



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

“Relación entre los parámetros bioquímicos, cifras tensionales y la morbilidad materno-fetal en pacientes con Síndrome de HELLP”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTA

Dra. MARIANA ZULEYMA LOPEZ PINEDA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Armando López Parra

Dr. Joel Reyes Murillo



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.

“Relación entre los parámetros bioquímicos, cifras tensionales y la morbilidad materno-fetal en pacientes con Síndrome de HELLP”

Dra. Mariana Zuleyma López Pineda

Vo.Bo.

Dr. Martín Guillermo Pérez Santiago



M

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo.Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

“Relación entre los parámetros bioquímicos, cifras tensionales y la morbimortalidad materno-fetal en pacientes con Síndrome de HELLP”

Dr. Armando López Parra

Director de Tesis
Hospital General “Enrique Cabrera Cosío”

Dr. Joel Reyes Murillo

Director de Tesis
Hospital General “Ticomán”

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis Padres por ser el motor impulsador y mi guía constante para llegar a cumplir todas mis metas trazadas.

A toda mi familia, en especial a mi abuela y hermanas, que supieron apoyarme sin el más mínimo reparo.

A mis compañeros que se volvieron mis amigos, por haber compartido mis momentos difíciles y de alegría durante estos cuatro años.

A mis asesores por el tiempo y dedicación para llevar a cabo este trabajo.

A todos aquellos que de alguna forma participaron en mi desarrollo profesional, por sus sabios consejos y palabras de aliento cuando más las necesitaba.

A la Secretaria del Salud del Distrito Federal que me permitió cumplir esta gran meta.

Finalmente quiero agradecer a mi querida Universidad, que me abrió sus puertas para seguir preparándome.

No hay secretos para el éxito. Éste se alcanza preparándose, trabajando arduamente y aprendiendo del fracaso.

Colin Powell.

INDICE

I. RESUMEN	
II. INTRODUCCION	1
a) Antecedentes	1
b) Fisiopatología	2
c) Presentación clínica	3
d) Diagnóstico	5
e) Complicaciones	6
f) Justificación	8
g) Hipótesis	10
h) Objetivo General	11
i) Objetivos Específicos	11
III. MATERIAL Y METODOS	12
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSION	21
VI. CONCLUSIONES	24
VII. SUGERENCIAS	25
VIII. REFERENCIAS	
BIBLIOGRAFICAS	26
IX. ANEXOS	29

RESUMEN

Objetivo. Describir la relación que existe entre los parámetros bioquímicos, las cifras tensionales y la morbimortalidad materno-fetal en las pacientes con Síndrome de HELLP.

Material y Métodos. Se realizó un estudio clínico, observacional, transversal, retrospectivo analítico y descriptivo, en los Hospitales Generales “Enrique Cabrera” y “Ticomán”. Se revisaron 41 expedientes con diagnóstico de Síndrome de HELLP de acuerdo a la clasificación de Mississipi, durante 2009 y 2010. Se correlaciono la morbimortalidad materno-fetal con los resultados de los parámetros bioquímicos y las cifras tensionales.

Resultados. El síndrome de HELLP tuvo una incidencia de 0.56%, con una edad materna media fue de 24.5 años, principalmente en su primer embarazo, con un control prenatal nulo o deficiente. La clase II fue la más frecuente y se presento antes del parto (82.9%) a las 35 semanas de gestación, la vía interrupción más frecuente fue la abdominal. Con una mortalidad materna del 7.31% y neonatal del 14.6%. Con una asociación significativa para la morbimortalidad con la elevación de TGO, DHL, las cifras tensionales y la Trombocitopenia $<50,000/\mu\text{L}$.

Conclusiones. En la población estudiada, el síndrome HELLP tuvo graves complicaciones materno-fetales, obteniéndose recién nacidos pretérmino y con peso bajo al nacer. En nuestra población, se debe tener un alto índice de sospecha de que se desarrolle síndrome HELLP en mujeres de alrededor de 24 años, cursando su primer embarazo con preeclampsia o eclampsia de inicio temprano.

Palabras clave. Síndrome de HELLP, hallazgos clínicos, resultados de laboratorio, morbimortalidad materno y fetal.

INTRODUCCION

En los albores del siglo XXI, la mortalidad materna sigue siendo uno de los grandes problemas de salud en muchos países del mundo y también un indicador de la persistencia de inequidad entre los géneros y de desigualdad económica y social entre las poblaciones. Para el año 2000, la Organización Mundial de la Salud estimó cerca de 600 mil fallecimientos maternos anuales, de los cuales 98% tiene lugar en los países en desarrollo, donde todavía se registran tasas que llegan a ser 100 veces superiores a las observadas en las naciones industrializadas. ⁽¹⁾

En la mayoría de los países industrializados y en desarrollo, las causas más frecuentes de mortalidad y morbilidad materna grave son la hemorragia obstétrica, los trastornos hipertensivos, la infección puerperal y las complicaciones del aborto. ⁽¹⁾

El Sistema Nacional de Salud de México durante el año 2005, reportó 1,242 defunciones maternas, de las cuales una tercera parte se debe a trastornos hipertensivos durante el embarazo, lo que representa casi el 34% del total de muertes maternas, cifras que desafortunadamente han disminuido lentamente⁽²⁾, debido a que aún existen rezagos, carencia de servicios de salud básicos y especializados, además de alta deficiencia de autocuidado de la salud de la población. ⁽²⁾.

La incidencia del síndrome de HELLP varía de 2 a 24% en mujeres con preeclampsia-eclampsia en el mundo ^(3,4,5), y en nuestro país de 3.8 a 10%. ⁽⁴⁾

Por lo general se considera una emergencia obstétrica que requiere de cuidados oportunos y de una intervención adecuada debido al peligro potencial de muerte materna y perinatal.

ANTECEDENTES

En 1904 se hizo la primera descripción de preeclampsia en 23 pacientes, quienes presentaban hemólisis intravascular, aumento de las enzimas hepáticas y disminución de la cuenta plaquetaria ⁽⁶⁾; en 1922 se comunicó la presencia de trombocitopenia y hemólisis en pacientes con preeclampsia severa. ^(6,8)

En 1954, Pritchard describió por primera vez el HELLP, como un síndrome caracterizado por hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas, y disminución de la cuenta plaquetaria. ⁽⁷⁾

En 1982, Louis Weinstein describió 29 casos de preeclampsia severa-eclampsia complicados con trombocitopenia, frotis de sangre periférica anormal, y alteración de los resultados de la función hepática. Indicando que el síndrome de HELLP se presenta en el embarazo y generalmente posterior a la preeclampsia. ⁽⁷⁾ Sugirió que el conjunto de alteraciones de laboratorio constituyen una entidad separada de la tradicional preeclampsia severa y lo denominó síndrome de HELLP (H=hemólisis; EL=elevación de enzimas hepáticas; y LP=disminución plaquetaria). ^(6,8,9,15,19,20)

En 1990, Sibai propone los criterios diagnósticos dándole cifras específicas a las alteraciones mencionadas ^(6,15,24) y Martín divide en 3 grupos las pacientes de acuerdo al recuento plaquetario, con el fin de establecer el pronóstico; además, agrega como criterios de hemólisis la disminución del hematocrito simultáneo con trombocitopenia, incremento del DHL y/o evidencia de diátesis hemorrágica (sangrado que compromete intestino, sitios de punción o hematuria). ⁽²⁴⁾

Desde entonces, numerosos estudios que afirman describir este síndrome han aparecido en la literatura médica, y a pesar de ello, el diagnóstico, tratamiento, y resultados perinatales del síndrome de HELLP continua siendo controvertido. ⁽¹⁵⁾

El síndrome de HELLP se presenta en promedio en 1 a 8 de cada 1000 embarazos y en 10 a 25% de las pacientes con preeclampsia severa/eclampsia, en general se desarrolla después de las 24 semanas de gestación y antes de que el parto del feto y el alumbramiento de la placenta se han llevado a cabo.⁽²⁶⁾ En el anteparto se presenta en 69% y en el postparto 31%. El 80% de los casos ocurre entre la 26 a la 37 semana de gestación. Esta complicación puede presentarse en el postparto en las primeras 48 horas, sin embargo, hay casos que se diagnostican siete días después.^(4,26)

La edad promedio de presentación es a los 24 años de edad, con un rango de edad de los 14 a los 40 años.⁽²⁷⁾ La multiparidad y la raza blanca son los principales factores de riesgo relacionados con la enfermedad, aunque con respecto a la raza Isler y col., reportaron que las mujeres caucásicas y afroamericanas tienen el mismo riesgo de manifestar la enfermedad. Además, de acuerdo a Dekker y col., Egerman y Sibai la incidencia de este síndrome aumenta en las mujeres que se embarazan de parejas distintas.^(5,27)

FISIOPATOLOGIA

La causa del síndrome de HELLP es desconocida, pero existen varias teorías las cuales se comentan a continuación:

- 1) Se cree que la placenta en el síndrome de HELLP puede tener expresiones genéticas diferentes que juegan un papel importante en la patogénesis.⁽²⁷⁾ Los factores modificadores genéticos se asocian con el grado de susceptibilidad de la madre, en los diferentes aspectos de la enfermedad. Un ejemplo de ello es la posible asociación entre la alteración hepática y la deficiencia autosómica recesiva de la cadena larga de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa. Mujeres embarazadas heterocigótas con LCHAD mostraron una mayor frecuencia de preeclampsia, HELLP y la hipoxia.⁽¹⁷⁾

- 2) Brickman, et al sugieren que el síndrome de HELLP podría ser una coagulopatía asociada a un síndrome antifosfolípido, debido a los hallazgos encontrados de síndromes de hipercoagulabilidad primaria o secundaria y alteraciones de la coagulación materna, concentraciones de serotonina sérica, tono vasomotor y activación del complemento y citocinas. ^(5,22)
- 3) Recientemente se ha postulado una nueva teoría basada en factores angiogénicos circulantes, (promotores e inhibidores) como responsables de la disfunción endotelial y de las manifestaciones del síndrome de HELLP. Unos de estos factores angiogénicos recientemente descritos es la endoglina, un correceptor de factor de crecimiento transformante beta I y beta 3 (TGF- β 1 y TGF- β 3) que se expresa en células de membranas vasculares endoteliales y del sincitiotrofoblasto y cuya función es ser una proteína antiangiogénica que inhibe al TGF- β 1. ⁽²⁷⁾
- 4) La afectación hepática se debe a depósitos de material fibrinoide en el espacio parenquimatoso o periportal. Estos depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos provocan la obstrucción del flujo sanguíneo con isquemia celular, y finalmente, distensión de la cápsula hepática probablemente responsable de los síntomas clásicos del síndrome de HELLP, dolor epigástrico y en hipocondrio derecho, además de la elevación de las enzimas hepáticas. La disminución de las plaquetas se debe al estado de microangiopatía generalizada característica de la preeclampsia, con una activación de la actividad plaquetaria que da lugar a un desequilibrio entre el tromboxano A2 y prostaciclina, con un aumento relativo de la secreción de tromboxano A2 y serotonina. La liberación de tales factores por parte de las plaquetas activadas conlleva al vasoespasmo, la hiperagregabilidad plaquetaria, perpetuando el daño endotelial. ⁽²⁸⁾
- 5) Además, el desequilibrio en el metabolismo de prostanoïdes con aumento en la producción de tromboxanos y disminución de sustancias

vasodilatadoras, provoca una vasoconstricción generalizada, con daño endotelial generalizado, lo cual favorece la agregación plaquetaria y depósito de fibrina; así esta misma activación plaquetaria estimula también la liberación de serotonina, por el daño endotelial, estableciéndose un círculo vicioso, el cual se interrumpe con el nacimiento del producto de la concepción. ⁽⁶⁾

Al parecer el proceso fisiopatológico reside, en el daño microvascular con lesión endotelial e hipoperfusión de los órganos comportándose como una microangiopatía trombótica. ⁽²⁷⁾ Considerándose como una microangiopatía trombótica (grupo de alteraciones que se distingue por: trombocitopenia, anemia hemolítica y falla multiorgánica). ⁽⁵⁾

En respuesta a estos procesos el paciente con síndrome de HELLP exhibe los signos y síntomas característicos de esta enfermedad.

PRESENTACION CLINICA

Uno de los principales problemas con la detección temprana del síndrome de HELLP se encuentra en su presentación clínica, porque los pacientes pueden presentarse con síntomas inespecíficos o signos sutiles de preeclampsia. Los síntomas iniciales del síndrome de HELLP varían de una persona a otra, desde un síndrome gripal hasta convulsiones o hemorragia gastrointestinal.

Cada uno de los síntomas en forma individual como náusea con o sin vómito, dolor en el cuadrante derecho o epigástrico y edema, se ha observado en más de la mitad de las pacientes con síndrome de HELLP. ^(15,29) La exploración física puede revelar una importante ganancia de peso y edema generalizado en más de 50%. ^(9,12,17)

Muchas pacientes pueden referir una historia de malestar de varios días previos, y algunas referir síntomas inespecíficos parecidos a un cuadro gripal.

(12,1517,29) La cefalea se ha reportado en 33-61%, mientras que los acufenos se han reportado en el 17-20% aproximadamente. (9,15) Si se añade una hemorragia hepática, la paciente puede quejarse de dolor en el hombro derecho y el cuello, además de las molestias abdominales descritas. (5)

Los síntomas usualmente tienden a la progresión y su intensificación cambia espontáneamente. El síndrome de HELLP se caracteriza por exacerbaciones durante la noche y su recuperación en el día. (9)

Aproximadamente 2/3 de las pacientes presentan una presión arterial >160/110 mmHg, otras presentan un rango de 140-160/90-110mmHg, y una minoría (15%) presentan una presión diastólica <90mmHg. La proteinuria de 2+ o más en el labstix se presenta en el 85% de las pacientes, con 1+ se presenta en el 9% y su ausencia se presenta en el 6%, (29) otros estudios reporta su ausencia hasta el 13%. (15)

Debido a que el diagnóstico oportuno es crucial, todas las mujeres embarazadas con esta sintomatología deben ser examinadas con estudios paraclínicos con búsqueda intencionada a este síndrome.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico del síndrome de HELLP por lo general se basa en diferentes criterios. Puede ser diagnosticado simplemente con la evidencia bioquímica. Algunos autores requieren la presencia agregada de preeclampsia severa junto con la justificación bioquímica para diagnosticar síndrome de HELLP. El uso de diferentes definiciones dificulta la comparación de los datos publicados. De acuerdo con Smulian et al, el valor de DHL podría ser menor de 600 IU/L dependiendo del método de laboratorio utilizado. (9)

Clasificación.

La clasificación del síndrome de HELLP se basa en las anomalías de las pruebas de laboratorio. En la actualidad existen dos sistemas de clasificación: el de la Universidad de Tennessee, Memphis y la del Centro Médico de la Universidad de Mississippi. De acuerdo a la clasificación de Tennessee realizada por Sibai, et al, pueden haber síndromes de HELLP incompletos; en estos se pueden observar solo algunos parámetros del síndrome. ⁽⁵⁾

Mississippi	Tennessee
*Cuenta plaquetaria Clase 1 $\leq 50,000/\mu\text{L}$ Clase 2 $> 50,000 < \leq 100,000/\mu\text{L}$ Clase 3 $> 100,000 < \leq 150,000/\mu\text{L}$ *Hemólisis Bilirrubinas totales $\geq 1.2 \text{ mg/dL}$ Frotis periférico sanguíneo anormal: Esquistocitos DHL $> \leq 600 \text{ IU/L}$ *Disfunción hepática DHL $> \leq 600 \text{ IU/L}$ AST/ALT $> \leq 40 \text{ IU/L}$	*Síndrome de HELLP completo Cuenta plaquetaria $< 100,000/\mu\text{L}$ DHL $> \leq 600 \text{ IU/L}$ AST $> \leq 70 \text{ IU/L}$ *Síndrome de HELLP incompleto Sólo uno o dos criterios presentes

La falla renal aguda se diagnostica con la presencia de oliguria o 4 horas de anuria en asociación con una reducción importante de la función renal: creatinina sérica ($>1.13 \text{ mg/dl}$) y depuración de creatinina ($\leq 20 \text{ mL/min}$). ^(3,10,17,26,27)

La coagulación intravascular diseminada (CID) se define por la presencia de plaquetopenia ($>100,000/\mu\text{L}$), hipofibrinogenemia $<300 \text{ mg/dL}$, productos de degradación de fibrina $\geq 40 \text{ ug/dL}$ y alargamiento de los tiempos de coagulación (TP $\geq 40 \text{ s}$, TPT $\geq 14 \text{ s}$). ^(3, 10,17,20,26,27)

La sintomatología, los hallazgos clínicos y de laboratorio en mujeres con síndrome de HELLP se pueden superponer a una serie de síndromes médicos,

condiciones quirúrgica y complicaciones obstétricas. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial del síndrome de HELLP debe incluir cualquiera de las condiciones enumeradas. ⁽¹⁵⁾

Una de las principales dificultades diagnósticas es la diferenciación entre preeclampsia severa y el síndrome de HELLP. Esto es debido a que el síndrome de HELLP es considerada por muchos una forma severa de preeclampsia. ⁽¹⁷⁾ De igual forma, puede ser debido a que los resultados clínicos y de laboratorio notablemente similares de estas enfermedades, incluso hasta el médico más experimentado se enfrentan a un reto diagnóstico difícil.

El diagnóstico diferencial también incluye a la falla hepática aguda del embarazo. Para este diagnóstico las enzimas hepáticas están muy elevadas, con hipoglucemia y leucocitosis; los tiempos de coagulación están prolongados en el caso severo. De igual forma, se debe considerar al síndrome hemolítico urémico y a la purpura trombocitopenica trombocitica.

También debe indagarse intencionalmente en relación con la ingestión de medicamentos hepatotóxicos (nitrofurantoína, sulfonamidas, isoniazida, alfa-metildopa, fenitoína o propiltiuracilo, estos pueden causar hepatitis; la clorpromazina, las sulfonamidas y el estolato de eritromicina, que pueden causar colestasis). ⁽⁵⁾

COMPLICACIONES

La mortalidad debido al síndrome de HELLP en México es variable: Velazco señaló que el síndrome de HELLP tiene una incidencia de 12.7% y es la segunda causa clínica directa de mortalidad materna en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de 1987 a 1996; Rojas encontró en un hospital de la ciudad de México de 1992 a 1999 una tasa de mortalidad de 9%. Argueta la reportó de 5.5% en un estudio realizado en un periodo de siete años en el

Instituto Nacional de Perinatología; y Romero et al de 4.7% en otro hospital de ginecoobstetricia, en 1998 en la ciudad de México. ⁽⁴⁾

Actualmente, el síndrome de HELLP representa 30% de la morbilidad y 4.7% de mortalidad neonatal ⁽²²⁾, está última relacionada del 60 al 85% de las pacientes con síndrome de HELLP tipo I y en menor grado las clases II y III. ^(4,18,19) Una tendencia que puede aumentar la morbimortalidad en general es la progresión del síndrome de HELLP de la clase 3 a la clase 1 de acuerdo a la cuenta plaquetaria, sin embargo, el 40% de las muertes ocurre en pacientes sin progresión a la clase 1. ⁽¹⁹⁾

Existen reportes de que aquellas pacientes con síndrome de HELLP completo tienen un pronóstico más grave, interrupción del embarazo en etapas más tempranas, mayores requerimientos de productos sanguíneos y complicaciones maternas. ⁽⁴⁾

Martín et al encontró que los casos de síndrome de HELLP muestran resultados perinatales y maternos adversos cuando existe una cuenta plaquetaria disminuida ($<50,000/\mu\text{L}$) y niveles séricos elevados de DHL (≥ 1400 IU/L). Por el contrario, Haddad reportó que los resultados anormales de laboratorio no son factores de riesgo para los resultados maternos y fetales adversos. ⁽⁷⁾

Se ha visto que la mortalidad materna se ha asociado con la cuenta plaquetaria disminuida ($<50,000/\mu\text{L}$), en circunstancias donde se presentó retraso en el diagnóstico y cuando se presentó hemorragia hepática o en el sistema nervioso central o enfermedad vascular del sistema cardiovascular o renal. ⁽¹⁷⁾

Dada su naturaleza multisistémica este síndrome se asocia a complicaciones graves como coagulación intravascular diseminada (CID) en un 8 a 38 %, edema pulmonar y cerebral ⁽²²⁾, insuficiencia renal aguda (IRA) en 8 a 20 %, hematoma subcapsular y ruptura hepática varía entre 50 y 75% ^(22,25), desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI) en 16 a 20% y

desprendimiento de retina. A nivel nacional la primera causa es IRA (13.5%), seguido de DPPNI (6.6%).^(4,18)

En cuanto a mortalidad perinatal el rango se ha estimado de 7.4-34%.⁽⁷⁾ Los estudios iniciales, en embarazos complicados con síndrome de HELLP, reportaron elevada incidencia de óbitos, retardo en el crecimiento intrauterino (32-50%) y sufrimiento fetal crónico.⁽⁸⁾ Se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad neonatal de hijos de madres con síndrome de HELLP se relaciona principalmente con la edad gestacional al momento del nacimiento, que con el propio síndrome o con su gravedad.⁽⁸⁾ Cuando se presenta antes de las 32 semanas de gestación, el riesgo de mortalidad perinatal se incrementa.⁽⁷⁾

Debido a que la tasa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal es alta, se recomienda un manejo agresivo. Además, cualquier retraso en el diagnóstico y manejo puede conducir a muerte materna.⁽¹⁰⁾ Como se desconoce su etiología, el tratamiento actual implica estabilización materna e interrupción inmediata del embarazo, independientemente de la edad gestacional, para prevenir la mortalidad perinatal.⁽⁸⁾

JUSTIFICACION

Dado que el síndrome de HELLP se considera una emergencia obstétrica con alta morbi-mortalidad perinatal que requiere de cuidados oportunos así como de una intervención adecuada y temprana; y que, existe controversia entre los diferentes estudios realizados para conocer la asociación entre los resultados anormales de laboratorio, se decidió realizar este estudio para conocer la relación que existe entre los parámetros bioquímicos, las cifras tensionales con la morbimortalidad materno-fetal en las pacientes con síndrome de HELLP en los Hospitales Generales “Enrique Cabrera Cosio” y “Ticomán” durante el periodo de 2009 a 2010.

HIPOTESIS

Hay relación entre los parámetros bioquímicos, las cifras tensionales con la mortalidad-morbilidad materno-fetal en las pacientes con síndrome de HELLP.

OBJETIVOS

- General
 - Describir la relación que existe entre los parámetros bioquímicos, las cifras tensionales y la morbimortalidad materno-fetal en las pacientes con Síndrome de HELLP, en los Hospitales Generales “Enrique Cabrera” y “Ticomán”, durante el período comprendido de enero 2009 a diciembre de 2010.
- Específicos
 - Determinar la frecuencia según edad y paridad materna del Síndrome de HELLP.
 - Identificar la vía de resolución del embarazo más frecuente.
 - Identificar la frecuencia y el tipo de complicaciones maternas y fetales.
 - Identificar las características clínicas más frecuentes relacionadas con su presentación.
 - Identificar la edad gestacional de presentación de mayor frecuencia.
 - Identificar el porcentaje de prematuridad neonatal.
 - Identificar el tipo de Síndrome de HELLP más frecuente.
 - Conocer la relación entre los parámetros bioquímicos y la morbimortalidad materno-fetal.
 - Conocer la relación entre las cifras tensionales y la morbimortalidad materno-fetal.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio clínico de tipo observacional retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico, en los Hospitales Generales “Enrique Cabrera Cosío” y “Ticomán”, de los expedientes de las pacientes que tuvieron como diagnóstico Síndrome de HELLP, cuya atención de parto se realizó en cualquiera de dichas unidades durante el período comprendido entre el 01 de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2010.

La identificación de los expedientes se realizó mediante la búsqueda en los registros de las salas de parto y quirófano, así como en la base de datos de la Unidad de cuidados intensivos de Adultos.

Se consideraron como criterios de exclusión los expedientes sin diagnóstico de Síndrome de HELLP, pacientes con antecedente de enfermedades concomitantes previamente diagnosticadas (diabetes, nefropatías, cardiopatías, hepatopatías o trastornos hematológicos), con atención de parto realizada en otras unidades y expedientes incompletos.

Se revisaron todos los expedientes de las pacientes que presentaban trombocitopenia de acuerdo a la clasificación de Martín, para ser consideradas en el estudio con niveles plaquetarios de 0 a 50000 (HELLP I), de 50001 a 100000 (HELLP II), y de 100001 a 150000 (HELLP III); así como la elevación de aspartato aminotransferasa de >40 mg/dL, DHL >600 U/L y bilirrubinas totales >1.2 mg/dL.

Se consideraron como variables demográficas la edad, paridad, número de consultas prenatales y la vía de interrupción del embarazo. Se definió como control prenatal adecuado a partir de 5 consultas y deficiente de 1 y hasta 4 consultas. Las características clínicas fueron la presencia de náusea, vómito, epigastralgia, cefalea y convulsiones.

Las complicaciones maternas estudiadas incluyeron desprendimiento prematuro de placenta normoinserata, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, hemorragia obstétrica, hemorragia hepática, hemorragia intraventricular, el uso de hemoderivados y la Muerte Materna. Se estudiaron las cifras tensionales diastólica y sistólica.

Las variables neonatales estudiadas incluyeron la edad gestacional, el peso, así como las complicaciones en las que se incluyeron la prematurez, bajo peso, dificultad respiratoria, sepsis, enterocolitis necrosante, sufrimiento fetal y la Muerte fetal o neonatal. La edad gestacional fue determinada por la escala de Capurro obtenida del certificado de nacimiento. Se definió como pretérmino a aquel recién nacido obtenido antes de las 37 semanas de gestación y como bajo peso a aquel producto con menos de 2500gr. Se definió como muerte fetal la muerte de un producto antes de la expulsión o extracción del cuerpo de la madre, y como muerte neonatal a la muerte ocurrida antes de los 28 días de vida.

Del total de expedientes, se revisaron 74 expedientes que tenían como diagnóstico Síndrome de HELLP de los cuales se eliminaron 33; 10 por estar incompletos, 15 por ser pacientes referidas de otras unidades hospitalarias, 7 por haberse descartado el diagnóstico y 1 por presentar patología hepática previa.

Los datos obtenidos son presentados en cuadros y tablas realizados con la ayuda de Excell para Windows 2007, a fin de extraer la información relevante, y para el análisis estadístico, se realizó como la Chi cuadrada para las variables no paramétricas para con un grado de libertad de 1 con un nivel de confianza de $p= 0.05$, considerándose como significativa a un valor de $\chi^2 >3.84$ de acuerdo a las tablas de Chi cuadra, *Anexo 1*.

RESULTADOS

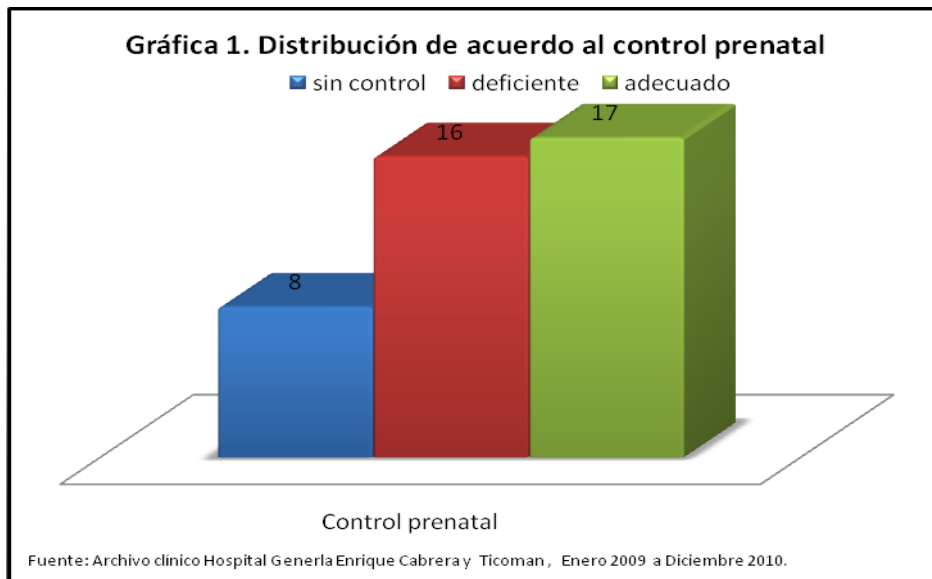
Durante el periodo de estudio, se atendieron 11,671 partos entre los Hospitales Generales “Enrique Cabrera Cosio” y “Ticomán”. Se encontraron 537 embarazos complicados por trastornos hipertensivos. Se encontró que 66 casos cumplieron con los criterios descritos para el síndrome de HELLP, con una incidencia de 0.56%. Únicamente 41 cumplieron con los criterios para este estudio.

La edad materna media fue de 24.5 años con una desviación estándar de 5.97 años, se observa que el 31.7% se presenta entre los 16 a 20 años, y los 25 a los 30 años, como se puede observar en la *Tabla I*.

Tabla I. Frecuencia de acuerdo a la edad Materna

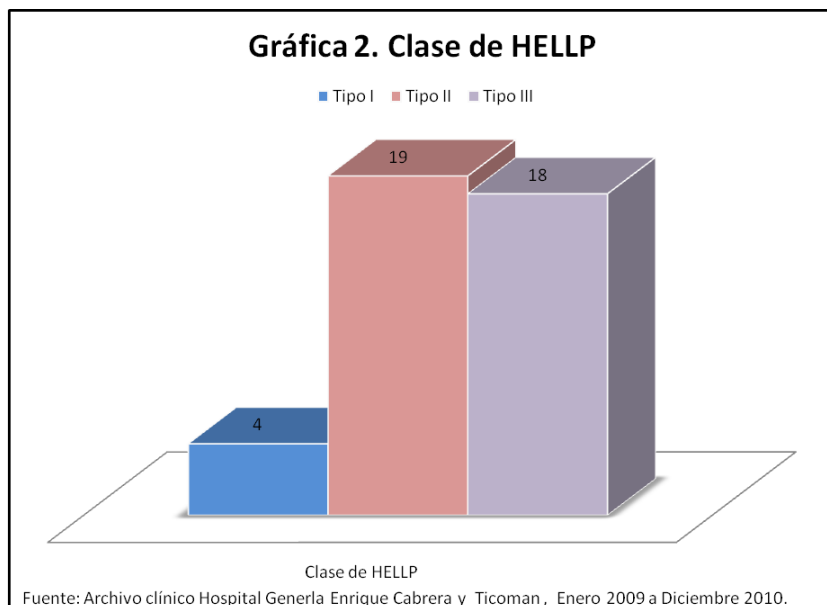
Edad	Frecuencia
16-20	13
21-25	8
25-30	13
31-35	6
36-38	1
Total	41

Con respecto al control prenatal el 41.46% de las pacientes tuvo un control prenatal adecuado, el 39.02% deficiente y únicamente el 19.51% no contaba con control prenatal, *Gráfica 1*.



En cuanto a la paridad se tuvo una media de 2 ± 1.49 embarazos, con un rango de 1 a 7, observándose que el 46.34% cursaba con su primer embarazo.

La distribución de acuerdo a la clase del HELLP se puede observar en la *Gráfica 2*, en nuestro estudio la clase II fue la más frecuente en el 46.34% (19 pacientes) de todos los casos. Con un rango de 17.4 a 144 y una media de 93 ± 34.37 .



La sintomatología clínica encontrada en las pacientes se encuentra en la *Tabla II*; observamos que la cefalea y la epigastralgia fueron las más frecuentes.

Tabla II. Distribución de la sintomatología clínica.

Cuadro Clínico	Frecuencia	%
Alteraciones Visuales	2	4.8
Cefalea	34	82.9
Convulsiones	12	29.2
Epigastralgia	19	46.3
Náusea	11	26.8
Vómito	8	19.5

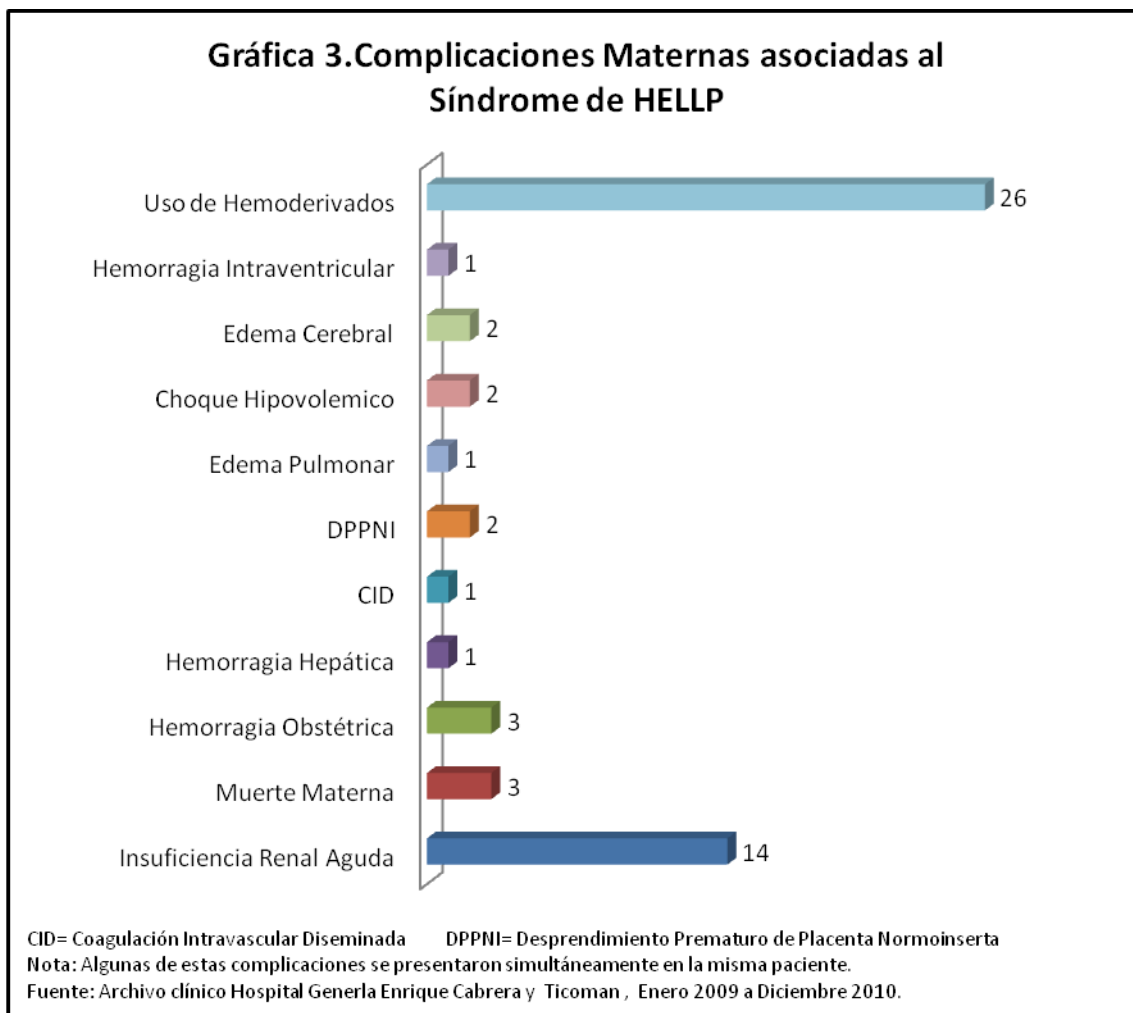
Respecto a los resultados de laboratorio la DHL tuvo una media de 391 ± 2881 con un rango de 168 a 18813. La AST/TGO (aspartato amino transferasa) tuvo una media de 119 ± 2425 con un rango de 21 a 15606. Las Bilirrubinas totales se encontraron con un rango de 0.16 a 15 y una media de 0.61 ± 2.43 .

El 82.9% de los casos (34 casos) se diagnóstico antes del parto, y únicamente el 17.1% (7 casos) en las siguientes 48 horas del postparto. La principal vía de interrupción del embarazo fue la abdominal en un 92.6 % y la restante fue vaginal en un 7.3 % de la cual:

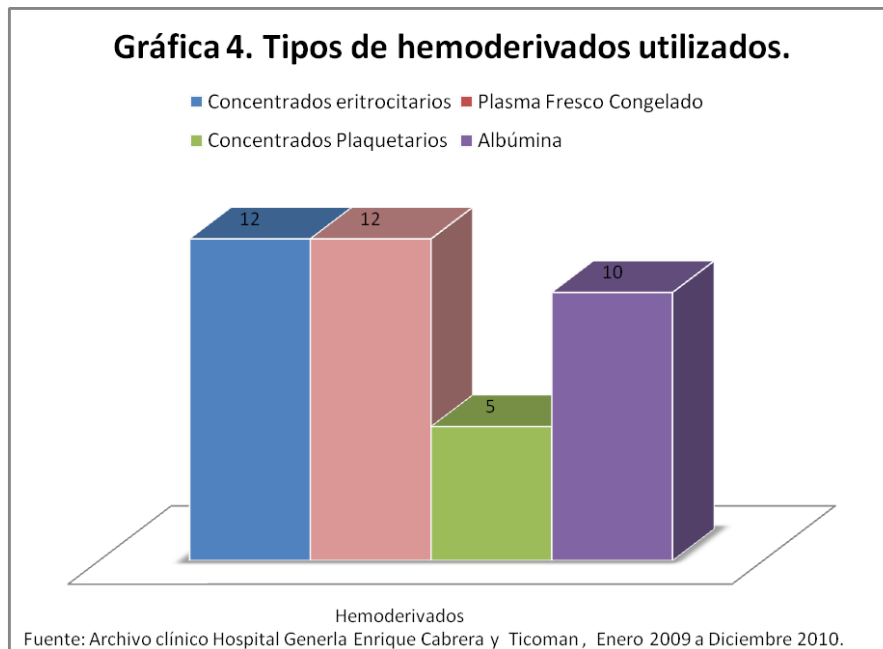
- 2.4% Fue Eutócico
- 2.4 % Fue Distócico por aplicación de fórceps
- 2.4% Requirió de LUI complementario

De todas las pacientes el 63.41% (26 casos) presentaron alguna complicación. En la *Gráfica 3*, se presentan las complicaciones maternas registradas. La más

frecuente fue el uso de hemoderivados en un 100% (26 casos), la segunda fue la Insuficiencia renal aguda en un 53.84% (14 casos).



En la *Gráfica 4* se observa los tipos de hemoderivados utilizados.



Hubo 3 casos de muerte materna (7.31%), 2 clase I y 1 clase III; dos de los cuáles cursaron con Insuficiencia Renal Aguda una acompañada de Coagulación Intravascular Diseminada, Hemorragia Hepática y Choque Hipovolemico, la otra se acompañó de Hemorragia Obstétrica y Choque Hipovolemico; la tercer paciente cursó además con Hemorragia Intraventricular.

Se correlacionaron los resultados de laboratorio y las cifras de TA con la Morbimortalidad Materna; *Tabla III*, con las pruebas de significación estadística, en este caso la prueba de Chi cuadrada, observamos que la elevación de TGO/AST >40 IU/L, es el único que está asociado estadísticamente de manera significativa con las complicaciones maternas; referente a la asociación de muerte materna con la DHL > 600 IU/L, TGO/AST >40 IU/L así como la Trombocitopenia <50,000/ μ L, se observó una asociación estadísticamente significativa, para el uso de hemoderivados con las cifras de DHL >600 IU/L y TGO >40 IU/L.

Con respecto a la asociación entre las cifras tensionales con las complicaciones maternas no se observó relación estadísticamente significativa con las cifras tensionales; la muerte materna tuvo relación estadísticamente significativa con la TAD >110 mmHg; y para el uso de hemoderivados únicamente se encontró relación con la TAD > 110 mmHg, *Tabla III*.

Tabla III. Resultados estadísticos entre los resultados de laboratorio, TA y la morbimortalidad materna.

Morbimortalidad Materna	Trombocitopenia <150,000 μ L	DHL >600 IU/L	TGO >40 IU/L	Bil.Tot > 1.2 mg/dL	TAS >160 mmHg	TAD >110 mmHg
Complicaciones Maternas	0.0236	0.0165	3.942	0.0058	2.69	0.768
Muerte Materna	11.678	10.91	6.095	0.0517	1.685	4.585
Uso de Hemoderivados	3.284	8.092	4.625	0.56	0.357	9.873

Respecto a la edad gestacional podemos observar que la media fue de 35 ± 4.41 semanas de gestación de acuerdo al capurro, *Tabla IV*.

Tabla IV. Distribución de acuerdo a la Edad Gestacional.

Capurro	Frecuencia
22-25	2
26-29	3
30-33	14
34-37	11
38-41	11
Total	41

Los resultados perinatales se muestran en la *Gráfica 5*; siendo la más frecuente la prematurez en un 56.09% (23 casos), con una relación estadísticamente significativa con la TAD >110mmHg; la mortalidad perinatal fue del 14.6% (6 casos) con una asociación significativa con la TGO >40 UI/L y TAS > 160mmHg, como se muestra en la *Tabla V*.



Tabla V. Resultados estadísticos entre los resultados de laboratorio, TA y morbimortalidad neonatal.

Morbimortalidad Neonatal	Trombocitopenia <150,000 M/L	DHL >600 IU/L	TGO > 40 IU/L	BiL.Tot > 1.2 mg/dL	TAS >160 mmHg	TAD >110 mmHg
Complicaciones Neonatales	1.788	0.478	2.116	3.018	0.156	4.698
Muerte Neonatal	0.903	0.114	5.002	0.199	10.203	1.70

DISCUSION

Se debe tener en cuenta que este es un estudio descriptivo-analítico, el cual tiene limitaciones para definir relaciones de causalidad; sin embargo, es una base para estudios analíticos y experimentales a futuro.

La incidencia encontrada del síndrome de HELLP en este estudio fue de 0.56%, inferior a lo reportado en la literatura a nivel mundial que varía de 2 a 24% en mujeres con preeclampsia-eclampsia y en estudios previos en nuestro país de 3.8 a 10%.⁽⁴⁾

No podemos olvidar que esta cifra de incidencia está sobre-estimadas respecto a la población general ya que se trata de hospitales de referencia. La edad promedio en este estudio fue 24.5 años, siendo similar a lo encontrado en otros estudios cuyo rango está entre 22 y 29 años.⁽²⁷⁾ En cuanto a la paridad se encontró predominio en mujeres nulíparas (46.34%), lo que no concuerda con lo publicado en estudios publicados que reportan a la multiparidad como factor de riesgo.^(5,27) El control prenatal fue inadecuado, o simplemente no se realizó en el 58.53%, que es casi un denominador común en nuestras pacientes, simplemente siendo reflejo de nuestra realidad nacional.

El 82.9% de los casos se diagnóstico antes del parto, y el 17.1% en las siguientes 48 horas del postparto. En un estudio realizado por Magann y Martín, se observó que en un tercio de las pacientes tuvieron su primera manifestación del síndrome de HELLP durante el postparto^(5,27). Siendo la principal vía de interrupción del embarazo la abdominal en un 92.6 % lo cual tiene una gran diferencia con otras publicaciones en donde se practicó entre 64% y 41%⁽²⁷⁾; esta importante diferencia podría deberse a que los estudios referidos incluyen información de hasta 15 años atrás, época en la que presumimos se tenía una conducta menos intervencionista para el manejo del síndrome HELLP; en un trabajo más reciente se practicó cesárea en 96% de los casos. La vía de resolución del embarazo es usualmente recomendable que sea vaginal para disminuir los riesgos de estrés quirúrgico y hemorragia durante la operación cesárea⁽¹⁰⁾; siempre y cuando existan condiciones obstétricas para ello.

La sintomatología clínica encontrada en las pacientes fue la cefalea y la epigastralgia; en los diferentes estudios la cefalea se ha reportado en 33-61%.^(9,15)

La distribución de acuerdo a la clase del HELLP en nuestro estudio la clase II fue la más frecuente en el 46.34%. De los 3 casos de muerte materna (7.31%) que fueron 2 de la clase I y la otra de la clase III. Se ha visto que la mortalidad materna se ha asociado con la cuenta plaquetaria disminuida ($<50,000/\mu\text{L}$), clase I, en circunstancias donde se presentó retraso en el diagnóstico en más del 50% y cuando se presentó hemorragia hepática o hemorragia en el sistema nervioso central o enfermedad vascular del sistema cardiovascular o renal.⁽¹⁷⁾ Una tendencia que puede aumentar la morbimortalidad en general es la progresión del síndrome de HELLP de la clase 3 a la clase 1 de acuerdo a la cuenta plaquetaria, sin embargo, el 40% de las muertes ocurre en pacientes sin progresión a la clase 1.⁽¹⁹⁾ Además que se ha encontrado que incrementa el riesgo de resultados maternos adversos, especialmente coagulación intravascular diseminada.⁽¹⁰⁾

El uso de hemoderivados fue la complicación más frecuente, seguido de la insuficiencia renal aguda que en los diferentes estudios es la primera.^(4,18)

Martín et al encontró que los casos de síndrome de HELLP muestran resultados perinatales y maternos adversos cuando existe una cuenta plaquetaria disminuida ($<50,000/\mu\text{L}$) y niveles séricos elevados de DHL ($\geq 1400 \text{ IU/L}$). Por el contrario, Haddad reportó que los resultados anormales de laboratorio no son factores de riesgo para los resultados maternos y fetales adversos.⁽⁷⁾ En nuestro estudio se encontró relación significativamente estadística con la TGO $>40 \text{ IU/L}$ y DHL $>600 \text{ IU/L}$ para la morbilidad y para la mortalidad con la DHL $>600 \text{ IU/L}$, TGO $>40 \text{ IU/L}$ y la Trombocitopenia $<50,000/\mu\text{L}$; junto con la TAD $>110\text{mmHg}$.

En cuanto a los resultados neonatales, se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad neonatal de hijos de madres con síndrome de HELLP se relaciona principalmente con la edad gestacional al momento del nacimiento, que con el

propio síndrome o con su gravedad. ⁽⁸⁾ Cuando se presenta antes de las 32 semanas de gestación, el riesgo de mortalidad perinatal se incrementa. ⁽⁷⁾

En nuestro estudio se encontró en un 56.09%, con una media de 35 ± 4.41 semanas de gestación, con una relación estadísticamente significativa con la TAS > 160mmHg y TAD >110mmHg para la mortalidad perinatal que se presento en el 14.6%.

Es muy probable que en nuestro medio, las pacientes con síndrome HELLP ingresen a los hospitales en estados más avanzados de su enfermedad, es decir, con compromiso materno lo que hace que nuestra conducta deba ser inmediata, estabilizando e interrumpiendo el embarazo de la paciente.

Lo que nosotros observamos en la práctica clínica, es que la conducta es la misma; una vez detectada la elevación de transaminasas y la trombocitopenia; se desembaraza la paciente, teniendo en cuenta la edad gestacional y la severidad del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

A las pacientes que presenten epigastralgia, cefalea y cifras tensionales elevadas durante el embarazo se les deben realizar pruebas de laboratorio para descartar HELLP, sin olvidar que un bajo porcentaje de estas pacientes puede ingresar a los servicios de admisión de normotensas.

Dado el alto riesgo de complicaciones maternas y el alto impacto perinatal de prematuridad, estas pacientes deben ser manejadas en un nivel de atención que cuente con unidades de cuidado intensivo materno y fetal.

La Clase de HELLP de mayor severidad se correlaciona con malos resultados maternos, mayor tasa de cesáreas, uso de hemoderivados, complicaciones pulmonares, uso de UCI, mayor tiempo de hospitalización, así como de malos resultados neonatales, sepsis y muerte neonatal; siendo los niveles de plaquetas que se relacionan con malos resultados maternos; en cuanto a, los valores bajos se asocian a muerte y sepsis neonatal.

Debido al impacto del síndrome HELLP en nuestro medio en cuanto a morbilidad y mortalidad materno-fetal debemos desarrollar más estudios para profundizar en su diagnóstico y manejo.

El Síndrome HELLP, es una complicación de la preeclampsia fundamentalmente, por lo que debemos realizar un adecuado control prenatal para un manejo adecuado y así evitar complicaciones que de lamentar, como vimos existen muchos temas que son materia de investigación lo cual debería ser inducido por nuestros docentes, a fin de que finalmente se favorezcan con los conocimientos impartidos a los pacientes que son la razón de ser de nosotros los profesionales de Salud.

SUGERENCIAS

- Realizar trabajos en el área a fin de reforzar los hallazgos observados, así como evaluar un manejo conservador en embarazos pretérminos con el fin de disminuir la morbilidad neonatal.
- Extremar los cuidados de Atención Prenatal y Postnatal para identificar precozmente la hipertensión inducida por el Embarazo y evitar el avance de la enfermedad a estadios más severos que pueden llevar a la muerte perinatal.
- Considerar los signos y síntomas de gravedad para evitar el avance de la Enfermedad a mayores complicaciones.
- Desarrollar estrategias de prevención primaria que permitan encontrar intervenciones preventivas que ayuden a reducir la incidencia del síndrome o en todo caso atenuar el impacto de su morbilidad.
- Continuar con el seguimiento de las pacientes durante el puerperio en la consulta externa para identificar recurrencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Velasco-Mirullo V, Navarrete-Hernández E. Mortalidad Materna en el IMSS, 1991-2005. Un periodo de cambios. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006; 44 (1): S121-S128.
2. Secretaria de Salud. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. *Lineamientos técnicos.* 2007. 5-20.
3. Osmanagaoglu MA, et al. Maternal Outcome in HELLP síndrome requiring intensive care management in Turkish hospital. *Sao Paulo Med J.* 2006; 124(2):85-9.
4. Salazar D, Negreros A, Díaz I y col. Morbimortalidad materna del síndrome de HELLP en Yucatán. *Rev Asoc Mex Crit y Ter Int.* 2005; 19 (2):45-49.
5. De la Fuente Villarreal D y col. Síndrome HELLP. *Medicina Universitaria.* 2003; 5(19):101-9.
6. Basavilvazo Rodríguez A, et al. Complicaciones quirúrgicas maternas y perinatales en pacientes con plaquetopenia por síndrome de HELLP, en preeclampsia severa-eclampsia en terapia intensiva. *Ginecol Obstet Méx.* 2003; 71:379-386.
7. Guzel AI, Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome?. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Jun;283(6):1227-32
8. Flores Nava G y col. Morbilidad y mortalidad neonatal asociadas con el síndrome de HELLP. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75(9):527-32.
9. Haram K, Svendsen E y Abildgaard U. The HELLP síndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2009; 9:8.
10. Yucesoy G, Bodur H y col. An analysis syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet* 2011 May; 283(5):941-5.

11. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Inter J of Gynecol and Obstet.* 2009; 104:90-94.
12. Mihiu Dy col. HELLP Syndrome- a Multisystemic Disorder. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16(4):419-424.
13. Malvino E, Muñoz M, Ceccoti C y col. Complicaciones Maternas y Mortalidad Perinatal en el Síndrome de HELLP. *Medicina.* 2005; 65:17-23.
14. Yücesoy G, Özkan S, Bodur H y col. Maternal and perinatal outcome in pregnancy complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 273:43-39.
15. Sibai B. Diagnosis and Management of the HELLP Syndrome. *Obstet and Gynecol.* 2004; 103(5):981-990.
16. Çelik et al. Results of the Pregnancies with HELLP Syndrome. *Renal Failure.* 2003; 25 (4): 613-618.
17. Glanville T, Walker J. HELLP syndrome. *The Obstetrician and Gynaecologist.* 2003; 5:149-54.
18. Romero AJF, et al. Morbimortalidad materna en síndrome de HELLP. *Ginecol Obstet Méx.* 2001; 69: 189-193.
19. Isler et al. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181(4):924-8.
20. Sinai B, Witlin A. HELLP syndrome. *Hospital Physician.* 1999. 40-45, 49.
21. Rivero S. Preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de HELLP: características maternas y resultado neonatal. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá.* 2002; 21(1):17-23.
22. Montoya J, Pacheco R, Cortés R y col. Relación entre la administración de plasma fresco y morbilidad en pacientes con síndrome de HELLP. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76(10):582-6.

- 23.M.G. van Pampus et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J of Obst and Gynecol and Rep Biol.* 1998;76:31-36.
- 24.Martínez F, Zapata S, Quintero S. Síndrome HELLP: descripción de 100 casos en Bogotá. 2001.
- 25.González EY y col. Morbimortalidad materna asociada a ruptura hepática o hematoma subcapsular por preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP. *Arch Inv Mat Inf.* 2010;II (2):51-55.
- 26.Romero-Arauz J, Tena G, Jiménez G. Preeclampsia. *Enfermedades hipertensivas del embarazo.* 1er edición. México: McGraw-Hill, 2009.
- 27.Hernández-Pacheco J, Estrada A. *Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el embarazo.* 1ª ed. México: Prado, 2009.
- 28.Döstch et al. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997;156:389-391.
- 29.Baxter J, Weinstein L. HELLP Syndrome: The State of the Art. *Obstetric and Gynecol Survey* 2004; 59(12):838-845.
- 30.Onrust S et al. Pre-eclampsia and the HELLP syndrome still cause maternal mortality in the naetherlands and other developed countries; can we reduced it? *Eur J of Obst and Gynecol Rep Biol* 1999;82:41-46.
- 31.Letaifa D et al. Morbidité et mortalité materno-foetales associées au Hellp syndrome. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19:712-8.

ANEXO

VALORES DE CHI CUADRADA PARA NIVELES DE CONFIANZA DE 0.95 Y 0.99

gl	Valor de "p"	
	.95	.99
1	3.841	6.635
2	5.991	9.210
3	7.815	11.345
4	9.488	13.277
5	11.070	15.086
6	12.592	16.812
7	14.067	18.475
8	15.507	20.090
9	16.919	21.666
10	18.307	23.209
11	19.675	24.725
12	21.026	26.217
13	22.362	27.688
14	23.685	29.141
15	24.996	30.578
16	26.296	32.000
17	27.587	33.409
18	28.869	34.805
19	30.144	36.191
20	31.410	37.566
21	32.671	38.932
22	33.924	40.289
23	35.172	41.638
24	36.415	42.980
25	37.652	44.314
26	38.885	45.642
27	40.113	46.963
28	41.337	48.278
29	42.557	49.588
30	43.773	50.892

FUENTE. Fisher y F. Yates, Statistical Tables for Biological, Agricultural, and Medical Research, 4a. de., Oliver & Boyd, Edimburgo.