

Niveles plaquetarios y marcadores de disfunción endotelial multiorgánica en Síndrome Hellp

Introducción

El síndrome HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) es una de las mayores complicaciones de la progresión de la preeclampsia y pertenece al grupo de las microangiopatías trombóticas que se caracteriza por trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción orgánica. Se presenta entre 0,5-0,9% de todos los embarazos y entre 4-14% de todas aquellas mujeres que desarrollan preeclampsia.

Si bien la fisiopatología no se comprende por completo, está asociada a daño microvascular con lesión endotelial e hipoperfusión orgánica con depósitos de fibrina en los vasos sanguíneos, incremento del consumo y activación plaquetaria con liberación de sustancias vasoactivas que llevan, a su vez, a mayor daño endotelial.

A nivel hepático la fibrina se deposita en los sinusoides, los obstruye con la subsiguiente isquemia, produciéndose daño hepatocelular, dolor intenso producto del infarto con el riesgo de hemorragia intraparenquimatosa y rotura hepática.

La anemia hemolítica microangiopática se produce como consecuencia del paso de los glóbulos rojos a través de pequeños vasos sanguíneos dañados con depósitos de fibrina y plaquetas. En el frotis de sangre periférica se detecta un patrón hemolítico típico con presencia de esquistocitos y hematíes crenados.

La disminución del recuento plaquetario se debe al consumo de plaquetas en los sitios de daño endotelial. Los hallazgos frecuentemente encontrados son: un recambio plaquetario aumentado, una disminución del tiempo de vida media y aumento de la adherencia plaquetaria al colágeno expuesto a la pared endotelial.

La mayoría de las pacientes manifiestan el síndrome entre las 27-37 semanas de gestación, pero se puede observar también en el puerperio, desde los primeros momentos después del parto hasta los 7 días posteriores, con un pico de incidencia a las 48 horas.

La mortalidad materna asociada con este síndrome es de 1-24%, mientras que la perinatal asciende hasta más del 40%; ambas muy relacionadas con el momento del diagnóstico y las condiciones materno-fetales.

El objetivo del tratamiento está encaminado a interrumpir la gestación, evitar las convulsiones, controlar la hipertensión arterial y los trastornos de la coagulación asociados. El uso de la plasmaféresis, corticoesteroides y el trasplante hepático son otras medidas terapéuticas que se han empleado en situaciones de extrema gravedad.

Hipótesis

Los niveles plaquetarios en pacientes con Síndrome Hellp se relacionan con otros marcadores de disfunción del endotelio.

Objetivos

Generales

Describir la relación existente entre los niveles plaquetarios y disfunción endotelial orgánica por Síndrome Hellp y determinar los resultados perinatales, durante 10 años de estudio, en pacientes que fueron asistidas en el período comprendido entre los años 2007-2016.

Específicos

Correlacionar los niveles plaquetarios $<100.000 \text{ mm}^3$ con marcadores de disfunción hepática, hematológica y/o renal en pacientes con diagnóstico de Síndrome Hellp, en el período 2007-2016.

Materiales y método

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, durante 10 años, en el período comprendido entre los años 2007-2016. La población en estudio fueron aquellas embarazadas con diagnóstico de Síndrome Hellp asistidas en la institución en el período descripto.

Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión

- ✓ Registro de mujeres con diagnóstico de Síndrome Hellp completo definido en base a los criterios de Sibai modificados por la Universidad de Tennessee.

Síndrome de HELLP completo:

LDH \geq 600 UI/L.

TGO \geq 70 UI/L.

TGP $>$ 40 UI/L

Recuento plaquetario $<$ 100.000/mm³.

- ✓ Parto en la institución durante el período de estudio.
- ✓ Historia clínica materna y neonatal disponible en el Sistema Informático Perinatal y en el archivo hospitalario.

Criterios de Exclusión

- ✓ Datos faltantes en registros sobre las variables principales de estudio.
- ✓ Historia Clínica materna faltante en el archivo hospitalario.

Procesamiento y análisis de los datos

Los datos fueron obtenidos originalmente a través del Sistema Informático Perinatal (SIP) en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2007 al 31 de diciembre de 2016. El SIP es un sistema elaborado por el Centro Latinoamericano de Perinatología (CLAP) en colaboración con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en 1982 que está basado en el registro de historias clínicas que nuclea los datos maternos del embarazo, parto, puerperio, y datos del recién nacido. A continuación se realizó un relevamiento de datos de las historias clínicas pertinentes de acuerdo al SIP, cuyos datos fueron extrapolados a una base de datos de formato Excel para analizar las variables de resultado de interés.

La variable de resultado de interés fue la aparición de **disfunción endotelial orgánica** definida como:

Disfunción hepática: Pacientes con niveles de bilirrubina al diagnóstico >1 o enzimas hepáticas (GOT/GPT) GPT mayores a 40 o GOT mayores a 70.

Disfunción hematológica: Pacientes con hematocrito menor a 20% o niveles de LDH >600 .

Disfunción renal: Pacientes con creatinina mayor a 1 o ácido úrico >6 .

Los niveles plaquetarios menores a 100000 mm³ fueron considerados como variable de exposición.

Se consideraron variables pronósticas tales como edad paciente, control prenatal, cifras tensionales, edad gestacional al diagnóstico, días de internación hasta la finalización del embarazo, finalización del embarazo, días de internación en terapia intensiva, edad gestacional al nacimiento, peso del RN y apgar. También se registraron: tipo de medicación administrada a la madre, complicaciones maternas y complicaciones neonatales.

Los resultados fueron expresados como medidas de frecuencia (porcentajes) para las distintas variables categóricas de resultado. Las variables continuas se presentan con medidas de tendencia central y sus dispersiones. Para evaluar la correlación entre los niveles plaquetarios y la disfunción orgánica, definida previamente se aplicó el test de correlación de Spearman. Se consideraron resultados estadísticamente significativos con valores de $p < 0.05$. Los resultados fueron analizados con el programa Stata 12.0.

Resultados

Durante el período de estudio se registraron 40298 nacimientos. La prevalencia de Síndrome Hellp fue de 0.11 (44/40298).

La mediana de edad de las pacientes que desarrollaron el síndrome fue de 26 años (rango 16-42). Solo el 2% no presentaron ningún control prenatal. La mediana de edad gestacional al diagnóstico fue de 33.5 semanas (rango 25-41) con valores de tensión arterial graves mediana 160-100. El 93% finalizó su embarazo por cesárea segmentaria, registrando una

mediana de edad gestacional al nacer de 34 semanas (rango 24-40) con un peso de 1825 gramos (rango 445-3785) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

Variable (N=44)	Mediana (Rango)/ Frecuencia
Edad	26 años (16-42)
CPN	98%
EG diagnóstico (semanas)	33.5 sem (25-41)
Tensión Arterial (al ingreso)	
Sistólica	160 mmHg (110-200)
Diastólica	100 mmHg (80-130)
Días de internación hasta finalización	1 día (1-2)
Finalización	
Parto vaginal	7%
Cesárea	93%
Días de internación en UTI	3 días (2-7)
EG nacimiento (semanas)	34 semanas (24-40)
Peso RN (gramos)	1825 gramos (445-3785)
Apgar	
1 minuto	8 (0-9)
5 minuto	9 (0-10)
Rn vivo	95%

El 63% de las mujeres presentaron diagnóstico de preeclampsia. Como complicaciones asociadas al Síndrome Hellp solo se observó un caso de falla renal que requirió hemodiálisis. No se presentaron otras complicaciones como insuficiencia o rotura hepática, desprendimiento placentario, hemorragia primaria postparto o ACV.

No se registraron muertes maternas ni complicaciones maternas agudas graves (near miss)
 En la tabla 2 se presentan las características del laboratorio al diagnóstico, al tercero y quinto día del diagnóstico respectivamente. La mediana de hematocrito al diagnóstico fue de 37.7 (rango 21-46.7). El 66% de la muestra presentó menos de 100000 plaquetas al momento del diagnóstico (Hellp tipo 1 y 2) y el 39% presentó valores mayores a 1 de bilirrubina total. La totalidad de las pacientes tuvieron valores de GOT mayores a 40 UI y el 91% GPT mayores a 70 UI. Ninguna mujer tuvo un hematocrito menor a 20% pero los valores de LDH fueron en su totalidad mayores a 600. El 27% de las mujeres presentaron valores de creatinina mayor a 1 y el 55% ácido úrico mayor de 6.

Tabla 2: Laboratorios al diagnóstico, 3 día y 5 día.

Variable (N=44)	Mediana (Rango)/ Frecuencia
Diagnóstico	
Hematocrito	37.7 (21-46.7)
Plaquetas	89500 (27000-421000)
Bilirrubina Total	0.75 (0.2-2.8)
LDH	870.5 (396-4215)
GOT	116 (40-958)
GPT	122.5 (29-567)
Acido Úrico	6.25 (3.3-12)
Creatinina	0.75 (0.5-1.9)
Proteinuria	0.6 (0.06-2.42)
3° Día	
Hematocrito	29.4 (20-42)
Plaquetas	136000 (15000-389000)
Bilirrubina Total	0.3 (0.1-1.1)

LDH	671 (444-1685)
GOT	44 (19-324)
GPT	61 (9-413)
Acido Úrico	6 (2.1-9.6)
Creatinina	0.6 (0.2-2)
5° Día	
Hematocrito	32.5 (23-43)
Plaquetas	224000 (329-572000)
Bilirrubina Total	0.3 (0.1-0.8)
LDH	594.5 (101-1288)
GOT	25 (13-114)
GPT	32 (11-160)

Grafico 1: Evolución de las plaquetas

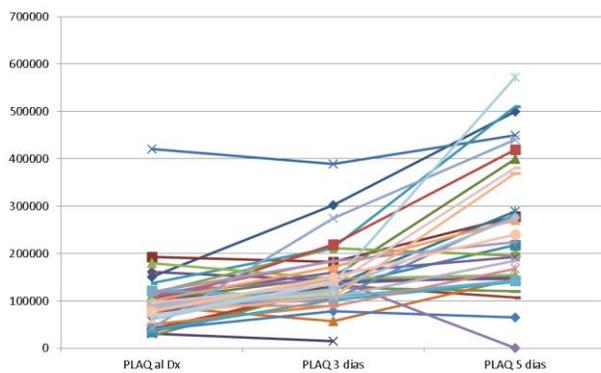


Grafico 2: Evolución de la bilirrubina

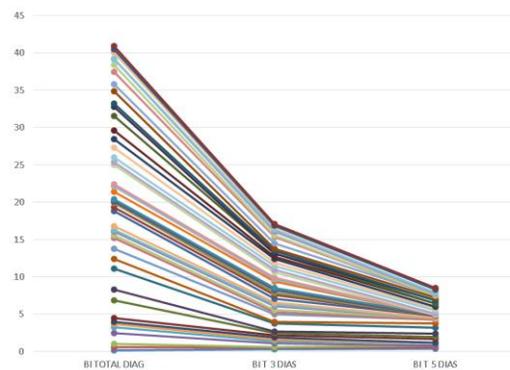


Grafico 3: Evolución del hematocrito

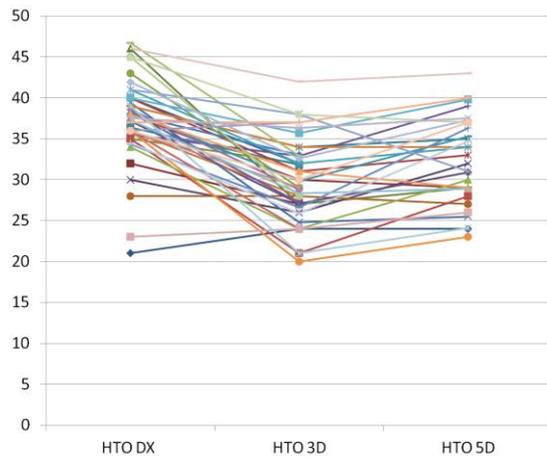


Grafico 4: Evolución de la LDH

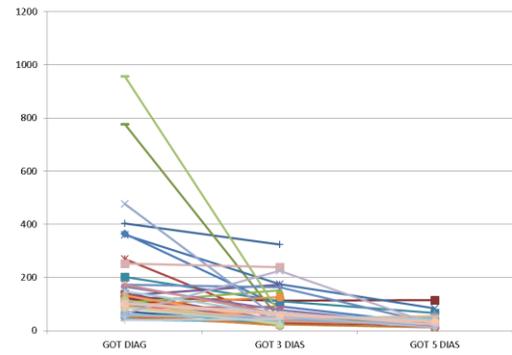


Grafico5: Evolución de la GOT

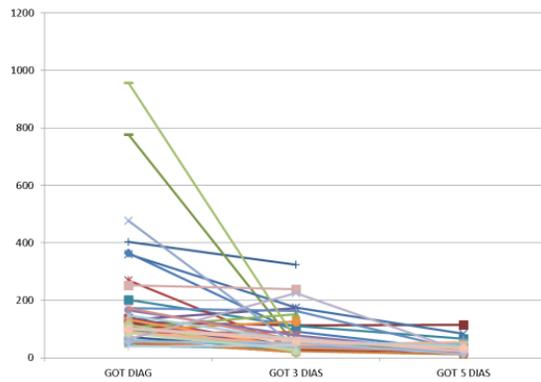


Grafico 6: Evolución de la GPT

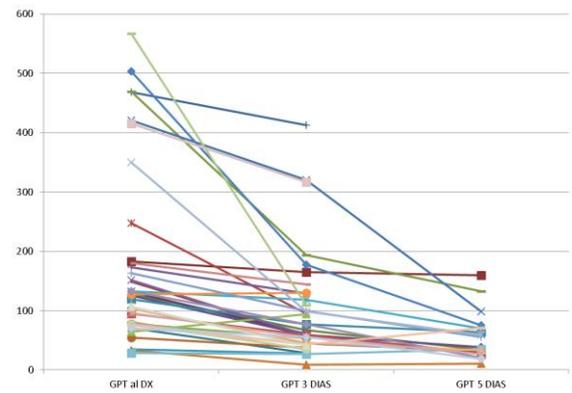


Grafico 7: Evolución de la creatinina

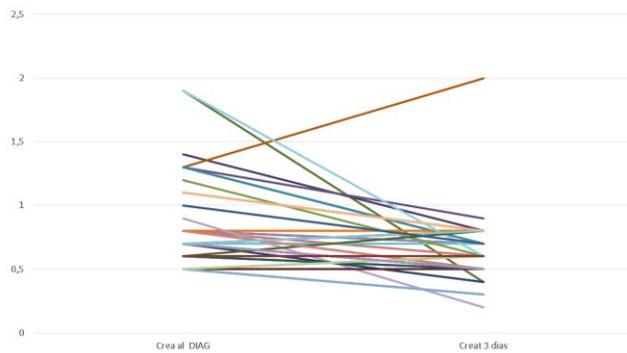
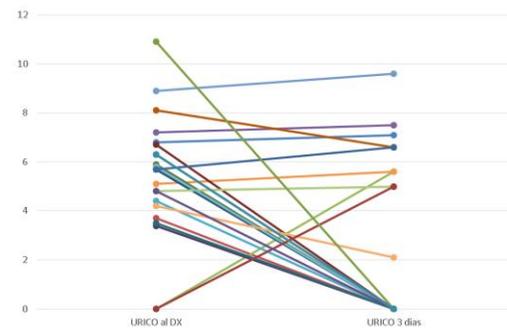
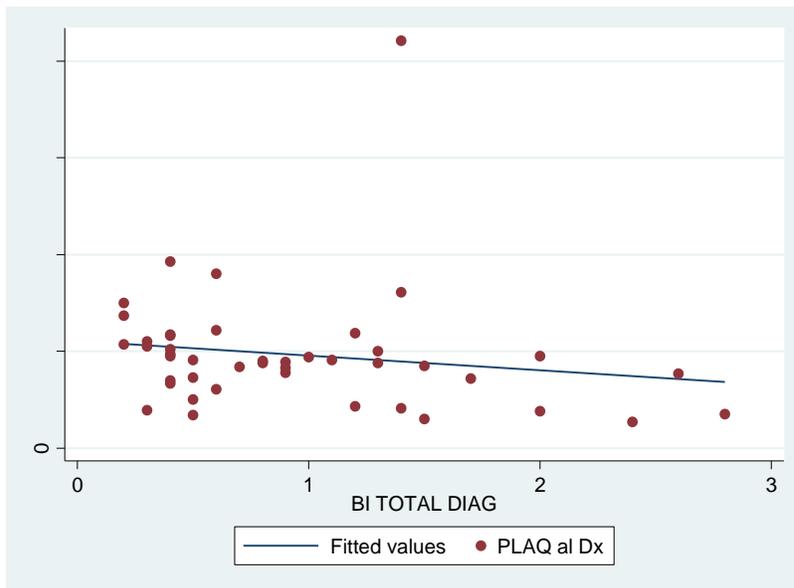


Grafico 8: Evolución del ácido úrico



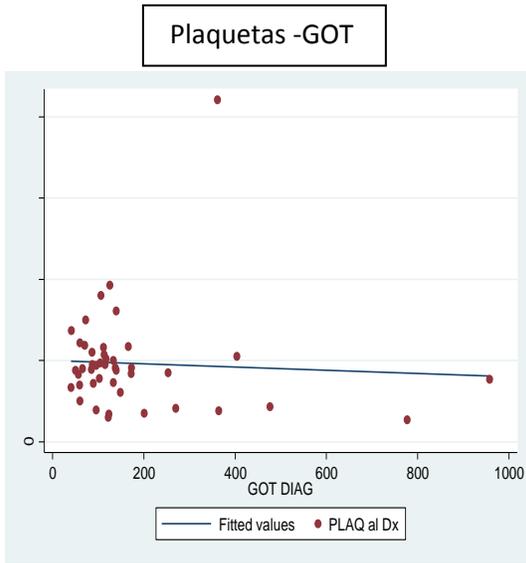
Se correlacionaron los niveles plaquetarios con los niveles de bilirrubina total al momento del diagnóstico y se pudo observar que **a menor cantidad de plaquetas mayor cantidad de bilirrubina total, siendo esta correlación moderada, negativa y estadísticamente significativa** ($r: -0.4; p=0.01$). (Gráfico 9).

Gráfico 9: Correlación plaquetas y bilirrubina total al diagnóstico del Síndrome Hellp.



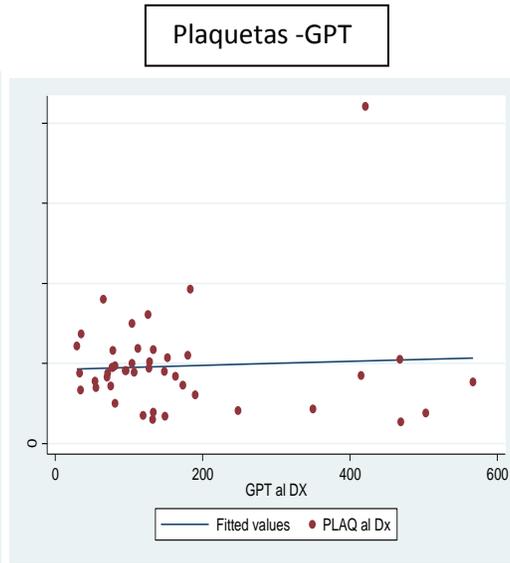
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles plaquetarios con las enzimas hepáticas, hematocrito, LDH, creatinina y ácido úrico en el momento del diagnóstico del Síndrome Hellp. (Gráficos 10, 11, 12, 13, 14 y 15)

Gráfico 10: Correlación plaquetas GOT



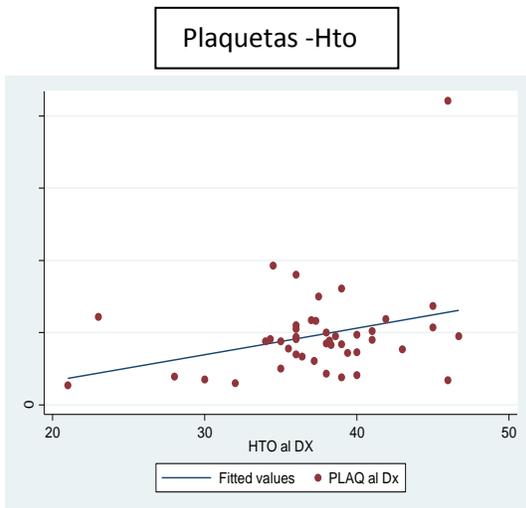
r: -0.19; p=0.20

Gráfico 11: Correlación plaquetas GPT



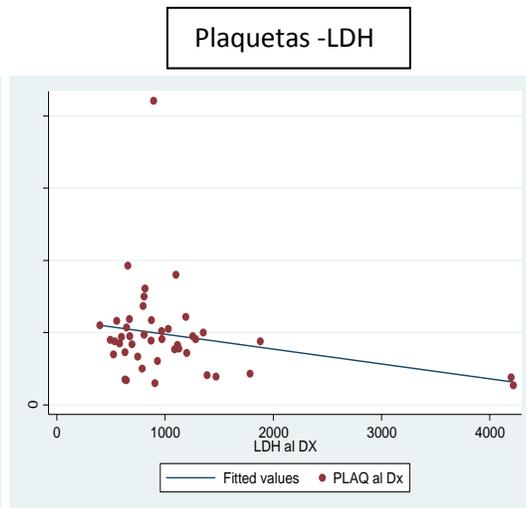
r: 0.19; p=0.20

Gráfico 12: Correlación plaquetas Hematocrito



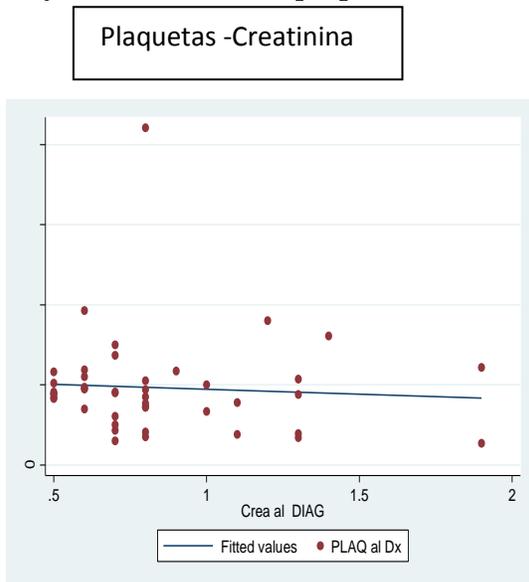
r: 0.18 p=0.19

Gráfico 13: Correlación plaquetas LDH



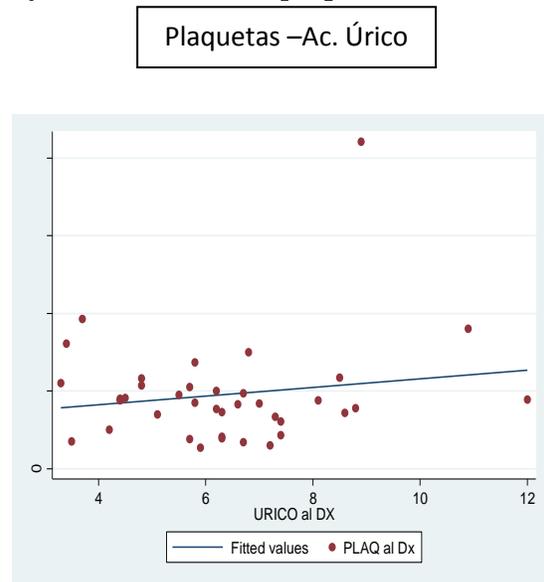
r: -0.20; p=0.17

Gráfico 14: Correlación plaquetas creatinina



r: -0.14; p=0.35

Gráfico 15: Correlación plaquetas ácido úrico



r:-0.08; p=0.59

Se realizaron ecografías hepáticas en el 96% de las pacientes y fueron todas informadas como normales. La hemólisis fue detectada en 19 frotis de sangre periférica por la presencia de esquistocitos.

Como tratamiento antihipertensivo administrados el más frecuente fue la amlodipina seguido de enalapril. El 86 % recibió tratamiento del Hellp con corticoides postnatales y un 25% transfusión plaquetaria. La totalidad de las pacientes recibieron sulfato de magnesio como tratamiento de la preeclampsia. (Tabla 3)

Tabla 3: Tratamientos Administrados

Variable (N=44)	Mediana (Rango)/ Frecuencia
Antihipertensivos	
Amlodipina	46%
Enalapril	11%
AMD+Nifedipina	7%
AMD+ Nitroglicerina	5%
Nitroglicerina	5%
Labetalol	5%
Otros	21%
Corticoides	86%
Sulfato Magnesio	100%
Transfusión de plaquetas	25%
Maduración Pulmonar Fetal	27%

El 95% de los fetos nacieron vivos. La mediana de hematocrito fue de 56.2 (26.2-67.3), de hemoglobina 16.9 (9.1-22.2) y de plaquetas 205.500 (71.000-379.000). Veintinueve recién nacidos (66%) presentaron niveles plaquetarios al nacimiento menores a 100.000. Se observó: Síndrome de Distress Respiratorio (37.5%), enterocolitis (6%) y sepsis (25%) (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados Neonatales

<i>Variable</i> (N=44)	<i>Mediana (Rango)/ Frecuencia</i>
<i>RN vivo</i>	95%
<i>Hematocrito</i>	56.2 (26.2-67.3)
<i>Hemoglobina</i>	16.9 (9.1-22.1)
<i>Plaquetas</i>	205500 (71000-379000)
<i>Bilirrubina total</i>	8.8 (0.6-14.4)
<i>Bilirrubina directa</i>	0.4 (0-1.6)
<i>Sepsis</i>	25%
<i>SDR</i>	37.5%
<i>Enterocolitis Necrotizante</i>	6%

Discusión

El Síndrome Hellp es una severa forma de preeclampsia. Su etiología es desconocida, pero mecanismos genéticos e inmunológicos generarían una placenta hipoperfundida a partir de la cual comenzaría la enfermedad con características multisistémicas.

Louis Weinstein impuso el nombre de Hellp a esta forma de expresión “máxima” del daño de los endotelios vasculares que acompaña a la preeclampsia; presentando hemólisis, elevadas enzimas hepáticas y bajas plaquetas. Baha Sibai fue quien estableció criterios para su diagnóstico y posteriormente James Martín utilizó el número de plaquetas para su clasificación.

De acuerdo al sitio endotelial afectado y a su intensidad, se observará los diferentes grados de disfunción orgánica. Se presenta una anemia hemolítica microangiopática, con fuerte caída del hematocrito, debida a la fragmentación de eritrocitos en la microcirculación dañada. La plaquetopenia manifiesta un aumento del consumo por la agregación plaquetaria en sitios de daño endotelial con disminución de la circulación plaquetaria

Hay obstrucción de sinusoides con compromiso del flujo sanguíneo hepático que lleva al aumento de transaminasas y bilirrubina. El daño hepático se manifiesta con la aparición de trombosis capilar, necrosis centrolobulillar, hemorragia intrahepática y esteatosis; con distensión capsular y rotura hepática.

Con una adecuada atención prenatal, un correcto diagnóstico y una precoz interrupción del embarazo, la enfermedad detiene su evolución. En la presente serie se observa que el diagnóstico oportuno de estas mujeres permitió mejorar la evolución las mismas.

Las mujeres ingresaron con valores de tensión arterial graves (mediana 160-100) y con preeclampsia (63%) por la aparición de proteinuria significativa con una mediana de edad gestacional al diagnóstico de 33.5 semanas. Como parte del tratamiento recibieron corticoides, para mejorar la recuperación plaquetaria (86%) y sulfato de magnesio como prevención de la eclampsia en la totalidad de las pacientes recibieron.

Con la interrupción del embarazo se detiene el proceso. Las plaquetas continúan con una ligera caída hasta el 3er día por la continuación del daño en el endotelio y su trabajo de reparación del mismo (Gráfico 1). Es interesante observar los niveles plaquetarios de los recién nacidos, 66% presentaron valores menores a 100.000 al nacimiento, reflejando un probable mecanismo inmunológico de este síndrome

Es un tema más complejo la evolución del hematocrito. Se observó una ligera caída al 3er día, debido en parte a la continuación de la hemolisis y por una mayor hemodilución por la mejora de la preeclampsia (Gráfico 3). A pesar que microangiopatía trombótica es causante de la producción de anemia hemolítica encontramos que la mayoría de las pacientes presentaban niveles de hematocrito elevados. La disfunción endotelial y la consecuente alteración de la permeabilidad vascular, con el pasaje de líquido del espacio intra al extravascular, podría explicar la hemoconcentración transitoria de las mismas.

Los otros marcadores de laboratorio dibujaron una importante mejoría desde la interrupción del embarazo. Hubo una abrupta caída de la bilirrubina y de la LDH (Gráficos 2 y 4). El aumento de la LDH proviene de la destrucción masiva de glóbulos rojos y de la necrosis hepatocelular. En el presente estudio se determinó LDH total, sin discriminar en las 5 isoformas que presenta esta enzima, siendo las prevalentes del daño hepático y la hemólisis

las isoenzimas tipo1 y tipo2. El nivel de corte normal utilizado fue de 400, cualquier nivel mayor se consideró patológico.

Las enzimas hepáticas como la GOT y GPT acompañaron esa mejoría (Gráficos 5 y 6)

El objetivo principal fue determinar si el nivel de plaquetopenia, como variable de exposición, representó un marcador que indica el grado de **disfunción endotelial hematológica, hepática y/o renal.**

Se observó una correlación significativa negativa entre los valores de plaquetas menores a 100.000 y los niveles de bilirrubina: A menor cantidad de plaquetas una mayor cantidad de bilirrubina total representa un indicador de la disfunción hepática y hematológica por la rotura de hematíes. (Grafico 9).

Si bien los criterios utilizados para Hellp completo (Sibai y cols) es LDH > 600, GOT >70 GPT > 40 y plaquetas < 100.000, existen diversos estudios y publicaciones que explican la importancia que tienen los valores de bilirrubina, haptoglobina sérica y deberían ser incluidos dentro de los criterios diagnósticos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles plaquetarios con las enzimas hepáticas, hematocrito, LDH, creatinina y ácido úrico.

Conclusiones

Altos niveles de bilirrubina acompañan los niveles de plaquetopenia al diagnóstico y su caída indica la recuperación y mejoría del Hellp.

La bilirrubina representa un marcador de disfunción endotelial mixto: Hematológico y hepático que debería ser incluido como criterio diagnóstico. La evolución de la misma podría utilizarse como un marcador sensible para el seguimiento de pacientes con Síndrome Hellp.

•