

2

SINDROME HELLP

Evolución Histórica

• Carlos A. Gómez Fajardo

RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica sobre el Síndrome de Elevación de Enzimas Hepáticas, Trombocitopenia y Hemólisis, complicación poco frecuente y grave de la hipertensión inducida por el embarazo. Se presenta igualmente un breve sumario de sus aspectos fisiopatológicos con el objeto de servir como guía práctica para el clínico enfrentado a pacientes con esta patología. Se hace un énfasis especial en el desarrollo histórico de los conocimientos pertinentes.

Palabras claves: Síndrome Hellp, Toxemia, Hipertensión Inducida por el embarazo.

SUMMARY

It is presented a review on HELLP Syndrome (Hemolypsis, Liver Enzymes Elevation and Low Platelets), a rare but severe complication of Pregnancy Induced Hypertension. There is emphasis on its Physio-patological aspects in order to give some useful information to the clinicians. Also, there is a brief review on the historical aspects related on the knowledge of this entity.

Key words: Hellp syndrome, Toxemia, Pregnancy Induced Hypertension.

* Profesor Ginecología y Obstetricia Universidad Pontificia Bolivariana y Universidad de Antioquia Medellín.

Separatas: A.A. 1178 Medellín, Colombia S.A.

INTRODUCCION

Bajo la sigla Inglesa HELLP (H: Hemolysis; E: Elevated Enzymes; L: Liver; LP: Low Platelets) se ha caracterizado un síndrome de frecuente ocurrencia que sobreviene como complicación de la Hipertensión Inducida por el Embarazo. Las iniciales correspondientes a Hemólisis, Elevación de Enzimas Hepáticas y Trombocitopenia han servido para que muchos autores se refieran a este síndrome cada vez con mayor frecuencia y precisión. La referencia original de Weinstein (1) en 1982 ha sido base para que en los años subsiguientes los autores aporten ideas y datos que contribuyan a precisar más las características de esta importante condición clínica. Para el año de 1990, con la publicación de Sibai (2) aparece el artículo que define con mayor solidez los criterios diagnósticos de esta entidad.

El objetivo de esta breve exposición es presentar un "estado del arte" del síndrome HELLP en el momento actual, recordando los artículos que fueron hitos especiales en este tópico tanto en los últimos años como en las referencias más antiguas. Se espera que la presentación organizada de esta información sea de importancia para el clínico práctico.

DEFINICION

En las Tablas # 1 y # 2 se resumen los datos más relevantes de las dos referencias ya citadas. A los tradicionales criterios para el diagnóstico de la H.E.E. (Hipertensión Inducida por el Embarazo) grave, Weinstein adiciona el síndrome HELLP, describiendo los hallazgos en 29 pacientes, 20 primigestantes y 9 multigestantes, con promedios de edad de 24 años y 32.5 semanas de edad gestacional con rangos entre 24 y 36.5 semanas. El artículo de Sibai define los parámetros de laboratorio que

deben cuantificarse para el diagnóstico de HELLP. Sus definiciones se apoyan en la observación metódica de más de tres centenares de casos de la entidad. Citando textualmente a Sibai (3) se pueden describir así las pautas básicas del síndrome: "Las pacientes que lo desarrollan más probablemente son mayores de 25 años, de raza blanca y multíparas. La paciente usualmente tiene un súbito aumento de peso con síntomas similares a un cuadro viral inespecífico. La hipertensión y proteinuria pueden ser mínimas o estar ausentes. El diagnóstico diferencial debe incluir un gran número de condiciones médicas o quirúrgicas como gastroenteritis, hepatitis, enfermedad de la vesícula biliar, pielonefritis, necrosis aguda grasa del embarazo, trombocitopenia de origen inmune, lupus eritematoso y púrpura trombocitopénica".

Continuando con la opinión de este último autor, es también característico del HELLP la resolución espontánea, habiendo sido básicamente de apoyo el manejo dado a sus casos. Como suele ser aceptado en la literatura, el síndrome HELLP es una complicación grave del embarazo que puede comportar elevadas tasas de mortalidad materna y fetal.

ANTECEDENTES

Kistner y Assall (4), de Cincinnati, publican en *Annals of Internal Medicine* en 1950 el caso de una paciente ecláptica que desarrolla fenómenos hemolíticos agudos y trastorno tubular renal. En la introducción de su artículo destacan el hecho ampliamente conocido ya a inicios de la década de los cincuenta, de la presencia de hemoglobinuria y falla renal, junto con otras características de anatomía patológica en algunos casos de muerte por complicaciones obstétricas. Para esta época está ampliamente descrito en

TABLA 1: CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA HIPERTENSION SEVERA INDUCIDA POR EL EMBARAZO

(Weinstein, 1982)

- P.A. Mayor de 160/110 (6 horas)
- Proteinuria mayor de 5 gs, en 24 horas
- Oliguria (menos de 400 cc en 24 horas)
- Trastornos cerebrales o visuales
- Edema Pulmonar o Cianosis
- Adicionar el Síndrome HELLP

Weinstein, Am J Obstet Gynecol 142:159, 1982

TABLA 2: DEFINICION DE CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL SINDROME HELLP (SIBAI, 1990)

| | |
|-------------------|--------------------------------------|
| Hemólisis | Extendido periférico anormal |
| | Billirrubina superior a 1.2 mg/dl |
| | DHL Mayor de 600 U/L |
| Enzimas Hepáticas | DHL elevada |
| | TGO mayor de 70 U/L |
| Plaquetas | Menos de 100.000 por mm ³ |

Sibal, Am J Obstet Gynecol 162:311, 1990

la literatura el "Síndrome del Aplastamiento", observado y estudiado durante la Segunda Guerra Mundial. Kistner y Assali hacen resaltar la similitud entre el caso que presentan y otras condiciones clínicas denominadas entonces "Nefrosis de Nefrona Baja", con el "Síndrome de Aplastamiento": Quemaduras, transfusiones incompatibles, intoxicaciones y otras. Tiene especial interés la minuciosa documentación en esta paciente tanto de su daño renal como

de su trastorno hemolítico asociado a la condición de eclámptica.

Se trata de una mujer de 20 años, primigestante de raza negra, quien llega con diagnóstico de eclampsia en condición clínica crítica con feto muerto. Se documentan la albuminuria y elevación del ácido úrico, así como la anormal fragilidad celular de los glóbulos rojos. Para el tercer día de hospitalización se obtienen cifras de 3.5% de reticulocitos y un nivel mínimo registra-

do de plaquetas (86.580 por mm cúbico). En el artículo de Kistner desafortunadamente no aparece registro de mediciones de enzimas hepáticas. Luego del parto vaginal de un feto muerto, la paciente atraviesa unos días de condición crítica, caracterizada por estado de choque y anuria. En el octavo día postparto tiene lugar un proceso rápido de mejoría clínica, alcanzando hacia el día 18 la recuperación de parámetros normales en las pruebas de función renal y hepática (de nuevo sin cuantificación objetiva de enzimas hepáticas).

El análisis clínico del caso descrito por Kistner y Assall contiene importantes elementos que son de actualidad aún hoy, cuarenta años más tarde. Se destacan especialmente las siguientes consideraciones planteadas por estos dos autores: 1. Existe un tipo fulminante de eclampsia en el cual hay hemólisis intravascular aguda y masiva. 2. El choque consiguiente, con anoxia renal, potencia el desarrollo de la lesión tubular y esta es reversible. 3. El tratamiento de esta grave condición clínica básicamente de sostén y manejo del equilibrio hidroelectrolítico, con líquidos parenterales, plasma fresco y sangre total.

Otro artículo de capital importancia en el análisis histórico del síndrome HELLP es el publicado en 1954 por Pritchard y colaboradores (5), relacionado con la presentación de Hemólisis Intravascular y Trombocitopenia en casos de toxemia severa. En su introducción se discute la posible relación existente entre el fenómeno de la Coagulación Intravascular Diseminada y la condición clínica de la toxemia. Se reportan tres casos con las siguientes características:

Caso 1: 38 años. Multigestante eclámptica. P.A. 220/140. Con 35 se-

manas de gestación. Muerte materna y fetal. Evidencia de isquemia renal o necrosis focal periportal.

Caso 2: 31 años. Primigestante. P.A. 160/90. Con 33 semanas de gestación. Muerte materna y fetal. Ictericia y petequias; hemorragia cerebral postparto. Engrosamiento de la membrana basal glomerular.

Caso 3: 38 años, multigestante; P.A. 190/110. Con 37 semanas de gestación, eclámptica. Presentó gingivorragia y trombocitopenia. Parto por cesárea de gemelos. Buena evolución postparto de la madre y de los recién nacidos.

El artículo de Pritchard y colaboradores contiene una minuciosa descripción de las técnicas de laboratorio utilizadas en la medición de los parámetros hematológicos: Tiempo de coagulación, fibrinógeno, tiempo de protrombina, plaquetas, pruebas de fragilidad osmótica, Coombs y células L.E.

En la discusión son señalados varios hechos fundamentales que necesariamente conducen a lo que posteriormente tenderá a ser agrupado en el cuadro de HELLP: las tres pacientes presentan la tríada de hipertensión, proteinuria y edema; concomitantemente todas presentan compromiso renal. En los tres casos se documenta objetivamente un severo proceso hemolítico (reticulocitosis, hiperbilirrubinemia, caída del hematocrito y hemoglobinuria); y trombocitopenia marcada (menos de 50.000), además de otras alteraciones de la coagulación. Las anomalías de la función hepática fueron documentadas con precisión en los dos primeros casos, aunque sin cuantificación de transaminasas, requisito que sería necesario para su posible consideración retrospectiva como verdaderos casos de HELLP.

Para finalizar su descripción en el *New England Journal of Medicine*, Pritchard y colaboradores plantean la posibilidad de que en algunos casos de preeclampsia se presente un proceso singular de origen desconocido (¿Inmunológico?) que explique las anomalías hematológicas descritas, o sea la hemólisis intravascular y la trombocitopenia. Destacan la necesidad de diferenciar esta situación de otras condiciones ya definidas con anterioridad como el *Lupus Eritematoso Sistémico* y el *Púrpura Trombocitopénico*.

La observación clínica de las anomalías en el número de plaquetas asociadas a la toxemia, continúan a lo largo de la década de los años cincuenta. Ferguson (6) en 1956 refiere casos de severa trombocitopenia en obstetricia, y muestra cifras progresivamente decrecientes de plaquetas en el embarazo normal, preeclampsia, eclampsia y abrupto, respectivamente. En su reporte son muy llamativos dos casos (uno de preeclampsia y otro de eclampsia) en los cuales se presentó en un determinado momento ausencia de plaquetas (recuento igual a cero) sin que las pacientes tuvieran manifestación hemorrágica significativa, y con buena recuperación. Es notable la consideración de los eventos de desintegración plaquetaria y vasoconstricción, previamente señalados en la toxemia.

FISIOPATOLOGIA Y CUADRO CLINICO

La causa del Síndrome HELLP no es clara. Se han aducido múltiples mecanismos que intervienen en algunas de sus manifestaciones, pero que más bien describen una sucesión de eventos fisiológicos que acontecen en estas pacientes, como las alteraciones anatómicas de los tejidos hepáticos, el posible daño de la membrana

celular de los glóbulos rojos que favorecería la hemólisis microangiopática, los mecanismos de activación plaquetaria con liberación de Tromboxano A2 y Serotonina y el aumento en el consumo plaquetario con el consiguiente empeoramiento del daño endotelial (12). También está sin solución la pregunta de si el fenómeno de la Coagulación Intravascular Diseminada (7) es primario o secundario y si el papel de las prostaglandinas y la relación anormal Tromboxano A2-Prostaciclina (8) tiene que ver con la etiología del síndrome o si solo es un evento más que ocurre de manera concomitante al fenómeno del vasoespasmo.

De manera general puede aceptarse que en el síndrome HELLP sucede una cascada de eventos en los cuales hay activación plaquetaria, liberación de Tromboxano A2 y Serotonina, con agravamiento del vasoespasmo generalizado.

La manifestación hematológica periférica visible de manera simple en el extendido de sangre es la presencia de esquistocitos (glóbulos rojos pequeños, fragmentos e irregulares) compatibles con anemia hemolítica microangiopática.

Desde el inicio de su estudio esta entidad ha sido vinculada a la Hipertensión Inducida por el embarazo, pero los autores son explícitos en la presentación de muchos de los casos en los cuales la hipertensión y proteinuria propias de la preeclampsia pueden estar ausentes o ser leves; igualmente Sibai destaca el hecho de que en más del 30% de sus casos la presentación fue postparto. Además de la signología y sintomatología descrita con mayor frecuencia (gestación pretérmino, dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, náuseas, vómitos y episodios de malestar general) existen otras for-

mas de presentación extraordinariamente variadas: convulsiones, ictericia, sangrado digestivo y urinario, gingivorragia, trastornos visuales, etc. que obliga a considerar diagnósticos diferenciales que abarcan gran diversidad de patologías: hepatitis viral, enfermedad ácido-péptica, púrpura trombocitopénica, necrosis grasa aguda del embarazo, pielonefritis, enfermedad de la vesícula biliar, etc.

PAUTAS GENERALES DE MANEJO

La severidad del Síndrome HELLP indica la necesidad de que estas pacientes sean tratadas en niveles terciarios de atención, con disponibilidad rápida y eficiente de ayudas diagnósticas materno-fetales y de cuidados intensivos, así como de equipos multidisciplinarios. Aún disponiendo de estos recursos y tecnologías debe comprenderse que la morbimortalidad es alta, en especial la perinatal, y que la base del tratamiento ante una entidad de etiología desconocida es el manejo de sostén vital (9) y la prevención de complicaciones. Es obvio que los sistemas de monitoreo electrónico fetal, ultrasonido obstétrico y quizás el Doppler en modo M son necesarios para ayudar al clínico en la respuesta a la pregunta: ¿Cuál es el estado fetal? Existen importantes referencias recientes que tienden a demostrar la evolución clínica relativamente benigna de la madre en los días subsiguientes al parto.

De modo global podría establecerse que el HELLP por sí mismo no es indicación de cesárea, dado que muchas de estas pacientes pueden haber superado las 32 semanas de gestación y presentar un cérvix y otras condiciones obstétricas favorables al buen resultado de una inducción con oxitocina. Deben corregirse la anemia, la trombocitopenia, el déficit vascular y los

trastornos hidroelectrolíticos y hematológicos y quizás en algunas ocasiones efectuar monitoreo cardiovascular materno invasivo.

Han sido propuestas, por diversas fuentes, modalidades de tratamiento que aún se hallan en fase experimental, sin existir en la actualidad una aceptación unánime de estas. Deben señalarse las siguientes: Expansores de volumen plasmático (reposo, cristaloides, albúmina en diferentes concentraciones); agentes antitrombóticos (aspirina, diltídamol, heparina, antitrombina III, prostaciclina, inhibidor de tromboxano A₂); Inmunosupresores (esteroides), y otros (diálisis, plasmaféresis de intercambio) (10, 11). Tal variedad de opciones confirma lo señalado por Sibai respecto a la confusión que ha existido en relación con la terminología, incidencia, etiología, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

CONCLUSIONES

Se ha presentado una aproximación histórica al Síndrome HELLP, teniendo como base las referencias recientes de la literatura y aquellas que las antecedieron, haciendo énfasis en problemas del embarazo estrechamente ligados a lo que conocemos como tal en especial la trombocitopenia, hemólisis y alteraciones hepáticas.

Se presentó también una breve discusión sobre la fisiopatología y las pautas generales de manejo aceptadas en la actualidad, dando importancia al tratamiento de las complicaciones hematológicas y de la función cardiovascular, sin olvidar la necesidad de los estudios de bienestar fetal de alta tecnología.

Finalmente debe encarecerse al clínico el considerar esta patología del embarazo ante un gran abanico de opciones de diagnóstico diferencial

que se le presentan en un momento dado, teniendo en cuenta la elevada mortalidad del síndrome y lo vertiginoso de sus posibles desenlaces.

REFERENCIAS

1. Weinstein, L. Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet count: A severe consequence of hypertension in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159, 1982.
2. Sibai, B. The HELLP syndrome: Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*; 162: 311 - 16, 1990.
3. Sibai, B. Medical Disorders in Pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 3:28 - 40, 1991.
4. Kistner, R. y Assali, N. Acute intravascular Hemolysis and Low Nephron Nephrosis complicating eclampsia. *Ann Int Med* 33: 221, 1950.
5. Pritchard, J. y col. Intravascular Hemolysis, Thrombocytopenia and other Hematologic abnormalities associated with severe toxemia of Pregnancy. *N Engl J Med* 250: 89, 1954.
6. Ferguson, J. Platelet decrease and disappearance in obstetric conditions. *Am J Obster Gynecol* 72: 1315, 1956.
7. Pritchard, J. y col. Coagulation changes in eclampsia, their frequency and Pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 124: 855, 1976.
8. Friedman, S. Preeclampsia: A review of the role of Prostaglandins. *Obstet Gynecol*. 71: 122, 1988.
9. Weinstein, L. Preeclampsia/Eclampsia with Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 66: 657, 1985.
10. Martin, J. y col. Plasma Exchange for Preeclampsia. *Am J. Obstet Gynecol* 162: 126-37, 1990.
11. Watson, W y col. Plasmapheresis During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 76: 451, 1991.
12. Roberts, J. Preeclampsia: An endothelial cell Disorder. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1200-4, 1989.