analizaron mediante la prueba t de Student. Se calculó la magnitud del cambio en la actividad y el antígeno del FT de los citotrofoblastos luego de la estimulación con FNT-alfa, como el porcentaje del valor previo en la

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes.

	Controles sanas	Con preeclampsia
Número de placentas	9	9
Edad materna	31 \pm 6	29 \pm 6
Edad gestacional	40 \pm 1	37 \pm 3
Cesárea	11%	11%

Resultados expresados como el promedio y la desviación estándar (p > 0.05).

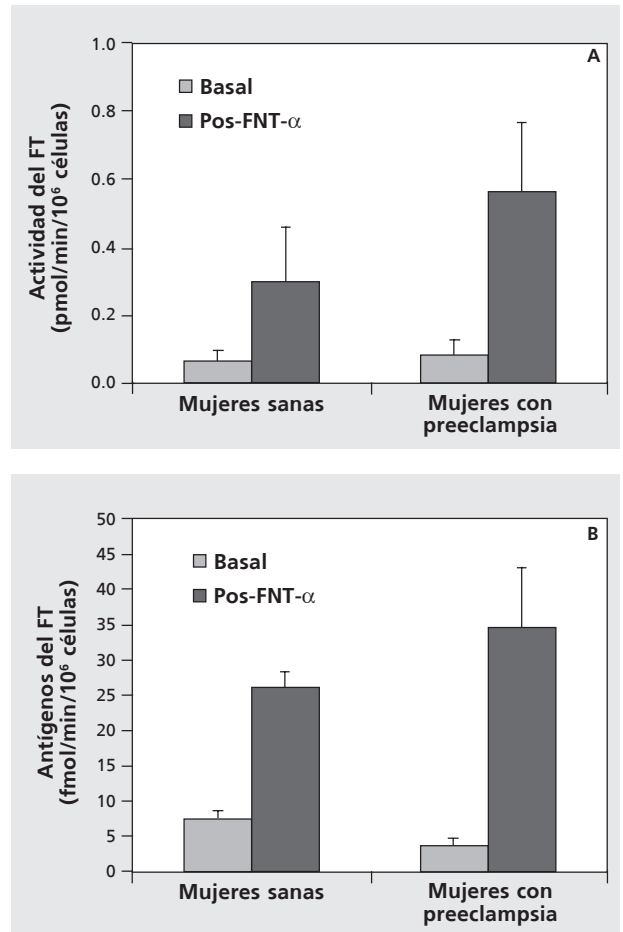


Figura 1. Actividad (A) y antígenos (B) del FT de citotrofoblastos de placenta de mujeres sanas o con preeclampsia, antes y después de la incubación con FNT-alfa (20 ng/ml) durante 24 horas.

prueba respectiva. Todas las pruebas tuvieron dos colas y se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0.05. El análisis estadístico empleó el programa Minitab 13 (Minitab Inc., State College, EE.UU.).

El Comité de Revisión Institucional de la *Northwestern University* aprobó el protocolo de este estudio.

Resultados

Se obtuvo la placenta de 9 mujeres con preeclampsia y de otras 9 sin esa complicación. Las características demográficas de las participantes se presentan en la tabla 1. Las placentas se utilizaron para comparar el índice de apoptosis en cada grupo. A partir de estas 18 placentas se seleccionaron 10 en forma aleatoria (5 de cada grupo) para analizar adicionalmente la presencia del antígeno de FT y determinar su actividad.

La actividad del FT de los citotrofoblastos se examinó antes y después de su incubación con FNT-alfa, en una concentración final de 20 ng/ml durante 24 horas, a 37°C. Se prepararon 6 pocillos con suspensión de citotrofoblastos, con aproximadamente 2 x 10⁵ células por pocillo, a partir de placentas sanas y de otras de pacientes con preeclampsia. La figura 1A muestra la actividad del FT antes y después de la estimulación con FNT-alfa. Inicialmente, dicha actividad correspondió a 0.07 \pm 0.04 pmol/min/10⁶ células en los citotrofoblastos sanos, y a 0.08 \pm 0.04 pmol/min/10⁶ en los citotrofoblastos en

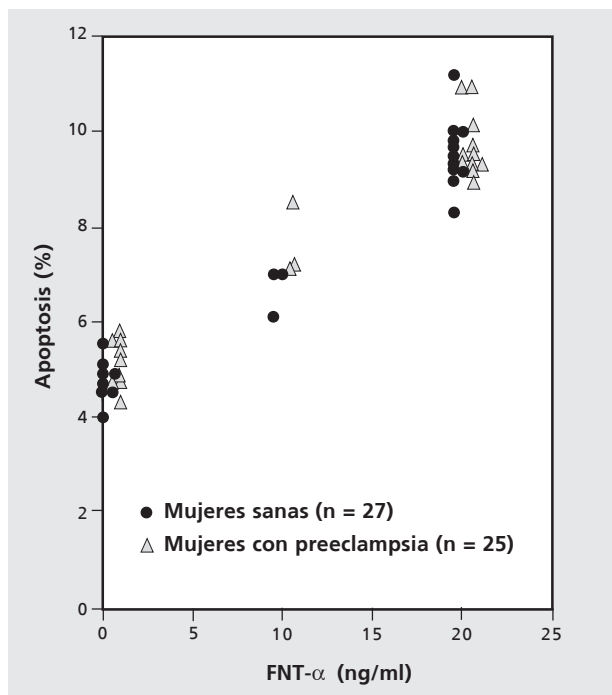


Figura 2. Índice de apoptosis de los citotrofbastos de placentas de mujeres sanas o con preeclampsia, antes y después de la incubación con FNT-alfa (20 ng/ml) durante 24 horas.

situación de preeclampsia ($p > 0.05$). Después de la estimulación con FNT-alfa, la actividad del FT se incrementó en los citotrofbastos sanos a 0.30 ± 0.16 pmol/min/ 10^6 ($p < 0.01$); por el contrario, en los citotrofbastos de pacientes con preeclampsia dicha actividad aumentó a 0.53 ± 0.19 pmol/min/ 10^6 ($p < 0.001$). En esta última situación los citotrofbastos mostraron mayor respuesta a la estimulación con FNT-alfa ($614\% \pm 122\%$ versus $403\% \pm 151\%$, $p < 0.05$).

Por medio de inmunoensayo enzimático (ELISA) se cuantificó también el antígeno del FT, antes y después de la incubación de los citotrofbastos con FNT-alfa en una concentración final de 20 ng/ml, durante 24 horas, a 37°C . En la figura 1B se presentan tales resultados. Al inicio del estudio, los citotrofbastos de mujeres sin hipertensión mostraron una concentración de antígeno del FT de 7.5 ± 1.4 fmol/ 10^6 células, en tanto que aquellos provenientes de pacientes con preeclampsia tuvieron una cantidad menor de ese antígeno, de 3.6 ± 0.9 fmol/ 10^6 células ($p < 0.001$). Luego de la estimulación con FNT-alfa, el antígeno del FT aumentó en los citotrofbastos sanos a 25.4 ± 2.2 fmol/ 10^6 células ($p < 0.0001$). En los citotrofbastos de mujeres con preeclampsia, la estimulación también aumentó los niveles de antígeno a 34.0 ± 7.5 fmol/ 10^6 células ($p < 0.0001$), pero la magnitud de la respuesta fue mayor ($852\% \pm 127\%$) que en los citotrofbastos sanos ($252\% \pm 76\%$, $p < 0.001$).

Antes y después de la incubación celular con FNT-alfa (como se describió más arriba) se separaron diferentes muestras de citotrofbastos, que fueron teñidas con Annexin V y yoduro de propidio marcados con FITC. Se cuantificó el porcentaje de citotrofbastos apoptóticos, y el resultado se presenta en la figura 2. El índice basal de apoptosis en el grupo de placentas sanas fue $5.0\% \pm 0.5\%$, mientras que en células de pacientes con preeclampsia fue $5.1\% \pm 0.4\%$. No hubo ninguna diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$). Con posterioridad a la estimulación con FNT-alfa, los índices de apoptosis fueron $9.6\% \pm 0.7\%$ y $9.7\% \pm 0.6\%$, respectivamente. Esos valores no difirieron entre sí ($p > 0.05$) y tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa alguna en la magnitud de la respuesta apoptótica al FNT-alfa entre los citotrofbastos de mujeres sanas o con preeclampsia.

Discusión

El presente trabajo se basó en un modelo celular²² con el objetivo de estudiar la disfunción de la coagulación de la placenta en situación

de preeclampsia, tanto en presencia de estimulación por citoquinas inflamatorias como en su ausencia. Según este modelo, la coagulación es iniciada por el acoplamiento del FT con fosfatidilserina sobre la superficie celular. Los resultados de este estudio revelan que, en condiciones basales, el antígeno del FT no está presente en mayor grado en las pacientes con preeclampsia y que su actividad no difiere significativamente de la observada en placentas de mujeres sanas. Sin embargo, luego de la estimulación con la citoquina inflamatoria FNT-alfa, los citotrofbastos de placentas de mujeres con preeclampsia mostraron incremento de mayor magnitud en la actividad procoagulante del FT. Este hecho sugiere que los citotrofbastos de placentas de pacientes preeclámpsicas son particularmente sensibles a la estimulación inflamatoria. Es sabido que durante la gestación normal se produce también aumento de la respuesta inflamatoria en la madre. Ello es puesto de manifiesto a través de signos de activación de los leucocitos, con incremento de la expresión de CD 11b, CD 14 y CD 64,⁸ así como de los monocitos, con mayor expresión de CD 11a, CD 11c, CD 18, CD 68 y del ARNm de la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos.^{9,23} Los hallazgos presentados, que demuestran la relación entre una citoquina inflamatoria y el aumento de la actividad procoagulante, indican que una alteración inicial de la respuesta inflamatoria puede desencadenar los eventos fisiopatológicos subsiguientes que resultan en la preeclampsia.

Se conoce que el FNT-alfa induce apoptosis en una variedad de células.²⁴ Los resultados de este trabajo indican que ello también se verifica en el caso de los citotrofbastos. Nuestros hallazgos concuerdan, en parte, con los de Crocker y col.,²⁵ quienes revelaron que los citotrofbastos y los sincitiotrofbastos sufren apoptosis luego de la estimulación con la combinación de FNT-alfa e interferón gamma (IFN-gamma). Dichos autores también demostraron que el grado de apoptosis era mayor en los citotrofbastos de mujeres con preeclampsia después de la estimulación con la citoquina. A diferencia de esos resultados, no hallamos que el índice de apoptosis difiriera en células placentarias de pacientes con preeclampsia, comparadas con el observado en placentas de mujeres sanas. Una posible explicación de esta diferencia podría relacionarse con que, en nuestro estudio, la apoptosis fue inducida por FNT-alfa solo y no por la combinación de éste con IFN-gamma; usada por Crocker y col.²⁵

El mecanismo exacto por el cual el FNT-alfa, una citoquina inflamatoria, induce la actividad procoagulante es aún incierto. Las células apoptóticas poseen propiedades trombogénicas y expresan incremento de la actividad del FT, pero no del antígeno de ese factor.²⁶ Ello se atribuye a la activación del FT presente en la membrana celular, cuando la fosfatidilserina es expuesta al tener lugar la apoptosis. Propusimos que el aumento de la actividad del FT podía relacionarse con el incremento de la apoptosis de los citotrofbastos, en condiciones de preeclampsia. Sin embargo, dicho grado de apoptosis no fue mayor en las células de mujeres con preeclampsia, lo cual torna poco probable que la respuesta apoptótica a la inflamación sea el mecanismo final responsable del aumento del potencial procoagulante.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007



Más información en www.siic.salud.com
bibliografía completa, dirección de correspondencia,
otros datos de los autores y full text.