



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE
INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE HEMOLISIS,
ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS
Y PLAQUETOPENIA(HELLP) CON
CORTICOESTEROIDES"

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA EL :

DR. ENRIQUE TÉLLEZ PAREDES
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN :

MEDICINA MATERNO FETAL



MÉXICO.D.F.

OCTUBRE.2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



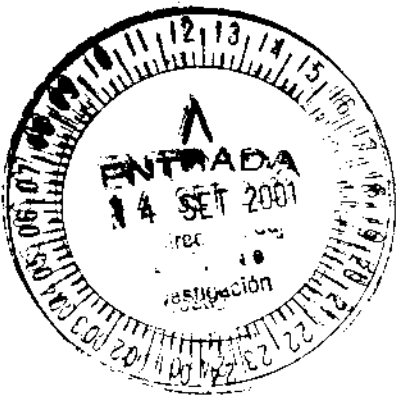
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE CIENCIAS
 U.N.A.M.

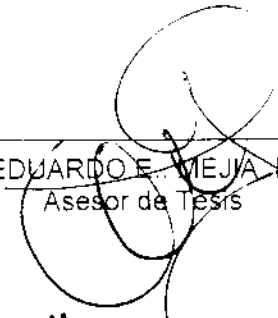
I. S. S. S. T. E.
 INSTITUTO REGIONAL
 LIC. ABELDO LOPEZ MATEOS
 ★ 13 2001 ★
 COORDINACION DE CAPACITACION
 DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. FRANCISCO JAVIER GARCIA PALOMINO
 Coordinador de Capacitación, Desarrollo e Investigación

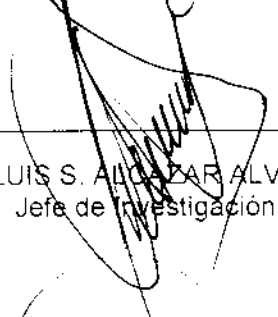
Mary Paz Villar Caso

DRA. MARY PAZ VILLAR CASO
 Titular del Curso






DR. EDUARDO E. MEJÍA ISLAS
Asesor de Tesís



DR. LUIS S. ALCÁZAR ALVAREZ
Jefe de Investigación



DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
Jefe de Capacitación y Desarrollo



DR. RAUL BARRETO VILLANUEVA
Vocal de Investigación

A mi familia agradezco el apoyo incondicional y la comprensión para culminar una etapa más de esta noble profesión.

A mi asesor de tesis, maestros, amigos y pacientes agradezco su invaluable contribución para mi formación profesional.

ÍNDICE

TITULO	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	3
DEXAMETASONA	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	9
CUADROS Y GRAFICAS	11
DISCUSION	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	16

"PREVENCION DEL SINDROME DE
HEMOLISIS, ELEVACION DE ENZIMAS
HEPATICAS Y PLAQUETOPENIA (HELLP) CON
CORTICOESTEROIDES"

RESUMEN

El propósito de este estudio fue evaluar el impacto de la administración de corticoesteroides durante la estabilización en pacientes embarazadas, complicadas con preeclampsia severa y observar si la incidencia del síndrome de HELLP disminuía.

Se estudiaron 68 pacientes seleccionadas aleatoriamente con preeclampsia severa que cumplían los criterios de inclusión, 34 pacientes fueron randomizadas a recibir 12 mg de corticoesteroides del tipo de la dexametasona, intravenoso cada 12 horas durante la estabilización y el puerperio (48 hrs) pertenecientes al grupo experimental, otras 34 pacientes conformaron el grupo testigo que no recibió corticoesteroide.

En grupo testigo que no recibió tratamiento con corticoesteroides se presentaron 8 síndromes de HELLP (23.5%) de los cuales 3 correspondieron a tipo III, 3 al tipo II y 2 al tipo I.

En el grupo experimental que recibió tratamiento con corticoesteroides se presentaron 4 casos con síndrome de HELLP (11.7%) 2 de tipo III, Y 2 de tipo II.

La TAM del grupo testigo fue a las 48 hrs de 107.2 mmhg, la TAM del grupo experimental fue de 103.5 mmhg. Los días de estancia intrahospitalaria fueron de 6.5 y 5.2 días respectivamente. Las características demográficas entre ambos grupos fueron similares así como su TAM. Y resultados del laboratorio, excepto en la presentación final del síndrome de HELLP, el cual fue notablemente más bajo en pacientes que recibieron corticoesteroides ($P=0.05$).

Palabras clave: Preeclampsia severa, HELLP, TAM, Dexametasona, profilaxis, estabilización.

ABSTRACT

The purpose of this study was to test the impact of corticosteroid administration during the stabilization in pregnant patients complicated with severe preeclampsia and to watch if the incidence of HELLP syndrome was down.

There were 68 patients in random selection with severe preeclampsia that met the inclusion criteria, 34 patients were randomized to receive 12mg of corticosteroids of type dexamethasone I.V., every 12 hrs., while the stabilization and the postpartum (48hrs) were in the experimental group, other 34 patients in the control group that did not receive corticosteroids.

In the control group that did not receive treatment with steroids they had 8 cases of HELLP (23.5%) of which 3 were type III, 3 were type II, and 2 were type I. In the experimental group that received treatment with steroids they had 4 cases of HELLP (11.7%), 2 of type III and 2 of type II.

The TAM of the control group was at 48 hrs of 107.2 mmHg, the TAM of the experimental group was of 103.5 mmHg. The days of permanence in hospital were 6.5 and 5.2 days respectively. The demographic characteristics between both groups were similar in TAM and the laboratory reports, except in the final presentation of HELLP syndrome, which was most slowly in patients that received corticosteroids ($p=0.05$).

Key words: severe preeclampsia HELLP, corticosteroids, prophylaxis, stabilization, TAM

INTRODUCCIÓN

Este trabajo de investigación es de seguimiento, con la finalidad de incluir un mayor número de pacientes, ya que se inició en el tercer año de la residencia de ginecoobstetricia y fue presentado con resultados preliminares en el 8vo. Congreso Nacional De La Sociedad de Hipertensión Arterial de México, A.C. el día 5 de abril de 2000, y mi interés es seguir en la investigación y manejo del Síndrome de HELLP durante la subespecialidad de medicina Materno-fetal.

El síndrome de HELLP es una patología hematológica asociada a la preeclampsia en todas sus modalidades ya sea leve (3%), severa (15%) y eclampsia (30-50%). La expresión más grave del síndrome de HELLP (clínica - laboratorio) suele suceder en el puerperio, por lo tanto es imperativo una vigilancia y manejo estricto por lo menos durante las primeras 48 hrs (1). La T/A, ac. Úrico y proteínas urinarias no son parámetros para clasificar la gravedad de este síndrome.(4).

En México el Síndrome de HELLP ocupa la segunda causa de muerte materna 5.5% (2), y perinatal 32.4% (2), afectando a pacientes jóvenes con la edad promedio de 29.2 años (2).

El Síndrome de HELLP es una complicación que se presenta en pacientes embarazadas que cursan con preeclampsia en todas sus variantes, destacando su incidencia en la variedad severa y eclampsia, predominantemente al final del último trimestre del embarazo, incluso se puede presentar en el puerperio (1-3).

El Síndrome de HELLP se caracteriza principalmente por: Hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia, tomando estas últimas como parámetro clínico para su clasificación y pronóstico, siendo tipo I, plaquetopenia menor de 50,000, Tipo II entre 50 – 100,000, Tipo III entre 100 – 150.000 (1-3-4).

Tal vez el origen del Síndrome de HELLP se inicie en el daño endotelial local que presentan las pacientes preeclámpicas ya que se han comprobado varios cambios bioquímicos en la micro circulación, como son anomalías en la razón prostaciclina/tromboxano, citoquinas, interleucinas y factor de necrosis tumoral, así como aumento de la concentración de la endotelina y que finalmente podría tener repercusión en los hematíes, lesionando sus membranas y haciéndolas más frágiles manifestándose como una Hemólisis, plaquetopenia y elevación de las enzimas hepáticas (5).

Everett, observó que con la administración de corticoesteroides se estabilizaba la enfermedad, inclusive aceleraba la recuperación de pacientes que presentaban síndrome de HELLP en el puerperio.

En 1996 Sibai refiere que en pacientes afectadas con preeclampsia severa en las cuales era necesario interrumpir el embarazo, con previa administración de dexametasona para acelerar la madurez pulmonar en los fetos de estas pacientes, así como para prevenir la hemorragia intraventricular y enteritis necrosante en los mismos, observaron como hallazgo que en su grupo control se presentó una menor incidencia del síndrome de HELLP, así también observaron que las pacientes que ya presentaban este síndrome su recuperación era mas rápida hacia la estabilización.

De cara al nuevo milenio y conscientes de que la medicina del futuro es la preventiva, es imperativo aplicar medidas que influyan sobre el estado natural de este síndrome de HELLP que en ocasiones las consecuencias del mal diagnóstico y tratamiento son mortales.

Por lo tanto el uso de dexametasona con sus efectos anti inflamatorios y autoinmunes podría prevenir o en su caso detener el proceso del síndrome de HELLP de un estadio a otro más severo (6-7).

La finalidad de este trabajo es identificar que tan significativo es la administración de dexametasona en pacientes con preeclampsia severa y si lo es hacerlo de manera protocolaria en esta institución, y con ello disminuir la tasa de morbimortalidad materna por el síndrome de HELLP.

DEXAMETASONA

Te la Fareces E

La dexametasona es un corticoesteroide sintético cuyas acciones y efectos son

básicamente los de un glucocorticoide. Es uno de los miembros más activos de su clase, aproximadamente 25 a 30 veces más potente que la hidrocortisona. A dosis de igual potencia antiinflamatoria, la dexametasona carece casi por completo de la propiedad de retener sodio que poseen la hidrocortisona y los derivados estrechamente relacionados con ésta. Química: el nombre químico del fosfato sódico de dexametasona es sal disódica de la 9-fluoro-11 β ,17-dihidroxi-16 α -farnetil-21pregna-1,4-diene-3,20-diona. Su peso molecular es de 516.4 Es sumamente eficaz y de múltiples aplicaciones que, por ser presentado en Solución, puede ser administrado vía intravenosa. Es 3000 veces más soluble que la Hidrocortisona.

Los efectos de los corticoesteroides son numerosos, influyen en el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y lípidos, en el balance de electrolitos y agua, y en las funciones del sistema Cardiovascular, riñón, sistema nervioso y otros órganos y tejidos.

Confieren al organismo la capacidad de resistir a muchos tipos de estímulos nocivos y cambios ambientales, una dosis determinada de corticoesteroides puede ser fisiológica o Farmacológica Y esta misma mantiene una sensación de bienestar.

En opinión teológica los esteroides han aparecido para proteger las funciones cerebrales que dependen de glucosa, estimulando la formación de esta última, disminuyendo su utilización periférica y promoviendo su almacenamiento como Glucógeno.

En el sistema Cardiovascular ejercen importantes acciones sobre diferentes elementos Del Sistema circulatorio, incluyendo los capilares, las arteriolas y el miocardio. En ausencia de corticoesteroides hay mayor permeabilidad capilar, inadecuada respuesta vasomotora de los vasos pequeños.

En el sistema nervioso central, mantienen circulación adecuada, balance normal de Electrolitos y concentraciones plasmáticas de glucosa.

Los efectos en los elementos figurados de la sangre, tienden a aumentar el contenido de la hemoglobina, glóbulos rojos y plaquetas. También afectan los glóbulos blancos circulantes, ya que la administración de glucocorticoides produce aumento de la velocidad de ingreso a la circulación desde la médula ósea y de una disminución de la velocidad de remoción de la sangre, este fenómeno tiene lugar en el curso de 4 a 6 horas y durante Alrededor de 24hrs. Propiedades antiinflamatorias. A nivel microscópico inhiben no sólo los primeros Fenómenos Del proceso(edema, depósito de fibrina, migración de leucocitos y actividad fagocítica)sino también las manifestaciones posteriores. Inhiben la respuesta inflamatoria al agente excitante Ya sea radiante, mecánico, químico, infeccioso o inmunológico.

También existen indicios importantes de que los glucocorticoides inducirían la síntesis de una proteína que inhibe la fosfolipasa A2 y por lo tanto disminuye la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos Este fenómeno determina una reducción de la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos, tales como endoperoxidos de la prostaglandina y tromboxano, que pueden desempeñar un papel importante en la inflamación, también tiene efecto en la inhibición de la liberación de interleucina 1 por los macrófagos que impide la formación de la interleucina 2. Los glucocorticoides se utilizan ampliamente para disfunciones renales, enfermedades del colágeno, alérgicas ,hepáticas ,edema cerebral, shock y enfermedades diversas. En la trombocitopenia se usa para disminuir la tendencia a la hemorragia, las anemias hemolíticas Con prueba de Coombs positiva se tratan con esteroides intravenosos. Cada ml de sol. Inyectable contiene fosfato sódico de dexametasona 4 mg .Ingredientes Inactivos:5mg. De creatinina ,10 mg de citrato de sodio, hidróxido de sodio para ajustar PH Agua inyectable c.s.p. 1ml.con 1 mg de bisulfito de sodio,1.5 mg de metilparabén y 0.2mg. De propilparabén como conservadores.

MATERIAL Y METODOS

El presente es un estudio prospectivo, aleatorio, longitudinal, comparativo y de seguimiento realizado del 1 de marzo de 2000 al 31 de octubre de 2001, en el servicio de medicina Materno-Fetal del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del I.S.S.S.T.E en México D.F.

Se incluyeron 68 pacientes como grupo en estudio y 34 como grupo testigo, y 34 como grupo experimental el cual se administró el esquema de dexametasona, con los siguientes criterios de inclusión.

Mujeres primigestas o multigestas que cursaron con embarazo de más de 28 SDG. En adelante complicadas con preeclampsia severa diagnosticadas por la triada clínica característica: Presión arterial diastólica igual o mayor de 110 mmhg o TAM 126 mmhg. proteinuria cualitativa de +++, edema y síndrome de Vasoespasmo.

Se excluyeron del estudio a nefropatas crónicas, hipertensas crónicas, diabéticas, síndromes febriles de origen desconocido, hematopatías como púrpura trombocitopenicas ideopaticas, anemia megaloblastica y aquellas pacientes que cursaban con enfermedad hepática y de vías biliares.

Una vez hecho el diagnóstico clínico de preeclampsia severa se tomaron muestras de sangre periférica para realizar el perfil preeclámptico (BH, QS, plaquetas, bilirrubinas, ac. urico, tp y tpt, PFH, TGO, TGP, DHL.) Como pruebas básicas antes de la aplicación de cualquier fármaco, posteriormente se aplicó la dexametasona IV 12mg cada 12 horas con un total de 4 dosis, continuando posteriormente con el manejo antihipertensivo convencional, repitiendo el perfil preeclámptico a las 24 y 48 hrs. Se compararon también los días de estancia intrahospitalaria (DEIH.) y la TAM. A las 48 hrs de ingreso.

El síndrome de HELLP fue definido como anemia por hemólisis, disfunción hepática y plaquetopenia.

Todas las pacientes fueron continuamente monitorizadas excluyendo a una paciente del grupo control por alta voluntaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las valoraciones se hicieron con dos muestras de la prueba T de students, donde las frecuencias de conteo fueron contrastadas con la prueba de Fisher. Los rangos predictivos de los cambios en los parámetros clínicos medidos, fueron aproximados, por regresión lineal simple. Un análisis multivariado discriminatorio fue usado para detectar factores importantes afectados, por exposición al tratamiento basados en las estadísticas de Wilks. En el Sd. HELLP el rango de error fue marcado nominalmente nivel $p=0.05$. Todos los análisis fueron conducidos con el sistema estadístico de Software para computadoras personales.

RESULTADOS

La incidencia del síndrome de HELLP en el grupo experimental con corticoesteroides fue significativamente menor comparada con el grupo testigo ($P=0.05$), las características demográficas entre los dos grupos fueron similares, así como su TAM. Y sus días de estancia intrahospitalaria, el intervalo de estabilización a las 48 hrs fue más corto en mujeres tratadas con corticoesteroides: TAM de 107.2 mmhg del grupo control contra la TAM de 103.5 del grupo experimental, los D.E.I.H. fueron de 6.1 días para el primer grupo y 4.9 para el grupo que recibió el esquema con dexametasona. (Cuadro I)

En el grupo testigo se observaron un total de 8 (23.5%) síndromes de HELLP, de los cuales 3 correspondieron a tipo III, 3 a tipo II y 2 a tipo I, en comparación al grupo experimental en el que se presentaron en total 4 síndrome de HELLP correspondientes 2 del tipo II y 2 del tipo III, (Cuadro II).

Se registraron 1 muerte materna por causa directa atribuible a hemorragia cerebral, quien también presentó insuficiencia renal aguda y falla orgánica múltiple. Los resultados perinatales fueron los siguientes: Apgar promedio de 6-8, 3 muertes neonatales como causa de enfermedad de membrana hialina y enterocolitis necrosante (Cuadro III).

En otros resultados independientes en el grupo experimental se observaron los siguientes hallazgos: Edad promedio de la paciente de 23 años(rango 17 a 36años), predominando primigestas en un 65%, con la edad de embarazo de 34 SDG(rango 29 a 39 SDG) En promedio.

En ambos grupos la vía de resolución del embarazo fue por cesárea predominando para ambos el 96%.

CUADRO 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS EN AMBOS GRUPOS

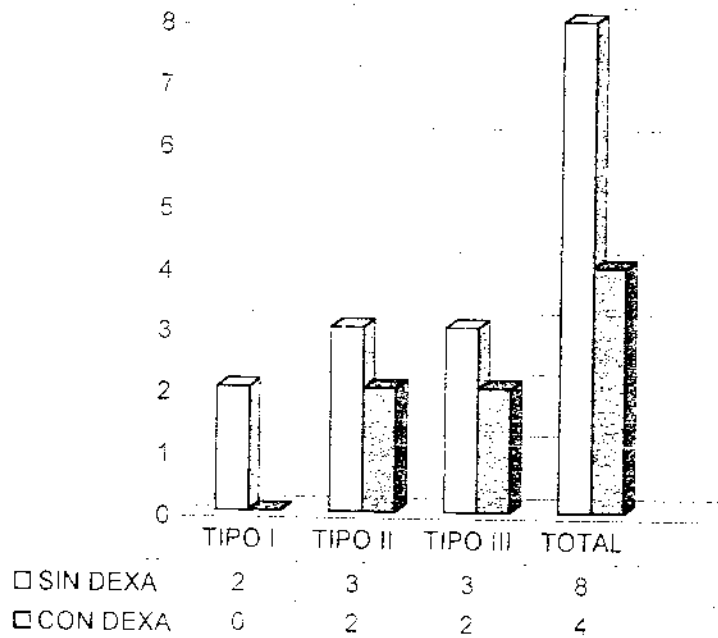
	DENAMETASONA (n=74)	CONTROL (n=74)	SIGNIFICANCIA
EDAD MATERNA (AÑOS)	22.7±7.5	23.6±4.7	NS
EDAD GESTACIONAL (SDG)	30.5±4.9	32.8±4.7	NS
PARIDAD (0-1-2)	17 (6/11)	19 (4/11)	NS
TAM (mmHg)	121.8±14	124±15	NS
SD.HFLLP %	9 (11.7%)	8 (23.5%)	P=0.05

TAM: Tension arterial media NS: No significativo

Fuente: archivo clinico H.R.L.A.L.M

GRAFICA 1

INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE HELLP EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO.



FUENTE ARCHIVO CLINICO DEL HOSPITAL REGIONAL IIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS ISSSTE.

CUADRO III

**MORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL EN AMBOS GRUPOS Y
D.E.I.H.**

	CON DEXAMÉTASONA	SIN DEXAMÉTASONA
M. MATERNA	0	1
M. PERINATAL	1	2
D.E.I.H.	5,2 días	6,5 días

D.E.I.H. = Días de estancia intrahospitalaria.

Fuente: archivo clínico H.R.L.A.L.M.

DISCUSIÓN

A pesar de ser un grupo pequeño el significado de los hallazgos en el presente estudio pueden ser alentadores para disminuir la morbimortalidad del síndrome de HELLP con el uso de esteroides intravenosos, objetivo principal de esta investigación.

Por lo tanto, podemos inferir que la dexametasona influye en la evolución del estado natural de síndrome de HELLP por lo que puede ser una opción terapéutica y profiláctica usada en pacientes bien seleccionadas, como se usan actualmente algunos antibióticos “profilácticos” en ciertas cirugías ampliamente aceptado.

El uso de altas dosis de corticosteroides antes del parto, y durante el puerperio mediato, parecen estabilizar temporalmente el proceso de la enfermedad de HELLP, en las madres y también para acelerar la madurez del pulmón fetal en la mayoría de los embarazos de 34 semanas. Nosotros postulamos que su uso puede ampliar el cuidado materno fetal de 4 maneras (1) Optimizar el estado hematológico materno (2) La función del sistema orgánico múltiple (3) Acelerar el proceso de recuperación a la estabilidad durante el puerperio (4) Posponer el parto al tiempo adecuado para lograr mayor maduración pulmonar en el feto.

ESTO
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

Podemos concluir que en tanto no se identifiquen los factores y causas directas que originan el síndrome de HELLP, se puede recurrir al uso de corticoesteroides como arsenal terapéutico y de prevención para incidir en la historia natural de este síndrome, y de esta manera poder abatir la morbi mortalidad en nuestra institución.

Por lo tanto es recomendable administrar el esquema de dexametasona desde el ingreso de la paciente embarazada complicada con preeclampsia severa hasta la resolución del embarazo y puerperio (48 hrs) aunado al tratamiento estabilizador a base de antihipertensivos y anticonvulsivantes que se implementa habitualmente en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Everett F. Magann, MD y James N. Martin, Jr. MD. Preeclampsia-eclampsia posparto complicado.
Clínicas de Norte América 1995; 2: 315-331.
- 2.- Argueta Z, et al: Hellp syndrome. Seven years of experience at National Institute of Perinatology.
Ginec Obst Mex 1995;63:217-221.
- 3.- Rojas PG, y col: Síndrome de Hellp. Estado crítico real. Conceptos actuales.
Ginec Obst Mex, 1996; 64:64.
- 4.- Vigil de G, PE y col.: Diferencias entre la preeclampsia, síndrome de HELLP y eclampsia. Evaluación materna.
Ginec Obst Mex 1996; 64:377.
- 5.- Ian A. Greer, MD, Fiona Lyall, PhD, Tim Perera, PhD et al.
Increased Concentrations of Cytokines Interleukin-6 and Interleukin-1 Receptor Antagonist in Plasma of Women With Preeclampsia: A Mechanism for Endothelial Dysfunction?
Am J Obstet Gynecol 1994;84: 937-940.
- 6.- Everett F. Magann, MN. David Bass, PgD. Suneet P et al.
Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in patients with

the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP).

Am J. Obstet Gynecol 1994;171:1148-53.

7.- Sibai B, Ramadan M, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 424 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome).

Am J. Obstet Gynecol 1993;169:1000-6.

8.- Everett F, Magann, MD, Perry K, N. Martin jr MD et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP).

Am J. Obstet Gynecol 1994;171:1154-8.

9.- Archivo clínico y Centro de Informática del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos I.S.S.S.T.E, México D.F.

10.- Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman y Gilman