

11201



6  
24

**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI**

*Análisis de indicadores Tempranos de coagulación  
intravascular diseminada (CID) en pacientes con síndrome  
de hemólisis, trombocitopenia y elevación de enzimas  
hepáticas (HELLP)*

**Tesis de posgrado**

**Que para obtener el Título en la especialidad de**

***Patología Clínica***

**Presenta**

***Dra. María de Lourdes Esquivel Guzmán***

**Asesores**

Dra. Rosa María García Escamilla

Dra. Aída María Helguera Martínez

Dra. Eliana Cejudo Carranza

QFB. Teresita de Jesús Poblete Pérez

Lic. Margarita Jiménez Villaruel

273587

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1999



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Fe de erratas

**Página IV en el treceavo renglón dice: Titular de la Especialidad de Patología Clínica, debe decir: Titular de la Especialidad de Patología Clínica y asesor de Tesis.**

**En el último renglón dice: Margarita Jiménez Villaruel, debe decir: Lic. Margarita Jiménez Villaruel.**

**Página 4 en el quinto renglón dice: fibrinolisis, debe decir: fibrinólisis.**

**Página 5 en el catorceavo renglón dice: hecer, debe decir: hacer.**

**Página 6 en el segundo renglón, al final dice: DIC, debe decir CID.**

**Página 7 en el segundo renglón, al final dice: K.D. Boer, debe decir: De Boer K.**

**Página 8 al final del quinto renglón dice: por sí misma, debe decir: por sí misma.**

**Página 13 cuarto renglón dice: por lo cual se pretende en este estudio se hicieron mediciones, debe decir: por lo cual en este estudio se hicieron mediciones.**

**Página 18 en el treceavo renglón dice: llevo, debe decir llevó.**

**Página 23 al final del penúltimo renglón dice: grupo se pacientes, debe decir: grupo de pacientes.**

**Página 37 al inicio del séptimo renglón dice: D Boer, debe decir De Boer.**

**Página 38 en el segundo renglón dice plases, debe decir: pulsos.**

México. D.F.

Feb. 1998

### *Agradecimientos*

**A mis padres;** por haberme engendrado, tanto física como moralmente, además por asumir una vez más el rol de padres con su nieto, apoyándome siempre incondicionalmente.

**A mi esposo;** que ha tolerado mi ausencia en el hogar y me ha brindado comprensión y aliento en los momentos en que he llegado a desesperar.

**A mi hijo;** que ha sufrido la falta del calor materno y a cambio muchas veces recibió el producto de mi neurosis.

**A la Dra. Rosa Ma. García Escamilla y al Dr. Armando Mansilla Olivares;** que nos han guiado y brindado su apoyo y amistad.

**A mis compañeros;** Armando, José Luis, José Luis y Guadalupe, con quienes he compartido 3 años de alegrías, tropiezos, angustias y triunfos, en pos de la superación que cada uno buscamos.

**A mis asesoras;** que me brindaron todo su apoyo, tiempo y experiencia para llevar a término esta tesis.

**Al IMSS;** pero no a sus fríos edificios, sino a toda esa gente que labora profesionalmente y que directa o indirectamente han aportado algo a mi formación.

*Análisis de indicadores Tempranos de  
coagulación intravascular diseminada (CID),  
en pacientes con síndrome de hemólisis,  
trombocitopenia y elevación de enzimas  
hepáticas (HELLP)*

*Dra.: María de Lourdes Esquivel Guzmán*

# Tesis

## *Análisis de indicadores Tempranos de coagulación intravascular diseminada (CID), en pacientes con síndrome de hemólisis, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas (HELLP)*

**Dr. Rubén Arguero Sánchez**  
Director del Hospital de Cardiología CMN S. XXI



HOSP. DE CARDIOLOGIA  
C.M.N. SIGLO XXI  
DIV. DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION.

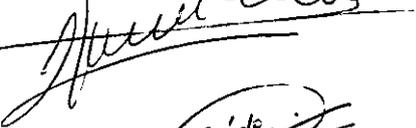
**Dr. Armando Mansilla Olivares**  
Jefe de la División de Educación Médica e Investigación del Hospital de Cardiología CMN S. XXI



**Dr. Alonso Peña González**  
Subjefe de la División de Educación Médica e Investigación del Hospital de Cardiología CMN S. XXI



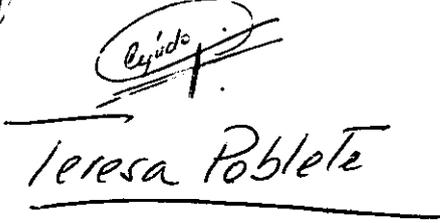
**Dra. Rosa María García Escamilla**  
Titular de la Especialidad de Patología Clínica



**Dra. Aída María Helguera Martínez**  
Asesor de Tesis



**Dra. Eliana Cejudo Carranza**  
Asesor de Tesis



Eliana Cejudo  
Teresa Poblete

**QFB. Teresita de Jesús Poblete Pérez**  
Asesor de Tesis

**Margarita Jiménez Villaruel**  
Asesor de Tesis



## Índice

Presentación .....	i
Agradecimientos .....	ii
Índice.	
Objetivos .....	1
Antecedentes científicos.....	2
Planteamiento del problema.....	13
Hipótesis.....	14
Identificación de variables.....	15
Diseño del estudio.....	15
Material y método.....	16
Análisis estadístico.....	18
Consideraciones éticas.....	19
Recursos y factibilidad.....	19
Cronograma de trabajo.....	20
Difusión de resultados.....	20
Resultados.....	21
Comentarios.....	38
Conclusiones.....	39
Referencias bibliográficas.....	40

## **Objetivos**

### **Objetivos generales:**

Determinar la presencia de alteraciones de la hemostasia en pacientes con síndrome de HELLP aun cuando no tengan manifestaciones clínicas de coagulación intravascular diseminada.

### **Objetivos específicos:**

Identificar cuáles son los indicadores de alteraciones de la hemostasia que se correlacionan con coagulación intravascular diseminada y, por lo tanto, permitan una detección temprana de la misma en las pacientes con síndrome de HELLP.

## Antecedentes Científicos

El síndrome de HELLP fue definido como tal por Weinstein<sup>1</sup> en 1982, pero Sibai,<sup>2</sup> ese mismo año, propuso los criterios para su diagnóstico (los que se siguen internacionalmente) integrados por hemólisis microangiopática (deshidrogenasa láctica o DHL > 600 U/L o bilirrubina total > 1.2 mg/dL), elevación de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa o AST > 70 U/L), y trombocitopenia (< 100,000 cel X mm<sup>3</sup>); este último se emplea como un parámetro para predecir morbi-mortalidad en las pacientes,<sup>3 y 4</sup> clasificándose de acuerdo con su severidad según Martin y Stedman<sup>5</sup> en: clase 1 si el recuento plaquetario es menor de 50 000 cel. X mm<sup>3</sup>, clase 2 entre 50 000 y 100 000 cel X mm<sup>3</sup> y clase 3 si el recuento es entre 100 000 y 150 000 cel X mm<sup>3</sup>.

Según lo referido por Françoise<sup>6</sup> y Barton,<sup>7</sup> desde hace un siglo Schmorl describió defectos de coagulación y microtrombos en mujeres con preeclampsia; en 1922 Stanke notificó la presencia de trombocitopenia y hemólisis en algunos casos de eclampsia, hallazgos que fueron confirmados por Seitz en 1951 y Pritchard<sup>8</sup> en 1954, por otra parte, McKay en 1972 y Killman en 1975 reportan algunos casos de pre-eclampsia asociados a la triada que caracteriza actualmente el Síndrome de HELLP (trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y hemólisis) pero aún sin integrarla como un síndrome.

El Síndrome de HELLP es una entidad clínica que se presenta como una complicación en las pacientes preeclámpticas-eclámpticas, con mayor frecuencia después de la 34ava semana de gestación, pero también se ha observado en el puerperio inmediato, con un ligero predominio en primigestas.

La preeclampsia-eclampsia es una entidad observada exclusivamente durante la gestación en el 10% de las pacientes, y puede evolucionar a preeclampsia grave-eclampsia en un 20% de estas pacientes. Estas últimas llegan a desencadenar Síndrome de HELLP<sup>2</sup> (3.8<sup>o</sup>-12%<sup>2</sup> en México y del 4<sup>o</sup>-21% <sup>1y6</sup> en Estados Unidos). Complicación grave de la preeclampsia-eclampsia, puede verse ensombrecida por la presencia de coagulación intravascular diseminada, situación que se presenta en el 11<sup>2</sup>-21<sup>2</sup> % de las pacientes, aunque algunos autores como De Boer<sup>10</sup>, Arnoudse<sup>11</sup> y Van Dam<sup>12</sup> afirman que está presente en el 100% de las mismas, sólo que no en todas hay manifestaciones clínicas. Pero influye de manera decisiva en el incremento de la morbi-mortalidad materno-fetal. De Boer,<sup>10</sup> logró evidenciar este hecho midiendo los niveles de antitrombina III, complejos trombina-antitrombina fibrinopéptido A, y proteína C, según lo refirió en su artículo y que otros autores consideran que puede ser factible comprobar, haciendo la medición de dichos parámetros.<sup>6,10 y 11</sup>

Tomando en cuenta que el embarazo por si mismo se considera un estado protrombótico (con aumento en los niveles de fibrinógeno, de los factores VII, VIII, X y Von Willebrand, con fibrinólisis disminuida (niveles bajos de Antitrombina III o AT-III y productos de degradación fibrinógeno/fibrina o PDF/pdf bajos y plaquetas normales), sin que se entienda claramente el porqué de estos cambios, por lo cual se han establecido criterios para identificar coagulación intravascular diseminada (CID), en este grupo de pacientes.

La CID es una entidad clínica según lo refiere Pizzuto<sup>13</sup>, definida por Colman como un proceso de etiología múltiple, agudo o crónico secundario a la presencia de trombina en el torrente circulatorio con: a) aumento de formación de fibrina, lo que produce hipofibrinogenemia; b) activación de los factores V y VIII, que aumenta la activación del factor X y la formación de

trombina; c) activación de la proteína C que inactiva al factor Va y VIIIa; d) agregación de plaquetas, que desarrolla trombocitopenia y e) estimulación del endotelio para secretar activador tisular del plasminógeno (t-PA), lo que produce fibrinólisis. Con lo anterior se explican las características clínicas y de laboratorio propias de la CID que son; hipofibrinogenemia, trombocitopenia, fibrinólisis, microtrombosis y hemorragia.

Rodger,<sup>14</sup> define CID como un desorden en el sistema trombo-hemorrágico visto en asociación con diversas patologías, en donde se presentan manifestaciones clínicas de microtrombosis (generalmente, pero algunas veces hay manifestación trombótica en los grandes vasos) y hemorragia con deterioro en el flujo sanguíneo, manifestado por isquemia y asociación a daño a órganos blanco (riñón, SNC, hígado y placenta en el caso del S. HELLP). Entidad que presenta tres fases o etapas; a) de hipercoagulabilidad o sobrecompensada; b) hipocoagulabilidad o compensada y c) fibrinólisis o descompensada. Las manifestaciones a nivel de laboratorio las divide en los siguientes grupos:

### **Grupo I, activación procoagulante**

- Elevación de fragmentos de protrombina 1+ 2
- Elevación de fibrinopéptido A
- Elevación de complejos antitrombina-trombina (TAT)
- Elevación de dímero D (DD)

**Grupo II, activación de fibrinólisis**

- Elevación de dímero D
- Elevación de PDF/pdf
- Elevación de plasmina
- Elevación de complejos plasmina-antiplasmina (PAP)
- Plasminógeno bajo (PGL)

**Grupo III, evidencia de consumo de factores**

- Antitrombina III baja
- Alfa 2 antipasmina baja (AT-PL)
- Cofactor II de la heparina bajo
- Proteínas C o S bajas
- Elevación de complejos TAT
- Elevación de complejos PAP

Para hacer el diagnóstico de CID propone los siguientes criterios. Es necesario encontrar por lo menos un analito positivo de los grupos I a III se considera como de certeza diagnóstica, con uno de ellos positivo sólo en dos de los grupos y se define como probable y con un parámetro

alterado en uno de los grupos se dice que no hay evidencia de CID. Y la clasifica en: de bajo grado y fulminante, refiriendo que en la preeclampsia el 85 a 90% de las pacientes con DIC cursan con la de bajo grado y sólo el 10-15% restante evoluciona a la variedad fulminante.

Van Dam,<sup>12</sup> toma en cuenta los criterios emitidos por Hellgren, que son: plaquetas  $< 100\ 000$  cel/mm,<sup>3</sup> fibrinógeno  $< 300$  mg/dl; PDF/pdf  $> 40$  ug y tiempo de protrombina o TP  $> 14$  s.; si se encuentran 3 o más de estos parámetros en estos rangos o por arriba de los mismos se considera como manifestación de CID, con dos de ellos se sospecha, y con uno no hay evidencia. D Boer<sup>10</sup> toma en cuenta además de los parámetros mencionados; los niveles de AT-III  $< 80\%$  de actividad; proteína C (PC.)  $< 80\%$  de actividad y complejos trombina-antitrombina  $> 9.6$  ng/ml., refiriéndose, al fibrinógeno y a los PDF/pdf como exámenes especiales y a los parámetros de TP, TTPa y plaquetas como de rutina, así, si se encuentran 3 o más de cualquiera de los valores de los analitos dentro de los criterios para CID se considera que ésta se encuentra descompensada, y si los exámenes de rutina están en valores de referencia para población sana pero hay 2 de los especiales alterados se está ante una CID compensada. Lo que se podría interpretar como que, la presencia de alteraciones en los parámetros de las pruebas especiales tiene una mayor sensibilidad para detectar una CID en fase temprana o compensada.

## **Epidemiología**

En México, un estudio realizado en el Hospital de la Mujer<sup>9</sup> en 368 pacientes con preeclampsia severa, se encontró una incidencia de 3.8% de S. HELLP, en otro trabajo de la misma Institución<sup>15</sup> en 190 casos se detectó una incidencia del 5.7%. En el Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 del Centro Médico La Raza del IMSS<sup>16</sup> de 100 pacientes preeclámpicas se

encontró el 10 % con el Síndrome, y Helguera y cols. en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 Dr. Castelazo Ayala del IMSS<sup>2</sup> notifica una incidencia del 12 %. En otros países, Sibai<sup>5</sup> refiere el 18.9%, De Boer<sup>10</sup> 5-10%, François<sup>6</sup> 21-22%, Martin<sup>1</sup> 4-12% y Van Dam<sup>12</sup> 13%.

Por otra parte la incidencia de CID en el S. de HELLP según Sibai<sup>5</sup> es del 21%; François<sup>6</sup>, 15%, Van Dam<sup>12</sup> del 83-100%; Aarnoudse<sup>11</sup> y K.D. Boer,<sup>10</sup> 100% y el H. G.O. N 4 Luis Castelazo Ayala,<sup>2</sup> del 11%.

### **Fisiopatología**

La etiología y fisiopatología de este problema aún se encuentran sin esclarecerse. Sin embargo, existen algunas hipótesis respecto a la segunda. Partiendo de que el embarazo cursa con un estado protrombótico favorecido por fibrinólisis disminuida, modificaciones plasmáticas en los lípidos y la albúmina, alteraciones que se agudizan en las pacientes preeclámpicas,<sup>15</sup> probablemente en respuesta al daño endotelial (secundario a vasoespasmo) que se observa durante ésta, lo que ocasionará que los mecanismos hemostáticos se pongan en marcha pero de una manera patológica, de tal manera que existirá un depósito anormal de fibrina dando lugar a la formación de pequeños microtrombos y probablemente a coagulación intravascular diseminada, daño que se presenta a nivel de la microcirculación, y se cree que se inicia a nivel de las vellosidades coriónicas, donde el vasoespasmo causa daño endotelial e hipertensión, reduciéndose el volumen plasmático, lo que conlleva a disminución en la perfusión generalizada pero con repercusión primordial a nivel renal, hepático, cerebral y espacios intervellosos. Daño que puede demostrarse examinando los lechos ungueales, conjuntivas, retina y lecho placentario-placenta. Y por otra parte explica las complicaciones que se presentan durante este síndrome.

Este daño en la microcirculación con aumento del depósito de fibrina, la formación de microtrombos y liberación de fosfolípidos explica porqué, al atravesar los eritrocitos estos vasos, sufren lesiones mecánicas, que los transforman en células crenadas (BURR) sumamente frágiles, experimentando lisis, lo que se manifiesta como hemólisis,<sup>4,7 y 18</sup> y ésta por si misma es capaz de desencadenar CID.<sup>14</sup> A nivel hepático, se manifiesta por necrosis parenquimatosa en zonas periportales o focales; en los sinusoides se observan depósitos hialinos de material fibrinoide y estancamiento sanguíneo, esto último ocasionado quizá por hemorragia lo que dará lugar a la formación de hematomas.<sup>4,7 y 19</sup> Probablemente esto explique la elevación enzimática y el dolor localizado.

La trombocitopenia se cree que sea por consumo, ya que al estar lesionado el endotelio se desencadena la hemostasia alterándose por una disminución en la producción de prostaciclina y aumento de la agregación plaquetaria al elevarse el tromboxano A<sup>2</sup> y de factor de Von Willebrand, lo que favorece la trombocitopenia.<sup>16 y 17</sup> Evento que se manifiesta principalmente a nivel placentario, renal, hepático y cerebral. Por otra parte se cree que puedan estar involucrados otros factores, tales como los anticuerpos antiplaquetas y antifosfolípidos que se han encontrado presentes en algunas pacientes, o un factor humoral que pudiera ser transferido transplacentariamente sin que hasta el momento esta información sea concluyente.

El cuadro clínico está enmarcado por las manifestaciones de la preeclampsia-eclampsia, agregándose dolor en hipocondrio derecho o epigastrio con irradiación en barra o hemicinturón, de intensidad leve a moderada, náuseas y vómito acompañados de astenia, adinamia, anorexia y mal estado general, que se pueden confundir con un padecimiento digestivo de otra índole. En contadas ocasiones este cuadro gástrico se presenta una o dos semanas antes de las

manifestaciones que caracterizan a la preeclampsia-eclampsia (edema, aumento brusco de peso, hipertensión arterial, proteinuria y sintomatología vasculo-espasmódica), sintomatología que desaparece y muchas veces pasa desapercibida. Pero cuando vuelve a aparecer el dolor es agudo, hay hepatomegalia, ictericia y, en casos graves, trastornos hemorrágicos.<sup>7, 9, 17, 20 y 21</sup>

El diagnóstico se debe sospechar en toda gestante que presente la sintomatología antes descrita, tomando en cuenta que puede preceder brevemente a la presencia evidente de preeclampsia-eclampsia.<sup>9, 18 y 19</sup>

Los estudios de laboratorio que van a apoyar este diagnóstico son; determinación de bilirrubina, deshidrogenasa láctica y de haptoglobina, encontrándose elevadas las dos primeras (la bilirrubina a expensas de la indirecta), la haptoglobina, en cambio, se encuentra disminuida o no se detecta (dependiendo del grado de hemólisis) y realizándose un frotis de sangre capilar se encontrarán eritrocitos fragmentados o espiculados.<sup>5</sup> Con estos parámetros se deduce la presencia de hemólisis. La determinación de transaminasas, ALT y AST, apoyan la evidencia de daño hepático, y una biometría hemática nos demostrará una baja plaquetaria y anemia (secundaria al proceso hemolítico). Otros estudios útiles son la determinación de TP, TTP, AT-III, PDF/pdf, fibrinógeno, dímero D (DD > 1000 ng) con el fin de valorar la presencia de coagulación intravascular diseminada<sup>6,10, 11,17 y 20</sup> Presumiéndose que midiendo los parámetros de pruebas especiales incluyendo en estas al dímero D (que se considera el parámetro más sensible para diagnosticar CID compensada en entidades clínicas diferentes al síndrome de HELLP<sup>13</sup>), se podría diagnosticar esta entidad antes de que se presenten manifestaciones clínicas. La ultrasonografía y la tomografía axial computarizada dan la oportunidad de diagnosticar la presencia de hematoma hepático, que no es una entidad rara en estas

pacientes.<sup>2,4,5,9. y 17</sup>

La insuficiencia renal aguda en el Síndrome de HELLP se puede observar con relativa frecuencia por lo cual hay que tomar en cuenta los valores de creatinina en suero y la depuración de la misma en orina de 24 h.<sup>2,5,7,9,17 y 22</sup>

Otras complicaciones que se ven en este Síndrome son ruptura de hematoma hepático, desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI), edema agudo pulmonar, hemorragia o edema cerebral, o ambos. Lo que aumenta de manera importante la morbi-mortalidad materno fetal y obliga a interrumpir el embarazo tan pronto como las condiciones hemodinámicas de la madre lo permitan.<sup>2,4,5,10,17 y 23</sup> Esta medida está fundamentada en el incremento tan importante que genera esta entidad en la morbi-mortalidad materno-fetal, manifestada por la obtención de productos pretérmino (entre las 28-34 semanas de gestación) que cursan con sufrimiento fetal crónico, el cual puede agudizarse por desprendimiento prematuro de placenta normo-inserta.<sup>2,4,5,24</sup> Rath<sup>22</sup> publica una mortalidad perinatal de 7.8%, Helguera 10.7% y la morbilidad está manifestada por un Apgar de menos de 7 al minuto y a los 5 minutos post-nacimiento, pH en sangre de cordón menor a 7.20, leucopenia y trombocitopenia; Weintein<sup>4</sup> refiere distress respiratorio en el 15.5% de los recién nacidos y una mortalidad fetal de 8 a 10%.

Duley<sup>23</sup> refiere que durante el periodo de 1987-1990 el 99% de las muertes maternas ocurrieron en el mundo subdesarrollado con una frecuencia de 100 a 200 veces más que en Europa y Estados Unidos, estando involucrada en un 25% de ellas los desórdenes hipertensivos del embarazo incluyendo la eclampsia. De entre las comunidades estudiadas, ocuparon la incidencia más alta en orden decreciente, una gran parte de Asia, África, América Latina y el Caribe. Berg,<sup>25</sup> en Estados Unidos, refiere un aumento en la tasa de mortalidad materna de 1987

a 1990 de 9.7 a 21.9 por 100,000 nacidos vivos y la muerte relacionada con preeclampsia representó el 12%; la eclampsia, el 14%; la coagulación intravascular diseminada, el 3.12% (total 29.12%) encabezando la lista de mortalidad materna. En México, Bobadilla,<sup>26</sup> informa para el Distrito Federal en el periodo 1988-1989 una tasa de mortalidad materna de 11.4 por cada 10 mil nacidos vivos, siendo la enfermedad hipertensiva del embarazo con 35%; la hemorragia con 21.9% y la trombosis con 5.9% (total 62.8%) encabezando la tabla de mortalidad materna (se ignora que incidencia ocupa en este grupo el Síndrome de HELLP, ya que en México hasta hace pocos años no se diagnosticaba esta entidad), y calcula un nivel de subestimación del 45%. En los reportes confidenciales del IMSS<sup>27</sup> se informó para 1984 una tasa de mortalidad materna de 54.6 x 100,000 nacidos vivos y para 1993 de 41.7 x 100,000 nacidos vivos. La tasa correspondiente por preeclampsia-eclampsia fue de 10.3 para 1986 y 42.6 para 1993; alcanzando una tasa de 14.3 de 1983 a 1994, y desglosando la entidad específica (complicación) tenemos que la hemorragia cerebral tiene una incidencia del 40.4%; la coagulación intravascular diseminada, el 10.4%; el Síndrome de HELLP, el 6.1%; la ruptura hepática, el 6%; la insuficiencia renal, el 8% y el choque hipovolémico, el 8.7%. Helguera<sup>2</sup> notifica una mortalidad materna en el S HELLP de 13.7%, Weinstein<sup>28</sup> de 3.5% y Sibai<sup>5</sup> de 1.13%

## **Tratamiento**

La estabilización del estado hemodinámico, control de la presión arterial y de las anomalías de la coagulación es lo que encabeza el tratamiento, que se debe iniciar inmediatamente una vez hecho el diagnóstico, recomendándose el uso de vasodilatadores, sin olvidar la valoración fetal y decidir el momento de la interrupción del embarazo, evitando maniobras que aumenten la presión intrabdominal.<sup>1,2, 5, 7, 9 y 22</sup> Se han utilizado dosis bajas de

heparina, aspirina, dipiridamol y esteroides, y se ha recurrido en casos extremos a plasmaféresis y hemodiálisis<sup>2, 4, 5, 22, 23 y 26</sup> con resultados contradictorios. Sibai<sup>5y7</sup> propone tratamiento conservador con reposo, expansión de volumen plasmático con coloides y cristaloides, transfusión plaquetaria y omisión de exploraciones abdominales bruscas. Otros autores sugieren el uso de prostaciclina, inhibidores de la sintetaza del tromboxano y antitrombina III. Durante la cesárea se debe proceder suavemente a la revisión hepática y, en caso de encontrar un hematoma pequeño y sangrado mínimo o moderado, se realiza hemostasia con aplicación local de gel, epiplón, compresa o malla quirúrgica, si la hemorragia es intensa, se intentará embolización o ligadura de la arteria que irriga el segmento afectado, es conveniente dejar una canalización que orientará en caso de una ruptura posterior, lo que permitirá una rápida intervención. La mortalidad materno-fetal en estos casos es del 30%.<sup>2, 17y 22</sup>

## **Planteamiento del problema**

La coagulación intravascular diseminada es una complicación grave del Síndrome de HELLP y aumenta considerablemente la morbi-mortalidad materno-fetal, siendo crucial identificarla lo antes posible y buscar alternativas de intervención médica para reducir su incidencia. Por lo cual se pretende en este estudio se hicieron mediciones de analitos que nos evidencien esta entidad en estadios tempranos, ya que hasta el momento en nuestro país la incidencia referida es del 3-12%, siendo casi el doble en otros países, y más aún, hay autores que informan el 100%.

Dado que en nuestra población no tenemos información acerca de cuáles son los parámetros de los analitos en las mujeres embarazadas, las cuales cursan con cambios protrombóticos favorecidos por fibrinólisis disminuida en forma fisiológica, estudiamos un grupo control de mujeres embarazadas del tercer trimestre (en igual número que nuestro tamaño de muestra), a quienes se tomó una muestra sanguínea y se determinaron los mismos analitos que a las pacientes con S. de HELLP. Con el fin de establecer dichos parámetros de en nuestra población y determinar valores de referencia en casos patológicos, con el fin de compararlos con nuestra población enferma a estudiar y lograr nuestro objetivo.

## **Hipótesis**

### **Alternativa (Hi)**

Las pacientes con Síndrome de HELLP cursan con alteraciones en la coagulación identificables a partir de valorar los niveles de antitrombina III, fibrinógeno, productos de degradación de fibrinógeno/fibrina, plasminógeno, alfa 2 antiplasmina y dímero D, que se consideran indicadores tempranos de coagulación intravascular diseminada.

### **Nula (Ho)**

Las pacientes con Síndrome de HELLP desarrollan alteraciones de la coagulación identificables a partir de la cuantificación de antitrombina III, fibrinógeno, productos de degradación de fibrinógeno/fibrina, plasminógeno, alfa 2 antiplasmina y dímero D, pero esto no permite predecir qué pacientes van a desarrollar coagulación intravascular diseminada.

## **Identificación de variables**

### **Variable independiente:**

La presencia de alteraciones en la hemostasia en el Síndrome de HELLP.

### **Variables dependientes:**

Cuantificación de antitrombina III (AT-III) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de fibrinógeno (FIB) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de dímero D (DD) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de plasminógeno (PGL) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (PDF/pdf) en pacientes con Síndrome de HELLP.

Cuantificación de alfa 2 antiplasmina (AT-PL) en pacientes con S HELLP

Cuantificación de tiempo de protrombina (P.T.) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de tiempo de trombina (T.T) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de tiempo parcial de tromboplastina parcial activado (T.T.P.a.) en pacientes con S. de HELLP.

## **Diseño del estudio**

La investigación se hizo con base en un estudio observacional transversal y prospectivo, con dos cohortes de observación por lo cual el análisis fue descriptivo y comparativo.

## **Identificación de variables**

### **Variable independiente:**

La presencia de alteraciones en la hemostasia en el Síndrome de HELLP.

### **Variables dependientes:**

Cuantificación de antitrombina III (AT-III) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de fibrinógeno (FIB) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de dímero D (DD) en pacientes con S. de HELLP

Cuantificación de plasminógeno (PGL) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de productos de degradación de fibrinógeno/fibrina (PDF/pdf) en pacientes con Síndrome de HELLP.

Cuantificación de alfa 2 antiplasmina (AT-PL) en pacientes con S HELLP

Cuantificación de tiempo de protrombina (P.T.) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de tiempo de trombina (T.T) en pacientes con S. de HELLP.

Cuantificación de tiempo parcial de tromboplastina parcial activado (T.T.P.a.) en pacientes con S. de HELLP.

## **Diseño del estudio**

La investigación se hizo con base en un estudio observacional transversal y prospectivo, con dos cohortes de observación por lo cual el análisis fue descriptivo y comparativo.

## Material y métodos

### I. Universo de trabajo

Se realizaron las pruebas en el departamento de Patología Clínica del Hospital de Cardiología del CMN S.XXI del IMSS, en la sección de coagulación, con el fin de cuantificar indicadores tempranos de coagulación intravascular diseminada (fibrinógeno, antitrombina III, productos de degradación del fibrinógeno, plasminógeno, AT-PL, dímero D, TP, TT y TPTa), en pacientes previamente diagnosticadas con Síndrome de HELLP (de acuerdo con los criterios de Sibai). Captadas en la unidad de cuidados intensivos para adultos en el caso de las pacientes y en la consulta externa o la sala de trabajo de parto, en el caso de los controles sanos, del Hospital de Gineco-Obstetricia No 4, Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS, durante el turno matutino, en un lapso de 6 meses.

Los criterios que se tomaron en cuenta para diagnosticar CID en nuestras pacientes están basados en los de Rodger,<sup>14</sup> así si tenemos un analito positivo para el diagnóstico de CID en cada uno de sus grupos, se consideró como certeza diagnóstica, con uno de ellos, solo en dos de los grupos se definió como probable, y con uno, en uno de los grupos sin evidencia de la misma.

El tamaño de la muestra se determinó con base en los siguientes antecedentes:

En la unidad donde se tomaron las muestras se atienden anualmente 20 000 pacientes embarazadas, de las cuales el 10% (2 000 pacientes) desarrollan preeclampsia, de éstas el 20% (400 pacientes) evolucionan a preeclampsia severa-eclampsia, y 12% de estas últimas (48 pacientes) se complican con Síndrome de HELLP, y del 11% evolucionan a coagulación intravascular diseminada..

Dado el tipo de estudio que se va realizar se aplicó la siguiente fórmula;<sup>29</sup>

$$n = \frac{Zc^2 P Q}{d^2}$$

Zc= es el valor del nivel de error aceptable

P= proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia.

Q= proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (100-P).

d= intervalo de confianza deseado entre la población que presenta el fenómeno en estudio.

Tamaño de población.....48

Frecuencia esperada.....100%

Frecuencia más baja aceptable 11%

**Tamaño de muestra = 23 pacientes**

## **II. Criterios de inclusión**

1) Pacientes con preeclampsia severa o eclampsia que cursaban con hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.

## **III. Criterios de no inclusión**

1) Pacientes preeclámpticas o eclámpticas que cursaban con diabetes mellitus, lupus eritematoso, esferocitosis, leucemia o alguna enfermedad hemolítica diagnosticada previamente o en el momento de su ingreso.

## **IV Criterios de exclusión**

1) Cualquier otro desorden clínico o de laboratorio diferente al Síndrome de HELLP.

2) Pacientes heparinizadas.

3) Muestras que hubieran sido tomadas a través de línea de catéter .

4) Pacientes que aunque llenaron los criterios de inclusión, llegaron a la unidad de cuidados intensivos para adultos en los turnos vespertino o nocturno.

## **V. Método**

La obtención de la información se hizo a través de recolección de campo, tomando una muestra de sangre periférica por venopunción directa, a cada paciente que llegó a la unidad de cuidados intensivos para adultos del Hospital de Gineco-Obstetricia No 4. Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS durante el turno matutino, y fue diagnosticada con el Síndrome de HELLP, en el caso de las pacientes y en la sala de trabajo de parto y la consulta externa en el caso de los controles sanos.

La muestra se tomó en un tubo con citrato de sodio homogenizándose suavemente, se centrifugó inmediatamente a 2500g x 15 minutos y se separó el plasma del paquete globular, el primero se congeló a menos 80 C. y se mantuvo así hasta momentos antes de su procesamiento, el cual se llevó a cabo mediante un analizador centrífugo para pruebas de coagulación, totalmente automatizado de doble sistema óptico, nefelométrico y cromogénico (a excepción de PDF/pdf y DD).

## **Análisis estadístico**

Dado que este estudio fue observacional, el análisis estadístico fue de tipo descriptivo, y como las variables a manejar son de tipo cuantitativo se usaron medidas de tendencia central y dispersión.

4) Pacientes que aunque llenaron los criterios de inclusión, llegaron a la unidad de cuidados intensivos para adultos en los turnos vespertino o nocturno.

## **V. Método**

La obtención de la información se hizo a través de recolección de campo, tomando una muestra de sangre periférica por venopunción directa, a cada paciente que llegó a la unidad de cuidados intensivos para adultos del Hospital de Gineco-Obstetricia No 4. Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS durante el turno matutino, y fue diagnosticada con el Síndrome de HELLP, en el caso de las pacientes y en la sala de trabajo de parto y la consulta externa en el caso de los controles sanos.

La muestra se tomó en un tubo con citrato de sodio homogenizándose suavemente, se centrifugó inmediatamente a 2500g x 15 minutos y se separó el plasma del paquete globular, el primero se congeló a menos 80 C. y se mantuvo así hasta momentos antes de su procesamiento, el cual se llevo a cabo mediante un analizador centrífugo para pruebas de coagulación, totalmente automatizado de doble sistema óptico, nefelométrico y cromogénico (a excepción de PDF/pdf y DD).

## **Análisis estadístico**

Dado que este estudio fue observacional, el análisis estadístico fue de tipo descriptivo, y como las variables a manejar son de tipo cuantitativo se usaron medidas de tendencia central y dispersión.

## **Consideraciones éticas**

En este caso no existió el riesgo de ocasionar un daño adicional a las pacientes, ya que no se aplicó droga alguna. Aunque la paciente tuvo la incomodidad de tolerar la venopunción para obtener la muestra sanguínea necesaria, ésta no fue extra ya que se aprovechó el momento en que se tomaron las muestras necesarias para su estudio rutinario por la unidad de cuidados intensivos (en el caso de las pacientes, y en la sala de trabajo de parto o la consulta externa en el caso de las embarazadas control sano), lo que nos permitió hacer las mediciones de los analitos propuestas.

## **Recursos y factibilidad**

### **a) Recursos de personal.**

Fue multidisciplinario

### **b) Recursos materiales.**

Estos recursos fueron proporcionados por el Laboratorio Central de Análisis del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional siglo XXI.

## **Consideraciones éticas**

En este caso no existió el riesgo de ocasionar un daño adicional a las pacientes, ya que no se aplicó droga alguna. Aunque la paciente tuvo la incomodidad de tolerar la venopunción para obtener la muestra sanguínea necesaria, ésta no fue extra ya que se aprovechó el momento en que se tomaron las muestras necesarias para su estudio rutinario por la unidad de cuidados intensivos (en el caso de las pacientes, y en la sala de trabajo de parto o la consulta externa en el caso de las embarazadas control sano), lo que nos permitió hacer las mediciones de los analitos propuestas.

## **Recursos y factibilidad**

### **a) Recursos de personal.**

Fue multidisciplinario

### **b) Recursos materiales.**

Estos recursos fueron proporcionados por el Laboratorio Central de Análisis del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional siglo XXI.

## **Cronograma de trabajo**

Una vez aceptado este proyecto de tesis se colectaron las muestras sanguíneas de 32 pacientes con S. HELLP captadas en la UCIA y 35 casos control captadas en la sala de consulta externa y de trabajo de parto, del Hospital de Gineco-Obstetricia No 4 del IMSS, Dr. Luis Castelazo Ayala (superando el tamaño de muestra) y fueron procesadas en la sección de coagulación (durante el turno matutino) del laboratorio central de Análisis Clínicos del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Cumplíndose este periodo, durante el mes próximo inmediato se analizaron los datos obtenidos haciéndose entrega de un informe preliminar a la jefatura de enseñanza y a los asesores de esta tesis para su revisión y se realizaron las modificaciones necesarias. Obteniendo el visto bueno de las autoridades correspondientes, se procedió a enviar este documento a la imprenta para su entrega oportuna.

## **Difusión de resultados**

La difusión de los resultados obtenidos de esta investigación se hará a través de ésta tesis recepcional para obtener el diploma en la especialidad de Patología Clínica; se presentó como trabajo libre en el XXVIII Congreso Mexicano de Patología Clínica; se enviará a revistas científicas de reconocido prestigio y que estén indexadas para valoración de su publicación y se presentará en la bienal del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS.

## **Cronograma de trabajo**

Una vez aceptado este proyecto de tesis se colectaron las muestras sanguíneas de 32 pacientes con S. HELLP captadas en la UCIA y 35 casos control captadas en la sala de consulta externa y de trabajo de parto, del Hospital de Gineco-Obstetricia No 4 del IMSS, Dr. Luis Castelazo Ayala (superando el tamaño de muestra) y fueron procesadas en la sección de coagulación (durante el turno matutino) del laboratorio central de Análisis Clínicos del Departamento de Patología Clínica del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Cumplíndose este periodo, durante el mes próximo inmediato se analizaron los datos obtenidos haciéndose entrega de un informe preliminar a la jefatura de enseñanza y a los asesores de esta tesis para su revisión y se realizaron las modificaciones necesarias. Obteniendo el visto bueno de las autoridades correspondientes, se procedió a enviar este documento a la imprenta para su entrega oportuna.

## **Difusión de resultados**

La difusión de los resultados obtenidos de esta investigación se hará a través de ésta tesis recepcional para obtener el diploma en la especialidad de Patología Clínica; se presentó como trabajo libre en el XXVIII Congreso Mexicano de Patología Clínica; se enviará a revistas científicas de reconocido prestigio y que estén indexadas para valoración de su publicación y se presentará en la bienal del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 4 Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS.

## Resultados

### Generalidades de la población en estudio

Durante el periodo de análisis (abr-sep '97) se recibieron en la UCIA del HGO No 4, 164 pacientes con diagnóstico de preeclampsia-eclampsia (P/E), de las cuales 148 fueron preeclámpticas severas y 16 eclámpticas; 15 pacientes se complicaron con S. de HELLP incompleto y 40, con HELLP completo. Inicialmente incluimos 35 de estas últimas pacientes en nuestro protocolo de estudio pero, descartamos tres de ellas, una por cursar con Diabetes Mellitus, otra por ser un HELLP incompleto y la tercera por que se extravió la muestra, quedando finalmente una muestra de 32 pacientes en lugar de 23, según el tamaño de muestra calculado y apeándonos estrictamente a los criterios de selección de pacientes.

Las características, como No. de gestas, edad materna y gestacional, se muestran en la Cuadro I.

#### Características generales pac. con S. de HELLP (n-32)

<u>Edad materna</u>	<u>Gestas</u>	<u>No</u>	<u>Edad gestacional</u>	<u>No.</u>
<u>Rango</u>	<u>19-38a.</u>	<u>I</u>	<u>&gt; 28 sem</u>	<u>3</u>
<u>Media</u>	<u>27 a.</u>	<u>II-III</u>	<u>28-33 sem</u>	<u>10</u>
<u>Mediana</u>	<u>28 a.</u>	<u>IV y +</u>	<u>34 y +</u>	<u>19</u>

Cuadro I

Sólo una paciente tuvo un embarazo gemelar. Los signos y síntomas más frecuentemente observados fueron; cefalea; dolor epigástrico o en barra; náuseas y vómito; acúfenos ó fosfenos; diarrea; sangrado en sitio de punción y gingivorragia; visión borrosa; y sólo una paciente curso asintomática. (Cuadro II)

**Características clínicas -Pacientes con S. HELLP (n-32)**

<u>Signo o síntoma</u>	<u>No</u>	<u>%</u>
<u>Cefalea</u>	20	62
<u>Dolor epigástrico o en barra</u>	16	50
<u>Náuseas y vómito</u>	10	31
<u>Acúfenos y fosfenos</u>	14	42
<u>Diarrea</u>	2	6.2
<u>Sangrado por punción y</u>		
<u>gingivorragia</u>	2	6.2
<u>Visión borrosa</u>	1	3.1
<u>Asintomática</u>	1	3.1

Cuadro II

La tensión arterial máxima (TADm) registrada en el momento de su ingreso a la UCIA fue: < 100mmHg, en dos pacientes; de 101-110mmHg, en veintiuna; de 111-120mmHg, en cinco y > 120mmHg, en cuatro pacientes (Cuadro III).

**TAD m. al ingreso a la UCIA en las pacientes con S. HELLP**

<u>&lt; 100mmHg</u>	<u>101-110mmHg</u>	<u>111-120mmHg</u>	<u>&gt;120 mmHg</u>
2	21	5	4

Cuadro III

El diagnóstico de CID se hizo de acuerdo con los siguientes lineamientos:

1) Medimos los analitos TP; TT; TPTa; AT-III; FIB; PGL; AT-PL; DD y PDF/pdf, en un grupo control de embarazadas sanas, en número igual a nuestro tamaño de muestra, y de esta manera se consideraron como parámetros de referencia para este grupo especial de nuestra población los obtenidos durante este proceso. Validados estadísticamente con medidas de tendencia central, como son la mediana y las percentilas 25 y 75, dado el tipo de distribución de nuestros valores en la campana de Gauss (Cuadro IV).

**Rangos de referencia de analitos para valorar hemostasia en población gestante sana (gpo control)**

<u>Analito</u>	<u>Mediana</u>	<u>Percentila 25</u>	<u>Percentila 75</u>
<u>TP</u>	<u>12.10</u>	<u>11.20</u>	<u>13.10</u>
<u>TT</u>	<u>17.9</u>	<u>14.5</u>	<u>19.6</u>
<u>TPTa</u>	<u>35.2</u>	<u>30.4</u>	<u>44.3</u>
<u>AT-III</u>	<u>118</u>	<u>104</u>	<u>129</u>
<u>FIB</u>	<u>337</u>	<u>224</u>	<u>410</u>
<u>PGL</u>	<u>148</u>	<u>132</u>	<u>166</u>
<u>AT-PL</u>	<u>95</u>	<u>68</u>	<u>104</u>
<u>DD</u>	<u>1000</u>	<u>500</u>	<u>2000</u>
<u>PDF/pdf</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>8</u>

Cuadro IV

2) Medimos estos mismos analitos en nuestro grupo de pacientes con HELLP (casos) y pareamos ambos grupos, buscando cuáles de estos parámetros son más sensibles para valorar

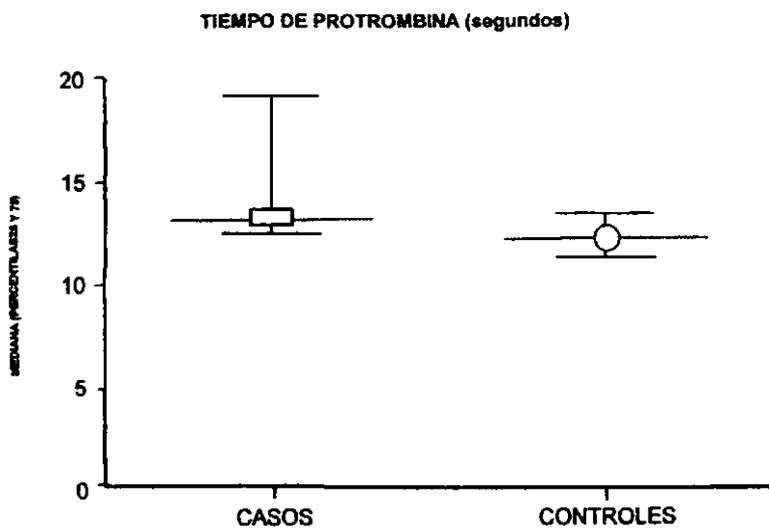
alteraciones en el sistema hemostático, como es el caso de la CID, de acuerdo con su significancia estadística (valor de p), para cada uno de los analitos estudiados, aplicando la prueba de Mann-Whitney (Cuadro V).

**Indicadores sensibles para demostrar alteraciones en el sistema hemostático-CID**

Analito	C A S O S			C O N T R O L E S			p
	Mediana	P.25	P. 75	Mediana	P.25	P.75	
TP	13.05	12.4	19.1	12.10	11.2	13.3	0.002
TT	18.85	16.10	27.3	17.9	14.5	19.6	0.146
TPTa	35.9	30.6	46.7	35.2	30.4	44.3	0.509
AT-III	71	55	87	118	104	129	<0.001
FIB	281.5	159	431	337	224	410	0.521
PGL	108.5	90	122	148	132	166	<0.001
AT-PL	90.5	79	105	95	68	104	0.560
DD	4000	4000	4000	1000	500	2000	<0.001
PDF/pdf	32	32	64	8	8	8	<0.001

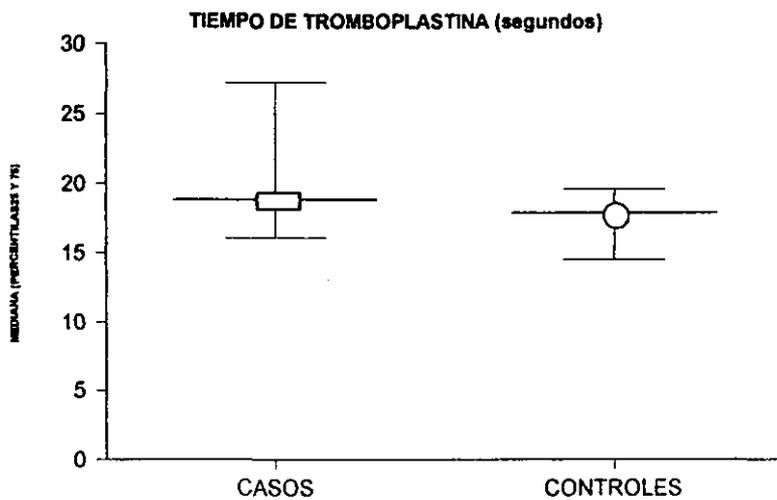
Cuadro V

Como se puede observar, al medir de los analitos TT; TPTa; FIB; AT-PL no demuestran diferencia estadística entre los dos grupos de paciente y, por lo tanto, no los consideramos útiles para valorar alteraciones hemostáticas (CID) en este grupo de pacientes, lo que se demuestra más ampliamente en las gráficas 1-9



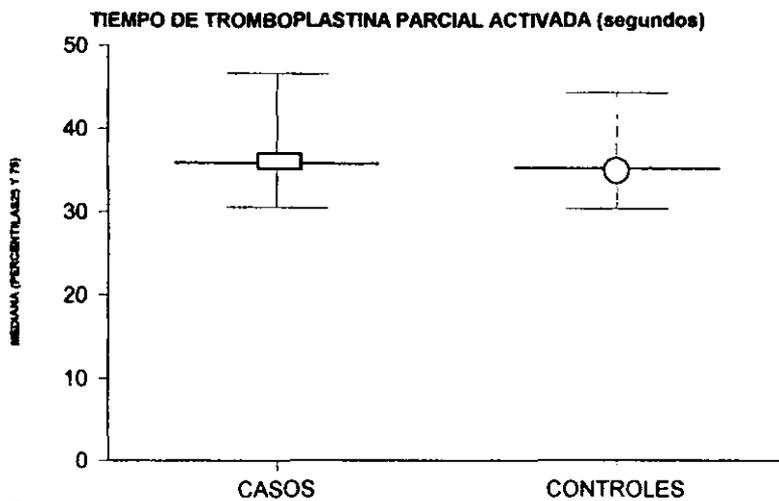
$p = 0.002$

gráfica 1



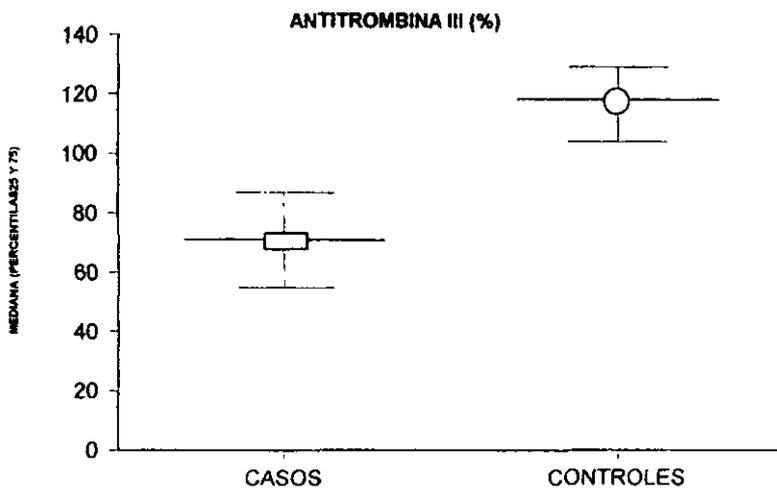
$p$  N.S.

gráfica 2



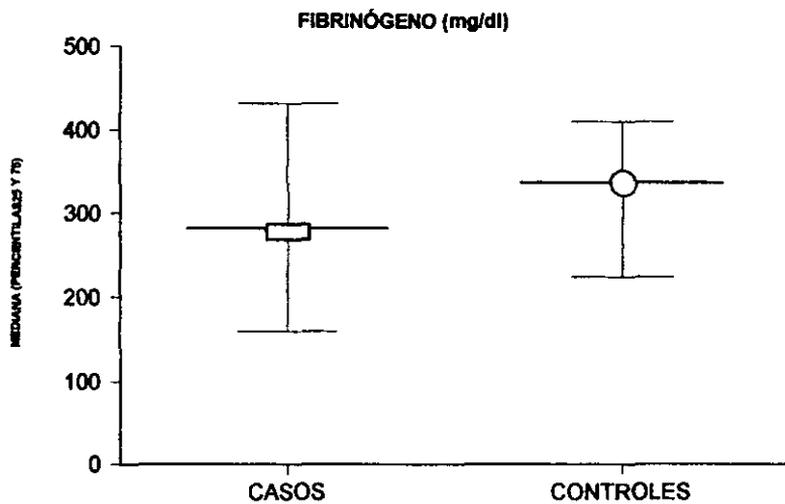
p N.S.

gráfica 3



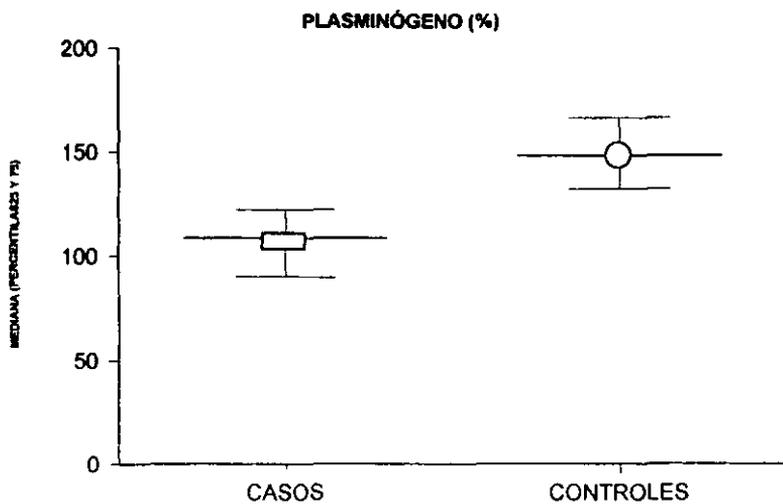
p < 0.001

gráfica 4



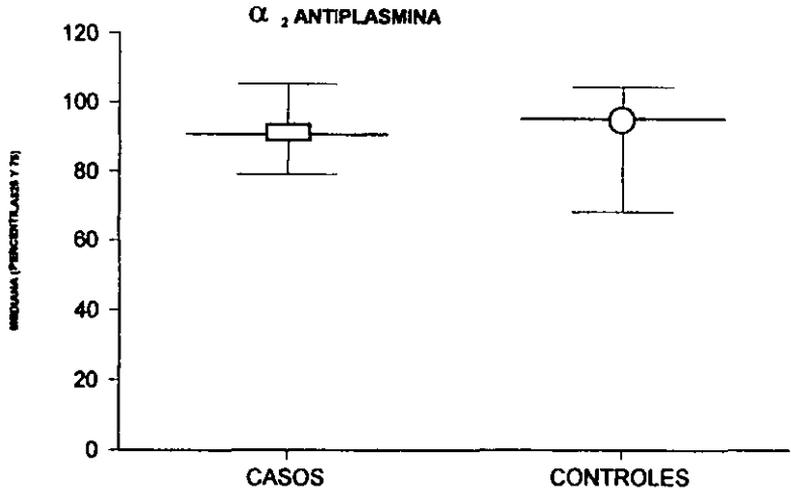
p N.S.

gráfica 5

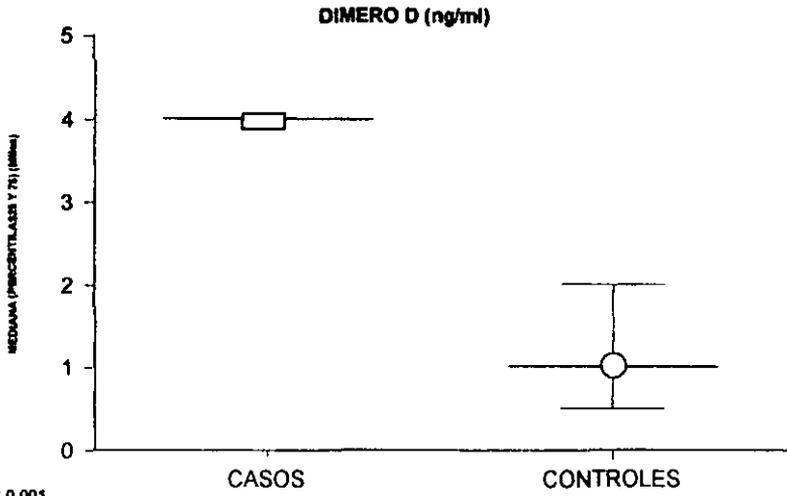


$p < 0.001$

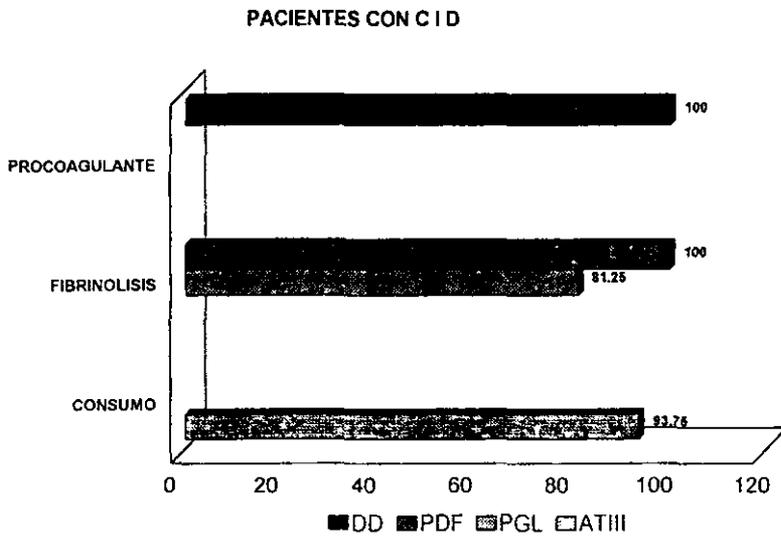
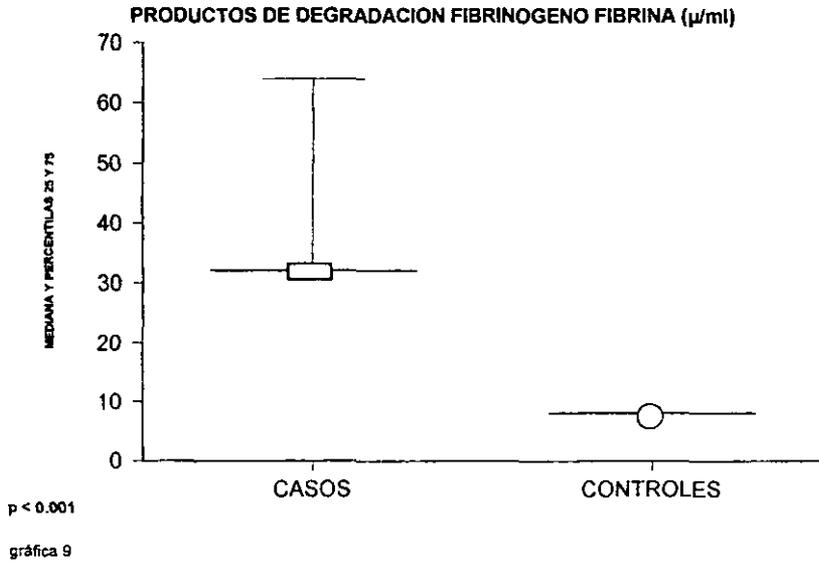
gráfica 6



p N.S.  
gráfica 7



p < 0.001  
gráfica 8



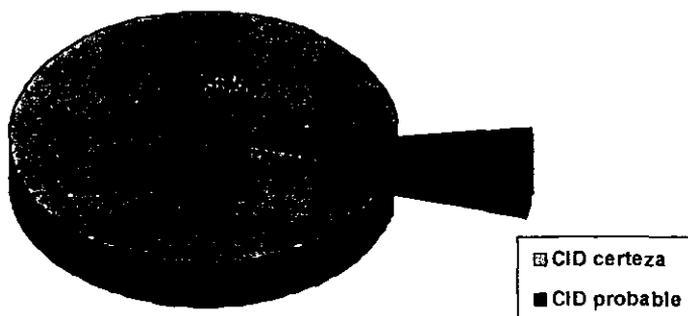
3) De acuerdo con estos resultados nosotros, sólo consideramos útiles para hacer diagnóstico de CID los analitos cuya significancia estadística fue  $< 0.001$ , y los clasificamos de acuerdo con los criterios de Rodger<sup>14</sup> en :

- a) DD. para valorar la fase procoagulante.
- b) PDF/pdf y PGL para la fase de fibrinólisis.
- c) AT-III para la fase de consumo.

Los PDF/pdf y el DD los encontramos positivos para CID en el 100% de las pacientes; el PGL se encontró en el 81.25% de éstas; y la AT-III en el 93.75% de las pacientes (Gráfica 10).

El total de pacientes que cursó con el diagnóstico de certeza para CID fue del 93.75% (con un parámetro positivo para cada una de las fases) y el 6.25% con sospecha de la misma (con un parámetro positivo para dos de las fases), de acuerdo con los criterios sugeridos por Rodger en 1996 (Gráfica-11).

*Total de Pacientes con S. HELLP y CID (n-32)*



Gráfica 11

## Morbilidad

La morbilidad materna se valoró de acuerdo con las complicaciones que se presentaron en las pacientes, afectando a nueve de ellas ( 28%) y se desglosan en el cuadro VI.

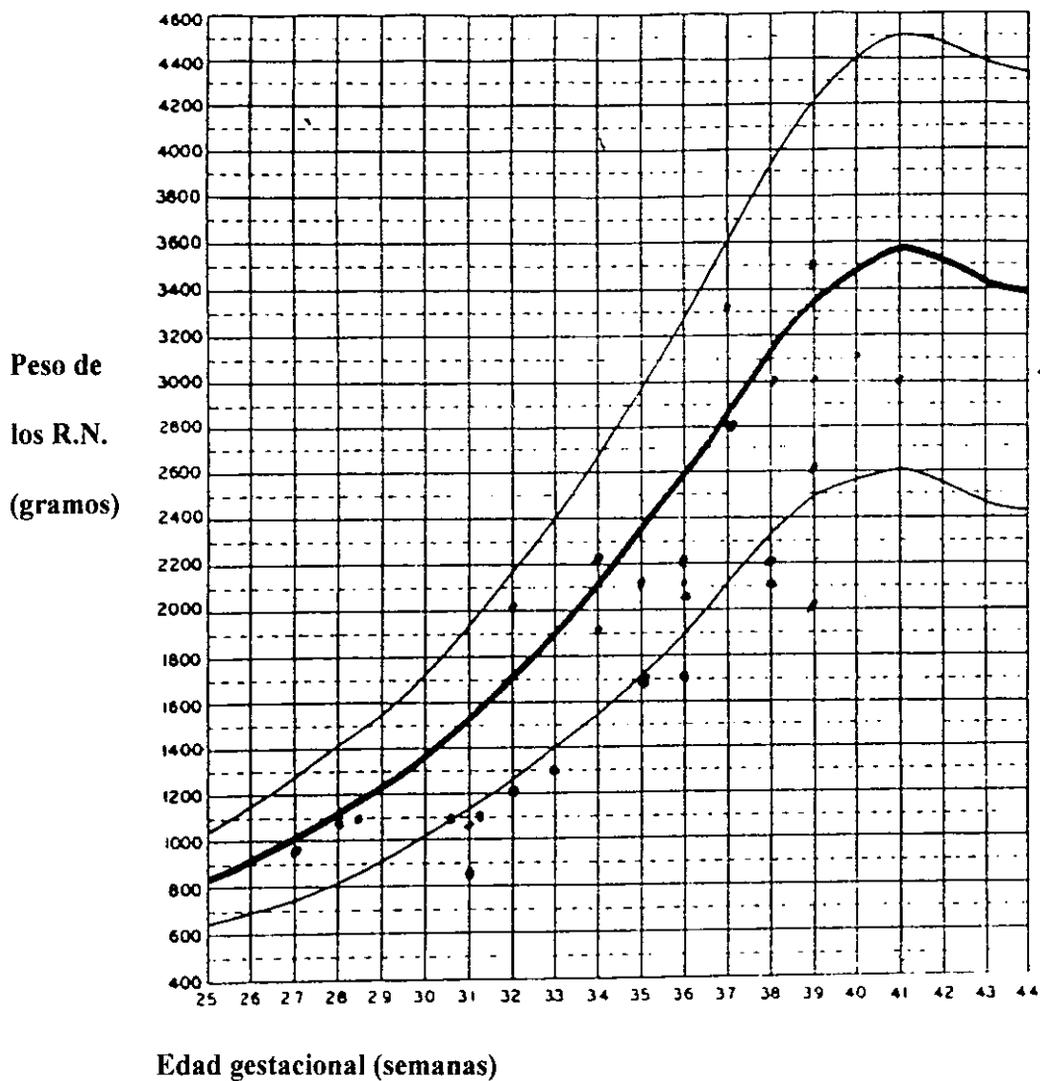
### *Morbilidad materna (n-9)*

<u>Complicación</u>	<u>No</u>	<u>%</u>
<u>Hemorragia uterina</u>	<u>6</u>	<u>18</u>
<u>I.R.A.</u>	<u>3</u>	<u>9</u>
<u>Shock hipovolémico</u>	<u>2</u>	<u>6</u>
<u>Hemorragia cerebral</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
<u>DPPNI</u>	<u>1</u>	<u>3</u>
<u>Edema cerebral</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
Cuadro -VI		27

## Morbilidad fetal

La morbilidad fetal se valoró de acuerdo con la edad gestacional-peso de los recién nacidos vivos, encontrando a nueve (28%) de ellos con peso por abajo de la Percentila 25, como se muestra en la gráfica 12 (Curva de crecimiento intrauterino de Usher y Mc Lean) y el Apgar al minuto y los 5 minutos. fue para los neonatos < 1000gr de 4/5 como promedio y para los > de 1000gr, de 6/8. Encontramos que el 66% de los productos fueron niñas y el 34% restante varones.

*Curva de crecimiento intrauterino de Usher y Mc Lean*



\* 28% por abajo de la Percentila 25

Gráfica 12

## **Mortalidad**

La mortalidad tuvo la misma incidencia para el binomio madre-hijo siendo de 6.2%. La materna, se debió a hemorragia cerebral, en una paciente y en otra secundaria a sepsis; en el caso de los productos fue un óbito y otro por muerte neonatal inmediata, con Apgar no valorable.

## Discusión

En este grupo de pacientes observamos menor morbi-mortalidad que la referida previamente por Helguera<sup>3</sup> (mortalidad materna 14% vs 6% y morbilidad materna 50% vs 27%) en este mismo Hospital, probablemente originado por un mejor reconocimiento de la entidad en los hospitales de 2o. nivel y un traslado temprano de las pacientes, con la oportunidad de estabilización oportuna de las mismas e interrupción del embarazo.

La preeclampsia-eclampsia sigue siendo hoy por hoy una entidad clínica semioscura, de etiología desconocida y fisiopatología mal comprendida y nosotros nos preguntamos: ¿Es el Síndrome de HELLP una entidad aparte o sólo una pieza más en el rompecabezas de la preeclampsia-eclampsia? ¿Es la CID parte de la evolución natural de la enfermedad en la preeclampsia eclampsia y lo que se manifiesta como HELLP, hemorragia cerebral, insuficiencia renal etc., son sólo matices de la misma dependiendo el órgano blanco que se ve afectado? Esto puede hallar respuesta en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia que se sugiere en el cuadro VI.

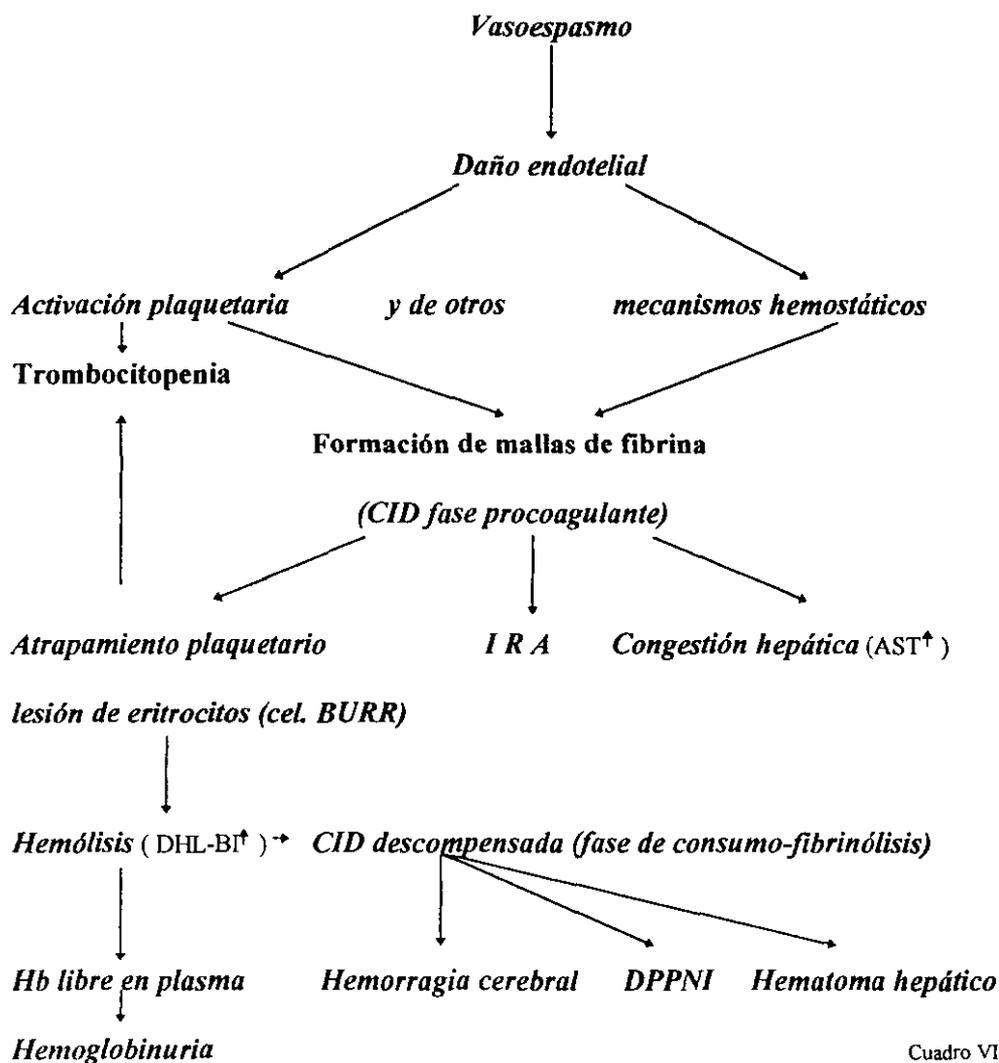
Partiendo de que el embarazo cursa con un estado protrombótico favorecido por fibrinólisis disminuida, modificaciones plasmáticas en los lípidos y la albúmina, estas alteraciones se agudizan en las pacientes preeclámpicas,<sup>15</sup> probablemente en respuesta al daño endotelial (secundario a vasoespasmo) que se observa durante ésta, lo que ocasionará que los mecanismos hemostáticos se pongan en marcha pero de una manera patológica, de tal manera que existirá un depósito anormal de fibrina dando lugar a la formación de pequeños microtrombos y probablemente a coagulación intravascular diseminada en su fase protrombótica, daño que se presenta a nivel de la microcirculación y se cree que se inicia a nivel de las

vellosidades coriónicas, donde el vasoespasmo causa daño endotelial e hipertensión, reduciendo el volumen plasmático, lo que conlleva a disminución en la perfusión generalizada pero con repercusión primordial a nivel renal, hepático, cerebral y espacios intervellosos, daño que puede demostrarse examinando los lechos ungueales, conjuntivas, retina y lecho placentario-placenta de las pacientes. Por otra parte, explica las complicaciones a los órganos blanco que se presentan durante este Síndrome. Como son; el hematoma y ruptura del mismo, el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), el edema agudo pulmonar, la hemorragia o edema cerebral y la insuficiencia renal aguda (IRA).

Este daño en la microcirculación con aumento del depósito de fibrina, la formación de microtrombos y liberación de fosfolípidos explica porqué, al atravesar los eritrocitos, estos vasos sufren lesiones mecánicas, que los transforman en células crenadas (BURR) sumamente frágiles, experimentando lisis, lo que se manifiesta como hemólisis,<sup>4,7 y 18</sup> y ésta por si misma es capaz de desencadenar CID.<sup>14</sup> A nivel hepático, se manifiesta por necrosis parenquimatosa en zonas periportales o focales; en los sinusoides se observan depósitos hialinos de material fibrinoide y estancamiento sanguíneo, esto último ocasionado quizá por hemorragia lo que dará lugar a la formación de hematomas.<sup>4 y 19</sup> Probablemente esto explique la elevación enzimática y el dolor localizado.

La trombocitopenia se cree que sea por consumo, ya que al estar lesionado el endotelio se desencadena la hemostasia alterándose por una disminución en la producción de prostaciclina y aumento de la agregación plaquetaria al elevarse el tromboxano A<sup>2</sup> y de factor de Von Willebrand, lo que favorece la trombocitopenia,<sup>16y17</sup> evento que se manifiesta principalmente a nivel placentario, renal, hepático y cerebral. Por otra parte, se cree que puedan estar involucrados

otros factores, tales como los anticuerpos antiplaquetas y antifosfolípidos que se han encontrado presentes en algunas pacientes, o un factor humoral que pudiera ser transferido transplacentariamente, sin que hasta el momento esta información sea concluyente.



Nuestros resultados sugieren que los valores de referencia para las mujeres embarazadas que se encuentran en la literatura citada no son equiparables del todo para nuestra población, quizá por la diferencia genética, idiosincrasia, alimentación etc., que tendrán que ser validados por estudios dirigidos en diferentes puntos de nuestro país.

Así por ejemplo, Françoise toma los siguientes parámetros para CID; plaquetas  $< 100\ 000$  cel/mm<sup>3</sup>; fibrinógeno  $< 300$ mg/dl; PDF/pdf  $> 40$ ug/l; TP  $> 14$  s. y TPT  $> 40$ s.

D Boer, dice que con 3 o más de los siguientes parámetros se está ante una CID descompensada: TPTa  $> 36$ s., TP  $> 1.5$ s sobre el control y fibrinógeno  $< 150$  mg/dl, y con 2 de los siguientes se está ante una CID compensada: complejos Trombina-AT-III  $> 9.6$  ng/ml, AT-III y Proteína C  $< 80\%$  de actividad.

Sibai toma en cuenta: Plaquetas  $< 100\ 000$  cel /mm<sup>3</sup>; fibrinógeno  $< 300$ mg/dl; PDF/pdf  $< 40$ ug/dl; TP  $> 14$ s. y TPTa  $> 40$ s.

Van Dam -Hellgren toman en consideración: plaquetas  $< 100\ 000$  cel /mm<sup>3</sup>; fibrinógeno  $< 330$ mg/dl; PDF/pdf  $> 40$ ug/dl y TP  $> 14$ s.

Nosotros no tomamos en cuenta el número de plaquetas para CID, por formar parte de la triada diagnóstica para HELLP y sólo usamos los valores de los analitos DD  $> 2000$ ng/ml: AT-III  $< 104\%$  de actividad, PGL  $< 132\%$  de actividad y PDF/pdf  $> 8$  ug/ml; que de acuerdo con nuestros resultados tuvieron una  $p > 0.0001$ . Con ello pudimos evidenciar que la CID está presente en todas las pacientes que cursan con S. HELLP, y que dada la evolución clínica de las pacientes, debe tratarse de diferentes manifestaciones de CID según el, o los órganos blanco que estén involucrados.

## Conclusiones

1) Los niveles de los analitos que se han tomado en cuenta como criterio para diagnosticar CID por otros autores y en otros países, no son aplicables a nuestra población en estudio, como lo demostramos al medir estos analitos en nuestro medio en población de embarazadas sanas.

2) Logramos identificar cuáles son los analitos útiles como indicadores de alteraciones de la hemostasia que se correlacionan con CID, permitiéndonos la detección temprana de la misma en pacientes con Síndrome de HELLP.

3) Lo anterior nos permitió determinar la presencia de CID en pacientes con Síndrome de HELLP, aún sin que existieran manifestaciones clínicas de la primera.

4) Evidenciamos que las pacientes con Síndrome de HELLP cursan con alteraciones hemostáticas, identificables a partir de valorar los niveles de: DD > 2000ng/ml; AT-III < 104% de actividad; PGL < 132% de actividad y PDF/pdf > 8 ug/ml; con una  $p < 0.001$ . Considerados como indicadores tempranos de coagulación intravascular diseminada

5) Lo anterior nos permitió determinar la presencia de CID en el 100% de nuestras pacientes con Síndrome de HELLP, aun sin que existieran manifestaciones clínicas de la primera.

6) Como última conclusión quiero dejar esta interrogante: ¿Forma la CID parte del cortejo sindromático de la preeclampsia-eclampsia, y el Síndrome de HELLP es solo una manifestación de ésta por estar afectando como órgano blanco el hígado?

## Referencias Bibliográficas

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: 159-67. 1982.
2. Sibai B.M., Ramadan M.K, Usta Y., Salama M., Mercer B.M., Friedman A. *Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome)*. Am. J. Obstet Gynecol. 169: 1000-1006. 1993.
3. Helguera M. Tenorio M.R. Vigil G.P. García C.E. *Síndrome de HELLP análisis de 102 casos* Ginecología y Obstetricia de México 64: 528-33. 1996.
4. Martin J. N., Blake P.G. Kenneth P. G., McCaul J.F., Hess L. W. Martin R. W. *The natural history of HELLP syndrome. Patterns of disease progression and regression*. Am J. Obstet. Gynecol. 64: 1500-15. 1991.
5. Martin, J. Stedman CH. *Cuadros que remedan la pre-eclampsia y el Síndrome HELLP*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2: 185-202. 1991.
6. Francoise A. Friedman S.A., Frangieh A.Y. and Sibai B.M. *Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome*. Am J. Obstet. Gynecol. 175: 460-64. 1996.
7. Barton J. Sibai. B. *Atención del embarazo complicado con el síndrome de HELLP*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2: 169-183. 1991.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

8. Pritchard J.A. Weisman R.R. *Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemic of pregnancy*. J. Med. 250: 89-98. 1954.
9. Acuña B., Rivas Y. *Síndrome de HELLP en el Hospital de la Mujer*. Tesis recepcional Fac. de Med. UNAM. 1992.
10. De Boer K., Buller H.R., Treffers P.E. *Coagulation studies in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets*. Br. J. Obstet. Gynecol. 93: 97-192. 1989.
11. Aarnoudse J.G., Houthoff H. J., Weits J., Vellenga E. *A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy: a clinical and histopathological study*. Br. J. Obstet. Gynaecol. 93. 145-155. 1986.
12. Van Dam P.A. Reiner M., Baekelandt M., Buytaeret P., Uyttenbroeck F. *Disseminated Intravascular Coagulation and the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver and Low Platelets in Severe Preeclampsia*. 73.97-102. 1989
13. Murillo M.C. Quintana G.S. Pizzuto Ch.J. *Coagulación Intravascular Diseminada Manual de Hemostasia y Trombosis*. 225-43. 1996
14. Rodger L Biik M.D., Ph D., F.A.C.P. *Disseminated Intravascular Coagulation: Objective Clinical and Laboratory Diagnosis, Treatment, and Assessment of Therapeutic Response*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 22-1.69-88. 1996.
15. García S., Rivas Y. *Eclampsia, análisis de 190 casos en el Hospital de la Mujer*. Tesis recepcional Fac. de Med. UNAM. 1993.
16. Zamacona S. Velasco. *Incidencia de Síndrome de HELLP no sospechado en pacientes tóxicas*. Tesis recepcional Fac. de Med. UNAM. 1990

17. James M.R, Taylor R and Goldfien A. *Endothelial cell, activation as a pathogenetic factor in preeclampsia*. Seminars in Perinatology. 15: 86-93. 1991.
18. Rivas Y., Zárate A. *Síndrome de HELLP. Estado crítico real, análisis de cinco casos en el Hospital de la Mujer*. Rev. Med. Hosp. Muj. 4:13-18. 1994.
19. Chiang K. *Masive hepatic necrosis in the HELLP syndrome: CT correlation*. J. Comput Assist. Tomogr. 115: 845-847. 1991.
20. Sibai B. M., *The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): Much ado about nothing?*. Am. J. Obstet. Gynecol. 162: 311-316. 1990.
21. Sibai B. M., *Hipertensión y Embarazo* Clin. Perinatol. 4: 152-160. 1991.
22. Rivas Y.E. *Muerte Materna en el Hospital de la Mujer SSA*. Rev. Med. Hosp. Muj. 6:7-10 1996.
23. Rath W., Loos W, Kuhn W. Graeff. *The importance of early laboratory screening methods for maternal and fetal outcome in cases of HELLP syndrome*. E.J. of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 36: 43-51. 1990
24. Duley L. *Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean*. Br. J. of Obstetrics. and Gynaecology. 99: 547-553: 1992.
25. Berg C.J., Atrash H. K. Koonin L. M. Tucker M. *Pregnancy, related mortality in the United States 1987-1990*. 88: 161-67: 96.
26. Bobadilla J. L., Frausto S. R Karchmer S. *La magnitud y las causas de la mortalidad materna en el Distrito Federal (1988-1989)*. Gac. Méd. Méx. 132: 5-18: 1996.

27. Instituto Mexicano del Seguro Social. *Reportes confidenciales de muerte materna 1983-1994.*
28. Weinstein L. *Preeclampsia- Eclampsia with hemolysis, elevated Liver Enzymes, and Trombocytopenia.* Obstet. Gynecol. 66: 657-68: 1985.
29. Castañeda R. Gutiérrez N. Díaz M. Sánchez K. Castro P. *Estructuración de los capítulos del protocolo de investigación según el tipo de estudio.* Rev. Med. Distr. Fed. Méx. 4: 137-150. 1987.