

**EVOLUCION PARACLINICA DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS
HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO QUE DESARROLLAN SINDROME HELLP**

DIANA CRISTINA CARRILLO GÓMEZ

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA DE EPIDEMIOLOGÍA**

CALI

2014

**EVOLUCION PARACLINICA DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS
HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO QUE DESARROLLAN SINDROME HELLP**

DIANA CRISTINA CARRILLO GÓMEZ

Trabajo de grado como requisito para optar al título de Maestría en Epidemiología

**Director del trabajo de grado
JAVIER ENRIQUE FONSECA PÉREZ, MD. MSc.
Profesor de la Escuela de Salud Pública**

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA DE EPIDEMIOLOGÍA**

CALI

2014

Nota de aceptación

Andrés Fandiño, MD, PhD.

Firma del presidente del jurado

Virna Medina, MD
Especialista en Ginecología y Cuidado crítico

Firma del jurado

Fernando Rosso, MD, MSc.

Firma del jurado

Santiago de Cali, Julio 07 de 2014

AGRADECIMIENTOS

Por la revisión y aportes durante el diseño del plan de análisis del estudio

Jaime Moreno, estadístico docente Universidad del Valle, Dr. Edgar Muñoz, MD, MSc.

Por su colaboración en la selección de los pacientes, recolección de la información y seguimiento, especialistas de Ginecología y Obstetricia egresados de la Universidad del Valle.

Dra. Diana Olivares

Dr. Antonio Riascos

Por el aporte al método estadístico durante el análisis de los resultados

Dr. Álvaro Sánchez, MD, MSc, Ph.D (Ca)

Por el incondicional apoyo durante el diseño, ejecución, análisis y discusión de resultados

Dr. Javier Enrique Fonseca, MD, MSc.

Contenido

1. INTRODUCCION	11
2. JUSTIFICACION	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4. ESTADO DEL ARTE	15
5. MARCO TEORICO	19
5.1 Fisiopatología.....	19
5.2 Hallazgos de laboratorio	20
5.2.1 Plaquetas.	20
5.2.2 Transaminasas	21
5.2.3 Hemólisis.....	22
5.3 Diagnóstico.	22
5.4 Diagnóstico diferencial.....	23
5.5 Complicaciones.....	23
5.6 Tratamiento.	24
6. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	26
7. OBJETIVOS.....	27
7.1 OBJETIVO GENERAL	27
7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
8. METODOLOGIA	28
8.1 Tipo de estudio.	28
8.2 Área de estudio.....	29
8.3 Población y muestra	29
8.3.1 Criterios de inclusión:.....	30
8.3.2 Criterios de exclusión	31
8.3.3. Cálculo de tamaño de muestra	31
8.4 Variables	32
8.5 Presentación del proyecto a las instituciones	35
8.6 Diseño y prueba de los instrumentos	35
8.7 Selección, capacitación y supervisión del trabajo de campo	36
8.8 Obtención de la información.....	36
8.9 Plan de seguimiento de los sujetos de investigación	36
8.10 Control de calidad y almacenamiento de datos	36

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	38
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
10.1 Características Sociodemográficas.....	40
10.2 Velocidad de cambio de parámetros de laboratorio antes del diagnóstico, durante la enfermedad y hasta la resolución de la misma.....	40
10.3 Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta alcanzar nadir plaquetario, pico de deshidrogenasa láctica y transaminasas.	41
10.4 Tiempo a recuperación de parámetros de laboratorio	41
11. RESULTADOS.....	43
11.1 Características socio-demográficas.....	43
11.2 Velocidad de cambio de parámetros de laboratorio antes del diagnóstico, durante la enfermedad y hasta la resolución de la misma.....	45
11.2.1 Antes del diagnóstico	47
11.2.2 Al diagnóstico	48
11.2.3 Durante el seguimiento.....	52
11.3 Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar pico transaminasas, deshidrogenasa láctica y nadir plaquetario.....	61
11.4 Tiempo de recuperación de parámetros de laboratorio.....	62
11.4.1 Recuperación de recuento plaquetario	62
11.4.2 Normalización de transaminasa oxaloacética	65
11.4.3 Normalización de transaminasa glutámico pirúvica y deshidrogenasa láctica	68
12. DISCUSIÓN	69
12.1 Comportamiento de parámetros de laboratorio	70
12.2 Limitaciones y fortalezas	72
13. CONCLUSIONES.....	74
14. BIBLIOGRAFIA	75
16. GLOSARIO DE TÉRMINOS	94

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en síndrome HELLP.....	20
Figura 2. Modelo biológico de la evolución paraclínica del síndrome HELLP	25
Figura 3 Gráfica de evolución de recuento plaquetario en pacientes con síndrome HELLP.....	45
Figura 4 Gráfica de evolución de transaminasa oxaloacética en pacientes con síndrome HELLP .	45
Figura 5 Evolución transaminasa glutámico pirúvica en pacientes con síndrome HELLP	46
Figura 6 Evolución deshidrogenasa láctica en pacientes con síndrome HELLP	47
Figura 7 Evolución del recuento plaquetario según el estado al diagnóstico	49
Figura 8 Evolución de los niveles de plaquetas según la severidad del síndrome HELLP	50
Figura 9 Evolución de la transaminasa oxaloacética según el estado al momento del diagnóstico de síndrome HELLP	50
Figura 10 Evolución de la transaminasa oxaloacética según la severidad del síndrome HELLP	51
Figura 11 Evolución de la deshidrogenasa láctica según el estado al diagnóstico de síndrome HELLP.....	51
Figura 12 Evolución de la deshidrogenasa láctica según la severidad del síndrome HELLP	52
Figura 13. Evaluación Gráfica de proporcionalidad del riesgo (HR) según la severidad del síndrome HELLP para recuperación de plaquetas.....	64
Figura 14. Gráfico de residuales de Cox-Snell para el modelo de regresión de cox tiempo a plaquetas mayores de 100000/mm³.....	65
Figura 15. Evaluación Gráfica de proporcionalidad del riesgo (HR) según la severidad del síndrome HELLP para normalización de transaminasa oxaloacética.....	67
Figura 16. Residuales de Cox-Snell para normalización de transaminasa oxaloacética.	68

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Complicaciones maternas del síndrome HELLP	24
Tabla 2 Variables sociodemográficas de las gestantes con síndrome HELLP incluidas en el estudio.	33
Tabla 3. Variables de laboratorio y del examen físico al diagnóstico y durante el seguimiento de síndrome HELLP.	34
Tabla 4 continuación. Variables de laboratorio y del examen físico al diagnóstico y durante el seguimiento de síndrome HELLP.	35
Tabla 5. Características demográficas y clínicas de las pacientes con síndrome HELLP según la severidad de la enfermedad.	44
Tabla 6. Valores promedio de recuento plaquetario, transaminasas y LDH antes del diagnóstico y cambio respecto al ingreso en pacientes con síndrome HELLP	49
Tabla 7. Evolución de plaquetas en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.....	53
Tabla 8 Evolución de transaminasa oxaloacética en gestantes síndrome HELLP clase 1 y 2.	54
Tabla 9. Evolución de transaminasa glutámico pirúvica en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.	55
Tabla 10. Evolución de deshidrogenasa láctica en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.	56
Tabla 11. Evolución de plaquetas en púerperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.....	57
Tabla 12. Evolución de transaminasa oxaloacética en púerperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.	58
Tabla 13. Evolución de transaminasa glutámico pirúvica en púerperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.	59
Tabla 14. Evolución de deshidrogenasa láctica (LDH) en púerperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.....	60
Tabla 15 Tiempo en horas desde el diagnóstico de síndrome HELLP hasta alcanzar el valor mínimo de plaquetas y pico de transaminasas y deshidrogenasa láctica	61
Tabla 16. Distribución de parámetros de laboratorio, nadir plaquetario, pico de LDH y transaminasas según la severidad del síndrome HELLP	61
Tabla 17. Distribución de tiempo en horas de seguimiento de parámetros de laboratorio una vez alcanzado el valor nadir/pico de plaquetas, LDH, TGO, TGP	62
Tabla 18. LRtest de las variables del modelo de riesgos proporcionales cox multivariado.....	63
Tabla 19. Modelo de riesgos proporcionales Cox multivariado de tiempo a recuperación de recuento plaquetario en pacientes con síndrome HELLP.....	63
Tabla 20. Prueba supuesto de proporcionalidad del peligro mediante residuos escalados de schoenfeld.....	64
Tabla 21. Test de evaluación estadística de variabilidad de covariables en el tiempo (tvc)	65
Tabla 22. Modelo de riesgos proporcionales Cox para recuperación de transaminasa oxaloacética	66
Tabla 23. Prueba supuesto de proporcionalidad del peligro mediante residuos escalados de Schoenfeld para normalización de transaminasa oxaloacética.....	67

Tabla 24. Test de evaluación estadística de variabilidad de covariables en el tiempo (tvc) para normalización de transaminasa oxaloacética	68
---	-----------

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1 Formato de recolección de información	79
Anexo 2 Plan Operativo estandarizado de recolección de información.....	81
Anexo 3 Consentimiento y asentimiento informado.	91

EVOLUCION PARACLINICA DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO QUE DESARROLLAN SINDROME HELLP

1. INTRODUCCION

En Colombia los desórdenes hipertensivos de la gestación representan la principal complicación del embarazo y parto luego de las complicaciones hemorrágicas. Es la principal causa de mortalidad materna en nuestro país. Dentro del espectro de manifestaciones de esta entidad el síndrome HELLP ha sido reconocido como una de las complicaciones con mayor morbimortalidad materna y perinatal.

La fisiopatología de esta enfermedad se ha esclarecido en los últimos años atribuyéndose a la interacción de factores inmunológicos y del huésped que producen disfunción endotelial. Su evolución clínica ha tenido un comportamiento variable secundario a las diferentes alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de las patologías asociadas con esta enfermedad tales como el uso de esteroides para la madurez pulmonar fetal o el tratamiento de la trombocitopenia asociada con el síndrome HELLP y a la terminación oportuna del embarazo lo cual modifica la historia natural de la enfermedad.

2. JUSTIFICACION

El síndrome HELLP complica 0,17 a 0,85% de todos los nacimientos y tiene una alta morbimortalidad materna (1-24%) y perinatal (8-34%) en relación con el tiempo del inicio de la enfermedad y el diagnóstico. Esta enfermedad se atribuye a la interacción de factores de riesgo maternos, alteración del proceso de placentación, mal-adaptación inmune y estrés oxidativo que generan disfunción endotelial y producen compromiso a nivel de glóbulos rojos (hemólisis), hígado (enzimas hepáticas elevadas), plaquetas (agregación plaquetaria y trombocitopenia) lo cual establece el diagnóstico de síndrome HELLP.

Dentro de la literatura, esta enfermedad fue reportada por primera vez en 1982 y Sibai et al en 1990 estableció los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad. En pocos estudios se ha descrito de manera retrospectiva la evolución paraclínica de la enfermedad principalmente determinando el tiempo de recuperación de parámetros paraclínicos luego de la terminación del embarazo o el cambio del recuento plaquetario en dos puntos relacionados con el nadir plaquetario antes y después del parto, sin embargo, no se han realizado análisis longitudinales prospectivos para establecer el curso de la enfermedad, la velocidad de deterioro y recuperación de plaquetas, LDH, transaminasas y la complicaciones asociadas dados ciertos determinantes que modifiquen su evolución.

Se intentó en este proyecto determinar la evolución paraclínica del síndrome HELLP antes del inicio de la enfermedad, durante su curso clínico hasta la finalización del embarazo y resolución de sus complicaciones mediante un análisis longitudinal con medidas repetidas en un grupo de gestantes de diferentes grupos étnicos con diagnóstico de síndrome HELLP con el objetivo de conocer su evolución a la luz de nuevos métodos de análisis y generar nuevas hipótesis de trabajo tendientes a modificar positivamente el curso clínico de la enfermedad.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los desórdenes hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal (1). En el mundo cada año mueren cincuenta mil mujeres en embarazo debido a complicaciones relacionadas con hipertensión (2). En América latina y el Caribe es la principal causa de mortalidad materna contribuyendo al 25,7% de todas las muertes (7,9% a 52,4%) (1). En Colombia para el año 2003, la tasa de mortalidad materna general fue de 104,9 por cien mil nacidos vivos y se estima que hay aproximadamente 313 muertes al año debidas a preeclampsia (35%) en nuestro país(3).

Entre 2 a 8% de embarazos se complican por preeclampsia y se estima que 4-14% de las gestantes con preeclampsia presentarán síndrome HELLP (4). Esta variante de preeclampsia severa fue descrita desde 1982 por Weinstein debido a las características paraclínicas de H: anemia hemolítica microangiopática, EL: enzimas hepáticas elevadas y LP: trombocitopenia (5). En otros países la incidencia de síndrome HELLP es de 1 a 6 casos por cada 1000 nacidos vivos mientras que en Colombia es de 9,6 casos por cada 1000 nacidos vivos (4, 6).

La mortalidad materna por síndrome HELLP varía entre 1 al 24% dependiendo de la demora en hacer el diagnóstico (51% debido a demoras en consulta por parte de la paciente y 49% por no sospecha diagnóstica) y en orden de frecuencia es secundaria a hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falla renal, hemorragia hepática y encefalopatía hipóxico isquémica (7-9).

La mortalidad perinatal es alta al presentar preeclampsia y aún mayor si se asocia con síndrome HELLP (8-34%). Está relacionada con el tiempo de gestación en el que la enfermedad inicia siendo mayor cuando aparece antes de la semana 32 que después de ella (34 vs 8% respectivamente) (7, 10). La prematuridad, la insuficiencia placentaria con o sin restricción del crecimiento intrauterino y el abrupcio de placenta son las principales causas de muerte neonatal (11). Las complicaciones más frecuentes están relacionadas con la prematuridad como el síndrome de dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, asfixia perinatal, ductus arterioso persistente, trombocitopenia neonatal e hipoglicemia entre otros (11).

A pesar que el fundamento fisiopatológico del síndrome HELLP ha sido un poco más aclarado desde su primera descripción en 1982, todavía existe poca información respecto a la evolución paraclínica de la enfermedad dado que su diagnóstico sólo está basado en parámetros de laboratorio. Las investigaciones que se han enfocado en el curso paraclínico

de la enfermedad se han realizado de manera retrospectiva usualmente incluyendo una o dos mediciones después del diagnóstico(12-17).

En un estudio publicado por Martin et al en 1991, donde se determinó el tiempo de recuperación de parámetros de laboratorio de 158 pacientes con síndrome HELLP permitió conocer las características básicas del curso paraclínico de la enfermedad (12). Rinehart et al en el año 2001 realizó un análisis retrospectivo de 545 pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP donde estableció la velocidad de cambio del recuento plaquetario y deshidrogenasa láctica (LDH) relacionado con el nadir plaquetario y valor pico de LDH en el día antes y el día después de del parto(17). Hupucz en el 2007 publicó una investigación que analizó las características del cambio paraclínico en las pacientes con síndrome HELLP y determinó el tiempo promedio para recuperación de plaquetas, transaminasas y LDH postparto(16).

Esta evidencia soporta que existe una tendencia del comportamiento paraclínico del síndrome HELLP hacia el deterioro antes del parto y hacia la normalización de parámetros después del mismo pero dichos hallazgos tienen la desventaja de que el número de mediciones tomadas para determinar la velocidad de deterioro sólo fueron dadas en dos puntos relacionados con el nadir plaquetario y de manera retrospectiva. Asimismo, también evaluaron la velocidad y tiempo de recuperación plaquetario y de LDH después del parto de manera retrospectiva en el primer caso con una sola medición después del nadir plaquetario, en el segundo caso hasta que las plaquetas alcanzaron valores por encima de 100000 células/mm³.

Conocer el curso paraclínico de la enfermedad antes del diagnóstico, durante la enfermedad y después del parto hasta la resolución de la misma mediante mediciones repetidas en estos 3 tiempos permitiría documentar la expresión de la enfermedad: la velocidad de cambio de los parámetros de laboratorio hacia el deterioro y recuperación, el tiempo de reducción de plaquetas hasta llegar al nadir plaquetario y tiempo de recuperación luego del parto.

El conocimiento generado de este estudio permitirá aportar a la literatura ya existente respecto a la historia natural de la enfermedad y podría direccionar hacia nuevas hipótesis de trabajo respecto al diagnóstico actual, mejoras en el tratamiento u orientar a otras alternativas terapéuticas.

4. ESTADO DEL ARTE

El síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) se ha considerado una variante de preeclampsia severa (5). En 1990 Sibai definió los criterios diagnósticos de la enfermedad dados por sólo parámetros de laboratorio: H: Hemolisis por células crenadas en el extendido de sangre periférica, bilirrubina total mayor a 1,2mg/dl y LDH $\geq$ 600UI/L; EL: Enzimas hepáticas elevadas mediante Aspartato amino transferasa o alanino amino transferasa (AST o ALT respectivamente) $\geq$ 70UI/L; LP: trombocitopenia dado por recuento plaquetario $\leq$ 100000 células/mm³ (18). Además, Martin describió un sistema de clasificación de severidad en 3 clases basado en el recuento plaquetario definido como clase 1 con recuentos $\leq$ 50000/mm³, clase 2 con plaquetas entre $>50000/\text{mm}^3$ - $\leq$ 100000/mm³ y clase 3 con recuentos de plaquetas entre $>100000/\text{mm}^3$ - $\leq$ 150000/mm³ (19).

La importancia de esta enfermedad radica en el riesgo de morbilidad materna y perinatal que presenta y el espectro de complicaciones en múltiples órganos (20). La mayor morbilidad materna incluye las categorías cardiopulmonares, hematológicas-coagulación, sistema nervioso central, renal, hepático-gastrointestinal, infecciones y complicaciones relacionadas con líquidos y electrolitos (4, 19-21). Esta morbilidad se presenta en el 11% de las pacientes con preeclampsia severas sin síndrome HELLP, incrementa a medida que la severidad del síndrome HELLP aumenta siendo del 21% en clase 3, 22% en clase 2, 49% clase 1 y está relacionada de manera directa con los recuentos plaquetarios (20). El diagnóstico temprano de esta enfermedad puede mejorar el pronóstico y el resultado materno-perinatal.

Las características paraclínicas del curso de la enfermedad muestran que el síndrome HELLP presenta una fase inicial lenta de progresión seguido de una fase acelerada (12, 22). Durante la preeclampsia se observa una reducción del recuento plaquetario en aproximadamente 20-50%, la cual puede persistir por un periodo variable de tiempo antes de que inicie la fase acelerada del síndrome HELLP (13, 20, 22). Una vez iniciada, se presentará el 30-50% de disminución plaquetaria en 24 horas con promedio de 40000 células /mm³ y continua hasta 24 a 48 horas postparto (12, 16, 22).

Rinehart en un análisis retrospectivo de 545 pacientes con síndrome HELLP encontró que las pacientes que presentaron síndrome HELLP clase 1 tenían mayor velocidad de disminución en el recuento plaquetario durante los dos días previos al nadir plaquetario comparado con clase 3 y preeclampsia severa sin síndrome HELLP ($-50000/\text{mm}^3$ vs $-29000/\text{mm}^3$ $p<0,0001$ y $-50000/\text{mm}^3$ Vs $-31000/\text{mm}^3$ $p<0,0001$ respectivamente), sin embargo, no hubo significancia estadística cuando se comparó la velocidad de deterioro plaquetario de síndrome HELLP clase 1 y 2 ($-50000/\text{mm}^3$ Vs $-45000/\text{mm}^3$ $p=0,10$) (17). Asimismo, Neiger en un estudio de 25 pacientes con síndrome HELLP encontró que en aquellas mujeres que no fueron transfundidas, alcanzaron el nadir plaquetario 29 ± 15 horas luego del parto (rango 3-49) consistente con lo encontrado por Martin (12, 13). Hupuczi observó en 127 pacientes con síndrome HELLP que las reducciones plaquetarias continuaban hasta el primer día postparto para las tres clases (16).

Luego de alcanzar el nadir plaquetario, la velocidad de aumento o normalización en los dos primeros días fue diferente cuando compara síndrome HELLP clase 1 con clase 3 o preeclampsia severa sin síndrome HELLP ($76000/\text{mm}^3$ Vs $50000/\text{mm}^3$ y $76000/\text{mm}^3$ Vs $46000/\text{mm}^3$ respectivamente)(17). La velocidad de recuperación de plaquetas para síndrome HELLP clase 1 fue de 76000 células/ mm^3 al día la cual fue estadísticamente diferente cuando se comparó con la clase 2 ($76000/\text{mm}^3$ Vs $67000/\text{mm}^3$ $p=0,0372$) (17). Este aumento fue más rápido luego del 4 día del nadir plaquetario (16).

El tiempo promedio para alcanzar valores plaquetarios de $100000/\text{mm}^3$, reportado por Neiger et al, fue 60 ± 19 horas (rango 35-95horas) y todas alcanzaron un recuento $>100000/\text{mm}^3$ a las 95 horas (13). Además encontró una recuperación más lenta entre aquellas participantes con plaquetas menores de $50000/\text{mm}^3$ comparada con las que tenían recuentos entre 50000 - $99000/\text{mm}^3$ pero esta diferencia sólo alcanzó significancia en el segundo día postparto (promedio $\pm$ Desviación Estándar (D.S))= $54000/\text{mm}^3\pm18000/\text{mm}^3$ vs $92000/\text{mm}^3 \pm 20000/\text{mm}^3$, respectivamente $p<0,001$) (13).

En otro estudio realizado por Chandra et al, en 30 mujeres con síndrome HELLP encontró que el tiempo promedio para obtener conteos plaquetarios por encima de $100000/\text{mm}^3$ fue de 67 horas (D.S 25 horas) después del parto y 44 horas luego del nadir plaquetario (D.S. 17 horas)(15). Todas las mujeres en este estudio alcanzaron recuentos plaquetarios por encima de $100000/\text{mm}^3$ luego de 111 horas postparto y 88 horas luego del nadir plaquetario (15).

Martin et al en 1990 reportó, en un grupo de 158 gestantes con síndrome HELLP que el tiempo de recuperación de plaquetas fue más largo entre la clase 1 comparado con la clase 2 ($p < 0,0001$) (14). Luego de 6 días postparto todas las pacientes con clase 2 sobrepasaron los $100000/\text{mm}^3$ de plaquetas comparado con el 90% de las del grupo Clase 1 aun incluyendo aquellas que tuvieron transfusión de plaquetas (14). En otro estudio publicado por el mismo autor en 1991, se encontró que la recuperación plaquetaria por encima de $100000/\text{mm}^3$ fue alcanzada en el sexto día postparto o 72 horas después del nadir plaquetario consistente con los hallazgos previos (12). Abraham et al observó que no hubo deterioro plaquetario luego del 5 día postparto y los conteos estaban por encima de $100000/\text{mm}^3$ en todas las pacientes para el séptimo día postparto (23). Además, Hupuczi et al observó una tendencia a la sobrecompensación con conteos plaquetarios mayores de $500000/\text{mm}^3$ luego de 8 días postparto (16). Este hallazgo también fue reportado por Neiger et al con recuentos plaquetarios de $413000-871000/\text{mm}^3$ (Promedio $626000/\text{mm}^3$) (13).

Análisis similares fueron realizados para la deshidrogenasa láctica (LDH). La LDH refleja en alguna extensión la hemólisis y la disfunción hepática (20). Alcanza sus valores pico hasta 24-48 horas postparto (12, 16). Rinehart et al reportó que la pendiente media de elevación de LDH en el día previo al valor más alto observado fue de 1361UI/L para clase 1 (SD 137), 593UI/L para clase 2 (SD 150 $p < 0,001$), 227UI/L para clase 3 (DE 228 $p < 0,001$) y de 148UI/L para preeclampsia severa sin síndrome HELLP (DE 139UI/L $p < 0,001$) (17). Dicha proporción de cambio varió significativamente cuando se comparaban con síndrome HELLP clase 1 (17).

La recuperación de LDH luego del valor máximo observado varió significativamente entre los 3 grupos cuando se comparó con síndrome HELLP clase 1. La velocidad de reducción de LDH para síndrome HELLP clase 1 fue de 2561UI/L (DE 197), 1027UI/L para clase 2 (DE 213 $p < 0,001$), 483UI/L para clase 3 (DE 272 $p < 0,001$) y para preeclampsia severa sin síndrome HELLP 209UI/L ($p < 0,001$) (17). Martin et al reportó que el tiempo promedio para alcanzar valores por debajo de 500UI/L fue de $4,2 \pm 4,9$ horas y $3,2 \pm 2,7$ horas en las clases 1 y 2 respectivamente (14). Hupuczi encontró normalización de niveles de LDH por debajo de 600UI/L 7-10 días postparto (16). Además, observó mejorías transitorias de LDH seguido de mayor actividad probablemente debido a la alta frecuencia de transfusiones (16). Cuando se evalúa Aspartato aminotransferasa (AST), Hupuczi et al observó diferencias significativas en los niveles de AST en las tres clases de síndrome HELLP en el día del

parto ($p=0,02$), estos niveles persistieron durante el primer día posparto y tienden a decrecer por debajo de 100UI/L en el segundo día postparto(16). La normalización de la AST ocurrió luego de 1 semana del parto en los tres grupos (16). No hay información de la velocidad de elevación y de recuperación de transaminasas en la literatura revisada.

Todos estos hallazgos evalúan de manera retrospectiva la historia natural de la enfermedad lo cual permite determinar las diferencias en cuanto a las 3 clases de síndrome HELLP y da una pauta de tiempo de recuperación de plaquetas luego del parto, sin embargo en estos estudios no se determina la velocidad de cambio de los parámetros hacia el deterioro y recuperación como tampoco se tienen en cuenta otras variables importantes en el diagnóstico como los son las transaminasas y deshidrogenasa láctica en la evolución de la enfermedad.

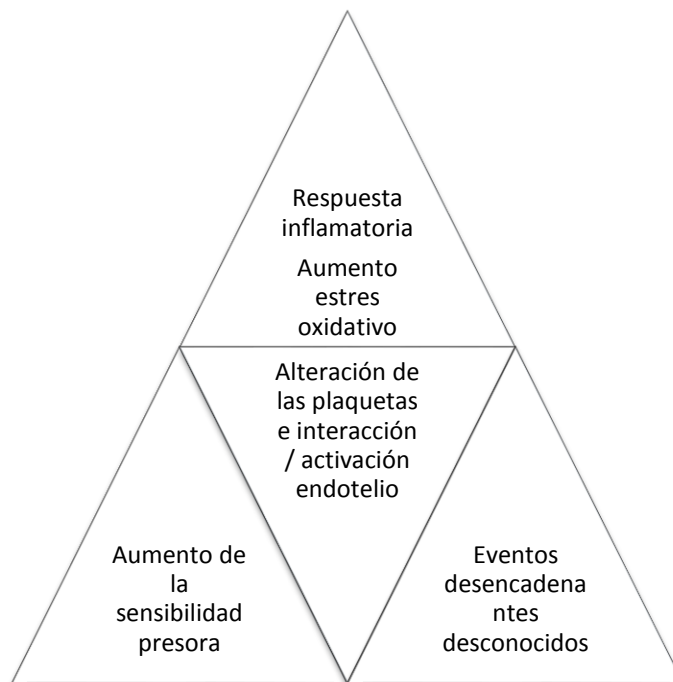
5. MARCO TEORICO

La incidencia del síndrome HELLP es de 0,17-0,85% de todos los nacimientos (24). Se presenta en un 20% de los casos de preeclampsia severa y en el 10% de eclampsia (8, 19). Para motivos de este estudio, se utilizarán los criterios diagnósticos de síndrome HELLP dados por Sibai y la clasificación de severidad de acuerdo al recuento plaquetario dadas por Martin en 3 clases descritos previamente (18, 19).

5.1 Fisiopatología.

La fisiopatología de esta enfermedad está basada en teorías al igual que en la preeclampsia y debido a que ambas se manifiestan de manera tardía durante el embarazo se ha sugerido que existe una alteración de los eventos fisiológicos al inicio del embarazo que pueden llevar a una implantación anormal de la placenta y a disfunción endotelial (8, 25, 26).

El mecanismo fisiopatológico principal que inicia con placentación anormal produce un desarrollo inadecuado de la vascularización placentaria y disfunción de la unidad utero-placentaria que culmina con isquemia placentaria y estrés oxidativo. Esto conduce a un desbalance entre sustancias vasodilatadoras antiagregantes (prostaciclina, óxido nítrico) y vasoconstrictoras (tromboxano A₂, endotelina) a nivel endotelial que desencadenan vasoespasmo segmentario, vasoconstricción perpetuando esta cadena de procesos (8, 25, 27, 28). En la Figura 1 se plantean los eventos fisiopatológicos desencadenantes de la enfermedad en la literatura (24, 29).



Modificado de (12)

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos propuestos en síndrome HELLP.

Se desconoce por qué algunas mujeres desarrollan síndrome HELLP y otras no. Aunque todavía no se comprende completamente este fenómeno se reconoce que existen interacciones entre factores como herencia, inmunocompetencia (24, 26, 30), mecanismos hormonales, efectos antioxidantes y pro-oxidantes, alteración del metabolismo lipídico, déficit de vitaminas, efectos pro-coagulantes así como síntesis activada o inhibida de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras entre otros que llevan a la ocurrencia de una lesión a nivel microvascular cuya magnitud no está correlacionada la gravedad clínica del paciente (16, 22, 24, 31). Es posible exista mayor lesión endotelial con aumento de la activación del sistema de coagulación.

5.2 Hallazgos de laboratorio

5.2.1 Plaquetas.

Se ha observado un aumento de la agregación y del tamaño de las plaquetas que precede el desarrollo de preeclampsia en 2 a 5 semanas. La vida media de las plaquetas tiende a disminuir a 3-5 días siendo lo normal 8 a 10 días. Clínicamente, se puede esperar

trombocitopenia en 2-8% de los embarazos no complicados. Sin embargo, estas pacientes presentan un riesgo 7,4 veces mayor de desarrollar síndrome HELLP comparado con las mujeres con recuentos plaquetarios normales (32).

Una vez iniciado el síndrome HELLP, se encuentra que la alteración del recuento plaquetario es el hallazgo de laboratorio más temprano de la enfermedad. La definición tradicionalmente aceptada de trombocitopenia es plaquetas ≤ 150000 células/mm³ subdividido en 3 grupos de 100000/mm³-150000/mm³ para trombocitopenia leve, 50000/mm³ a 100000/mm³ para moderado y menor de 50000/mm³ para severo (20). Dicha disminución es debida a la alteración de la integridad estructural y de la función de la membrana durante el transcurso de la enfermedad secundaria al aumento de la adherencia plaquetaria al endotelio vascular dañado (8).

En el embarazo se observa una disminución persistente del recuento plaquetario el cual continua durante las primeras 48-72 horas del puerperio momento en el cual comienza la fase de recuperación, en promedio 6-11 días después del parto se observa normalización del recuento plaquetario (plaquetas >100000 células/mm³) (12, 13, 28).

5.2.2 Transaminasas

El hígado ocupa un papel principal en el síndrome HELLP. La lesión hepática clásica es la necrosis periportal en la cual los depósitos hialinos de material similar a la fibrina se encuentran en los sinusoides hepáticos (8). La obstrucción de los sinusoides por fibrina produce lesión hepatocelular la cual es manifiesta por la elevación de las aminotransferasas (AST-TGO, aspartato amino transferasa y ALT-TGP, alanino amino transferasa) y dolor localizado en hipocondrio derecho o región medio epigástrica. La causa del dolor es la distensión de la capsula de Glisson (8). El aumento continuo de la presión intrahepática y la presencia de hematomas subcapsulares altera la habilidad de la capsula de Glisson para distenderse y ocurre la ruptura (8).

Se observa que las transaminasas aumentan una vez inicia este proceso fisiopatológico y su severidad no está correlacionada con la severidad de la trombocitopenia (31). Dichos niveles tienden a aumentar hasta el primer día postparto para luego disminuir y llegar por debajo de 100UI/L en el segundo día postparto. La normalización ocurre entre 3-5 días postparto (28).

Aunque Weinstein no definió el grado de elevación hepática necesaria para el diagnóstico de síndrome HELLP, Sibai et al determinaron el valor específico respecto a AST con niveles

de 70U/L o más (5, 18). Este valor se correlaciona con tres desviaciones estándar sobre la media. Otros autores han usado la elevación de la AST y ALT sobre dos desviaciones estándar sobre la media para definir el componente de enzimas hepáticas elevadas del síndrome HELLP (33).

5.2.3 Hemólisis

El papel de los glóbulos rojos, si lo hay en el síndrome HELLP, no está bien entendido. Hay una posibilidad de que el síndrome HELLP pueda resultar de interacción anormal entre eritrocitos y endotelio (8).

La hemólisis es definida como evidencia de anemia hemolítica microangiopática y se confirma mediante la observación en el extendido de sangre periférica de células crenadas, esquistocitos que son fragmentos de glóbulos rojos irregulares y policromasia (26, 28). La fragmentación de las células rojas ocurre secundario al paso a través de pequeños vasos con depósitos de fibrina y daño de la íntima (28). Además puede ser evidenciada por aumento de los niveles de LDH ≥ 600 y una disminución de los niveles de haptoglobina sérica (8, 26). Estos marcadores tempranos sensibles de síndrome HELLP pueden ser detectados antes del aumento de los niveles de bilirrubina no conjugada y disminución de los valores de hemoglobina. El valor de LDH tiene correlación con la severidad de la trombocitopenia, y persiste elevado durante el primer día postparto para luego disminuir por debajo de 1000UI/L en el segundo día postparto. Sin embargo, su reducción es mucho más lenta comparado con las transaminasas obteniendo valores por debajo de 600UI/L luego de 7-10 días postparto.

5.3 Diagnóstico.

El diagnóstico está dado por los criterios de Sibai y Martin mencionados previamente (18, 19). La enfermedad es más frecuente en mujeres mayores blancas en la población norteamericana (8, 34). El promedio de edad materna es de $29 \pm 6,6$ años con una paridad de $2,3 \pm 1,6$ embarazos aunque se puede presentar a cualquier edad y paridad (6, 8). En 70% de los casos de la enfermedad se presenta durante el embarazo con un pico de frecuencia entre la semana 27 a 37. El 10% ocurre antes de la semana 27 y 20% luego de la semana 37. El 30% de los casos son diagnosticados postparto y generalmente se presenta 48 horas luego que se ha iniciado la proteinuria e hipertensión.

El 90% de las pacientes con síndrome HELLP se presentan inicialmente un síndrome prodrómico similar a la influenza dado por malestar general, fatiga y otros síntomas no específicos (8). En 30-90% de los casos se observa dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho, náuseas o vómitos, cefalea en 33-61%, cambios visuales 17% y edemas en 69% de los casos.

Aunque dos terceras partes de las pacientes tendrán cifras tensionales $>160/110$ y 19% entre $140-160/90-110$, se observó que 15% de las pacientes se presentaron con diastólicas menores de 90 (8, 26). En 85% de las pacientes se ha observado proteinuria mayor de ++, 9% con + y el 6% restante sin evidencia de proteínas en orina.

5.4 Diagnóstico diferencial.

Debido al amplio espectro de presentación clínica de la enfermedad, esta puede simular otras enfermedades que se hacen necesarias descartar. La principal importancia en el diagnóstico diferencial se encuentra al inicio de la enfermedad antes de que se presenten las complicaciones multiorgánicas. Las más frecuentes son trombocitopenia gestacional, trombocitopenia inmune, hígado graso agudo del embarazo, síndrome hemolítico urémico, preeclampsia/eclampsia con disfunción hepática, intoxicación por cocaína, reacción a drogas, lupus eritematoso sistémico, sépsis, coagulopatía obstétrica entre otros (20).

5.5 Complicaciones.

Las complicaciones maternas ocurren en 12,5 a 65% de los casos (29). En la Tabla 1 se resume la frecuencia de complicaciones maternas de las pacientes con síndrome HELLP reportadas por Sibai et al (35).

Entre las complicaciones más importantes del síndrome HELLP se encuentra la ruptura hepática con una incidencia del 1% y es responsable del 50% de las muertes maternas y del 60-70% de muertes fetales. Se observa entre las 18 semanas al tercer día postparto afectando, predominantemente, la parte anterior-superior del lóbulo hepático derecho (36). La transfusión de productos sanguíneos se presenta en el 25% de las pacientes con síndrome HELLP. El hematoma de la herida quirúrgica o infección es una complicación común luego de la cesárea y se presenta en 7-14% de los pacientes con síndrome HELLP. La falla renal aguda ha sido reportada como complicación en 8%, la mayoría secundario a necrosis tubular aguda. Otras complicaciones reportadas incluyen ascitis severa (8%),

derrame pleural (6%), edema pulmonar (6%), y hematoma hepático subcapsular (1%) (26, 37).

Tabla 1. Complicaciones maternas del síndrome HELLP

Complicación	(%)	Complicación	(%)
CID*	21	Abrupcio placentario	16
Falla renal Aguda	8	Ascitis severa	8
Edema pulmonar	6	Derrame pleural	6
Edema Cerebral	1	Desprendimiento retina	1
Edema laríngeo	1	Hematoma hepático	1
SDRA*	1		

*CID: Coagulación intravascular Diseminada; SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del Adulto. Modificado de (35).

5.6 Tratamiento.

El curso clínico de una mujer diagnosticada con síndrome HELLP está caracterizado por deterioro súbito y progresivo de la condición materna. Una vez realizado el diagnóstico el objetivo final es la terminación del embarazo (38).

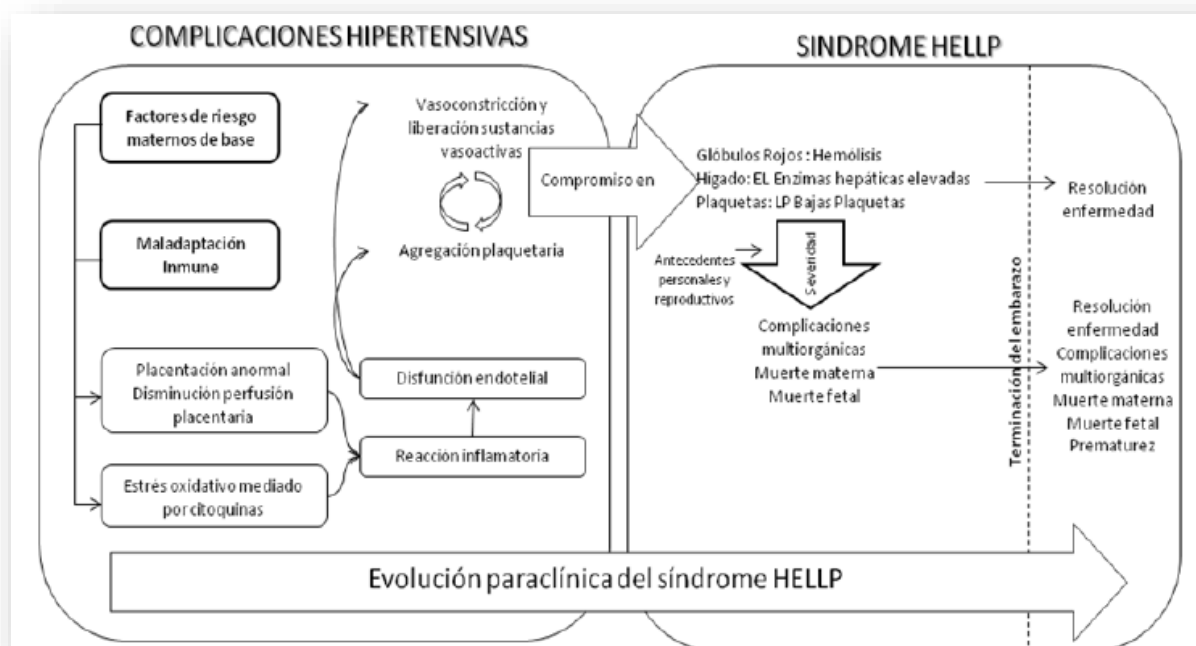
En todos los casos de embarazo mayor de 34 semanas y en casos de embarazo menor de 34 semanas asociado a compromiso fetal o complicaciones multiorgánicas hay acuerdo universal con respecto a la finalización inmediata de la gestación. Sin embargo, en gestaciones de menos de 34 semanas sin compromiso fetal o sin falla multiorgánica existe controversia con respecto a 2 posibles conductas, finalización inmediata del embarazo versus administración de corticoesteroides maternos con el fin de disminuir las complicaciones neonatales relacionadas con la prematuridad, con finalización de la gestación 48 a 72 horas después de la aplicación de la primera dosis de esteroides (22, 37, 39-41).

De igual forma al manejo de las pacientes con preeclampsia severa se recomienda manejos complementarios encaminados a disminuir la incidencia de eclampsia (sulfato de magnesio), control de la tensión arterial (antihipertensivos), prevención de falla renal y edema pulmonar (manejo adecuado de líquidos administrados y eliminados).

De acuerdo a esto, y en vista que el síndrome HELLP se presenta de manera más frecuente en mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo se definió un marco de trabajo basado en la detección de las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo y

seguimiento hasta el desenlace. Estas pacientes de manera rutinaria se realizan pruebas de laboratorio para definir necesidad de tratamiento de complicaciones y estratificación de su riesgo siendo variable de acuerdo al diagnóstico dado al ingreso. En la Figura 2 se plantea el marco de trabajo para determinar la evolución paraclínica del síndrome HELLP.

Figura 2. Modelo biológico de la evolución paraclínica del síndrome HELLP



Modificado de (8, 24, 26, 30)

6. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- 📌Cuál es la evolución paraclínica de las mujeres hospitalizadas con diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollan síndrome HELLP.

7. OBJETIVOS

7.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución paraclínica de las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollan síndrome HELLP en una institución de tercer nivel de atención.

7.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-  Describir las características sociodemográficas de las gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollan síndrome HELLP.
-  Describir la velocidad de cambio de recuento de plaquetas, transaminasas, LDH de las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollan síndrome HELLP antes del diagnóstico, durante la enfermedad y hasta la resolución de la misma.
-  Establecer el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta alcanzar el nadir plaquetario, pico de LDH y transaminasas.
-  Establecer el tiempo de recuperación de parámetros de laboratorio.

8. METODOLOGIA

8.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio de cohorte prospectiva de un solo grupo de pacientes de diferentes grupos étnicos con trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollaron síndrome HELLP (42-44). No hubo una categoría de exposición en este estudio, todas las pacientes presentaron síndrome HELLP. En uno de los objetivos secundarios se consideró el estar embarazada o puerpera dentro de los análisis estadísticos, pero se trata de una cohorte única de pacientes con el objetivo de modelar el curso de la enfermedad.

Los datos de estas pacientes fueron recolectados de la historia clínica durante la hospitalización en el servicio de Ginecología del Hospital Universitario del Valle al momento del diagnóstico de síndrome HELLP y se obtuvieron de forma retrospectiva los valores de las 24 horas antes del diagnóstico del síndrome HELLP y prospectiva cada 12 horas los valores de laboratorio de plaquetas, transaminasas, LDH, creatinina y hematocrito de acuerdo con el protocolo del Hospital.

La institución (Hospital Universitario del Valle), cuenta con un protocolo de seguimiento de las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo realizando seguimiento de paraclínicos (plaquetas, transaminasas y deshidrogenasa láctica) cada semana para los trastornos hipertensivos no severos (hipertensión gestacional, preeclampsia leve) y cada día para los trastornos hipertensivos severos (preeclampsia severa, eclampsia). Para las pacientes que desarrollan síndrome HELLP realizan seguimiento de laboratorio cada 12 horas hasta alcanzar plaquetas por encima de 100000/mm³. El seguimiento de las participantes continuó hasta la resolución del síndrome HELLP determinado por plaquetas mayores de 100000/mm³, la muerte intrahospitalaria o que no quisieran seguir participando en el estudio.

El abordaje longitudinal permitió analizar mediciones seriadas en 3 tiempos específicos: antes del diagnóstico de síndrome HELLP, durante el curso de la enfermedad, después de la finalización del embarazo. Dichas mediciones variaron en frecuencia de acuerdo a la severidad del trastorno hipertensivo del embarazo, sin embargo, todas las pacientes que presentaron preeclampsia severa tuvieron una medición en las 24 horas antes del diagnóstico del síndrome HELLP como está descrito en el protocolo institucional de seguimiento de las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Se incluyeron variables sociodemográficas y otras relacionadas con el embarazo, el tratamiento que

podieron alterar el curso clínico de la enfermedad las cuales fueron obtenidas de la historia clínica al igual que los laboratorios.

8.2 Área de estudio

Este estudio se realizó en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario del Valle área donde se prestan servicios de alta complejidad. Por ser el centro de referencia del suroccidente colombiano concentra la mayor cantidad de pacientes con enfermedades de alto riesgo obstétrico que incluyen preeclampsia y síndrome HELLP. Además existe un protocolo respecto al seguimiento de las pacientes con preeclampsia que facilita la recolección de los datos y permite alcanzar los objetivos propuestos en esta investigación.

8.3 Población y muestra

La **población de estudio** estuvo constituida por las gestantes o puérperas (de cualquier edad) con trastornos hipertensivos del embarazo y síndrome HELLP. El **marco muestral** incluyó las pacientes hospitalizadas en el servicio de Ginecología del Hospital Universitario del Valle con diagnóstico de síndrome HELLP. La **muestra** estuvo constituida aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio las cuales se ingresaron de manera consecutiva. En total, la muestra estuvo constituida por 43 pacientes (ver abajo).

Definiciones

Hipertensión crónica:

Hipertensión presente y observable antes de la semana 20 de gestación. Definida como presión sanguínea igual o mayor a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica. Hipertensión que es diagnosticada por primera vez durante el embarazo y que no se resuelve durante el postparto (45).

Preeclampsia-eclampsia:

Elevación de la presión sanguínea durante la gestación o puerperio mayor de 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica en mujeres normotensas antes de la semana 20 de gestación acompañado de proteinuria. La elevación de la presión arterial se determina mediante dos tomas de presión arterial que no debe tener más de 1 semana de diferencia.

Proteinuria es definido como excreción urinaria de 0.3g de proteínas o más en una prueba de orina de 24 horas o 30mg/dl (1+ en tira de orina) o mayor en una determinación al azar de orina que no tenga evidencia de infección urinaria (45).

Eclampsia:

Ocurrencia en una mujer con preeclampsia de convulsiones que no puedan ser atribuidas a otras causas (45).

Preeclampsia sobre impuesta a hipertensión crónica:

Mujer con hipertensión sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación con nueva instauración de proteinuria definida como excreción urinaria de 0,3 gramos de proteínas o más en una prueba de orina de 24 horas. En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de la semana 20 se define como aumento súbito de la proteinuria, aumento súbito de la presión arterial en una mujer con cifras tensionales controladas, aumento de transaminasas AST/ALT, reducción de las plaquetas <100000 células/mm³ (45).

Hipertensión gestacional:

Gestante con elevación de la presión arterial detectada por primera vez luego de la semana 20 de gestación sin evidencia de proteinuria. Incluye pacientes con preeclampsia que todavía no han tenido todavía proteinuria. Si no se hace el diagnóstico de preeclampsia postparto se asigna el diagnóstico de hipertensión transitoria del embarazo. Si persiste con cifras tensionales elevadas se hace el diagnóstico de hipertensión crónica. Este diagnóstico se utiliza hasta que pueda hacerse un diagnóstico más específico durante el postparto (45).

8.3.1 Criterios de inclusión:

- Gestante o puérpera con embarazo mayor de 20 semanas determinado por fecha de última regla confiable o ecografía temprana con diagnóstico de Preeclampsia-eclampsia, hipertensión gestacional o preeclampsia sobre impuesta a hipertensión crónica que desarrolle síndrome HELLP con los siguientes criterios:
 - Recuento plaquetario ≤ 100000 células/mm³ (19)
 - Transaminasas AST o ALT ≥ 70 UI/L (18)
 - Deshidrogenasa Láctica LDL ≥ 600 (18)

- Aceptación mediante consentimiento informado escrito por parte de la paciente o asentimiento informado en el caso de las menores de edad.

8.3.2 Criterios de exclusión

- Presencia de otras enfermedades que hacen parte de los diagnósticos diferenciales de síndrome HELLP entre las cuales se encuentran sépsis, purpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, intoxicación por cocaína (20).
- Ingreso al Hospital Universitario del Valle con Síndrome HELLP instaurado.

8.3.3. Cálculo de tamaño de muestra

Debido a que realizó un análisis longitudinal con medidas repetidas donde no hubo comparaciones de grupo y la literatura no define una fórmula específica para el cálculo de tamaño de muestra para este tipo de estudio, se consideró que no se requería un número mínimo de individuos con base al objetivo principal. Se realizó un cálculo de tamaño de muestra con base en el objetivo de predictores de recuperación de plaquetas tomando como tasa de riesgo basal la obtenida para el grupo placebo de un ensayo clínico previo donde se comparó dexametasona vs placebo para recuperación de parámetro plaquetario(37).

Se utilizó la fórmula reportada por Law et al, la cual se basa en el mínimo número de eventos o desenlaces a observarse en un estudio para estimar una tasa de riesgo específica. Se especifica el nivel de error tipo I y tipo II para probar la hipótesis con referencia a la tasa de riesgo específica. Se denota la hipótesis de interés como $H_0 = \lambda = \lambda_0$ vs $H_1 = \lambda \neq \lambda_0$ (46). Se determinaron el número de desenlaces m requeridos para probar esta hipótesis para un nivel de potencia $1-\beta$, con un nivel de confianza $1-\alpha$ (47)

$$m = \left[\frac{(1 + \lambda_0)}{(1 - \lambda_0)} \right]^2 [Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2$$

Y la n requerida se calculó ajustando por la probabilidad (u) del evento de interés en la población

$$n = m/u.$$

Para el caso del estudio

$$\lambda_0 = 0,018551 \text{ (37)}$$

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,960 \text{ (95\%)}$$

$$Z_{1-\beta} = 0,842 \text{ (80\%)}$$

$$m = \left[\frac{(1+0,018551)}{(1-0,018551)} \right]^2 * \left[1,960 + 0,842 \right]^2$$

$$m = (1,07)*(7,85) = 8,45$$

La probabilidad aproximada del evento en la población en este caso tomando como preeclampsia de 5%

$$n = 8,456/0,05 = 169$$

Los cuales serían el número de pacientes a ingresar en el estudio bajo el cálculo de tamaño de muestra de uno de los objetivos específicos.

Sin embargo, luego de 2 años 5 meses de recolección, no se alcanzó el tamaño de muestra objetivo bajo un objetivo secundario. Por lo anterior se realizó un cálculo de poder estadístico según el método *Change* para dos muestras con medidas repetidas. Como no se realizó comparación de grupos en el estudio se calculó el promedio de plaquetas en el tiempo 1 de seguimiento y el promedio de plaquetas en el tiempo 5 como comparación. Se tuvieron las siguientes consideraciones

Promedio 1 = Plaquetas al ingreso = 151225/mm³, D.S 79684

Promedio 2 = Plaquetas al tiempo 5 = 84914/mm³, D.S 29259

α 0,05; tamaño de muestra n1 = 68, tamaño de muestra n2 = 66, número de medidas de seguimiento = 1, Correlación entre medidas 0,10.

Siendo el poder estadístico de 0,998 por lo cual se decidió detener la recolección de datos luego de dos años 5 meses del estudio teniendo en cuenta que para el objetivo principal la muestra era adecuada pero con limitaciones para los análisis de uno de los objetivos específicos.

8.4 Variables

Las variables de interés en este estudio se clasificaron en 3 tiempos: Desde el ingreso hasta el diagnóstico de síndrome HELLP, desde el diagnóstico del síndrome HELLP hasta la terminación del embarazo, desde la terminación del embarazo hasta el alta hospitalaria o muerte intrahospitalaria. Se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas tales como la edad, relacionadas con la gestación y con los tratamientos realizados durante la

hospitalización que pudieron influir en los valores de plaquetas, LDH, transaminasas (Tabla 2 -4).

Tabla 2 Variables sociodemográficas de las gestantes con síndrome HELLP incluidas en el estudio.

Nombre/ Nivel	Unidad de Medida	Definición Operacional	Escala de medición	Fuentes de información
Variables Sociodemográficas				
Edad	Años	Edad en años cumplidos al ingreso del estudio	Cuantitativa, de razón	HC
Raza	Negra, india, otra	Color de la piel de la gestante	Categórica nominal	HC
Gravidez	0,1,2...	Número de embarazos incluyendo el actual	Discreta	HC
Paridad	0,1,2...	Número de partos previos	Discreta	HC
Cesáreas	0,1,2...	Número de cesáreas previas	Discreta	HC
Abortos	0,1,2..	Número de abortos	Discreta	HC
Edad gestacional	Semanas	Semanas de embarazo cumplidas al momento del diagnóstico por amenorrea confiable y/o ecografía de primer trimestre	Cuantitativa de razón	HC

Tabla 3. Variables de laboratorio y del examen físico al diagnóstico y durante el seguimiento de síndrome HELLP.

Nombre/ Nivel	Unidad de Medida	Definición Operacional	Escala de medición	Fuentes de información
Variables relacionadas con el ingreso, seguimiento y terminación del embarazo				
Plaquetas	Número/ mm3	Recuento plaquetario al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa, de razón	HC
AST (aspartato amino transferasa)	Unidades/ Litro	Valor de AST al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
ALT (alanino amino transferasa)	Unidades/ Litro	Valor de ALT al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
Hematocrito	Porcentaje	Valor de hematocrito al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de Razón	HC
LDH (Deshidrogenasa Láctica)	Unidades/ Litro	LDH al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
Creatinina	Miligramos/ decilitro	Creatinina al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
Tensión arterial sistólica	Milímetros de mercurio	Tensión arterial sistólica al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
Tensión arterial diastólica	Milímetros de mercurio	Tensión arterial diastólica al diagnóstico y seguimiento	Cuantitativa de razón	HC
Proteinuria orina de 24 horas	Miligramos en 24 horas	Resultado de proteinuria en orina de 24 horas al diagnóstico	Cuantitativa de razón	HC
Proteinuria con ácido sulfosalicílico	Cruces (+, ++, +++, +++)	Número de cruces de proteinuria cualitativa al diagnóstico	Categórica ordinal	HC
Transfusión de glóbulos rojos	Unidades transfundidas 0,1,2,3..	Cantidad de unidades de glóbulos rojos transfundidas	Discreta	HC
Transfusión de plaquetas	Unidades transfundidas, 0,1,2,3..	Cantidad de unidades de plaquetas transfundidas	Discreta	HC
Transfusión de plasma fresco congelados	Unidades transfundidas 0,1,2,3..	Cantidad de unidades de plasma fresco congelado transfundidas	Discreta	HC

Tabla 4 continuación. Variables de laboratorio y del examen físico al diagnóstico y durante el seguimiento de síndrome HELLP.

Nombre/ Nivel	Unidad de Medida	Definición Operacional	Escala de medición	Fuentes de información
Variables relacionadas con el ingreso, seguimiento y terminación del embarazo				
Vía terminación embarazo	Parto, Cesarea	Forma por la cual se terminó el embarazo	Categórica, nominal	HC
Causa de terminación de embarazo	Edad gestacional, preeclampsia severa, complicación materna o fetal, maduración pulmonar, síndrome HELLP	Causa por la cual se terminó el embarazo	Categórica, nominal	HC
Complicacio nes	Infecciones, falla renal, edema pulmonar, muerte materna, muerte fetal	Presencia de complicaciones durante el seguimiento	Categórica nominal	HC
Esteroides	Indicación uso de esteroides	Necesidad de uso de esteroides	Categórica, nominal	HC

8.5 Presentación del proyecto a las instituciones

El protocolo fue presentado al comité de Ética Humana de la Universidad del Valle y posteriormente al comité Institucional del Hospital Universitario del Valle donde fue aprobado. Se realizaron dos reuniones con el grupo investigador para revisar el formato de recolección de información y realizar ajustes al mismo.

8.6 Diseño y prueba de los instrumentos

Se diseñó un instrumento de recolección de información que estuvo compuesto por una primera parte de información general, diagnóstico al ingreso y complicaciones durante el seguimiento y una segunda parte de resultados de laboratorio establecidos en la tabla de variables (Anexo 1). Antes de su aplicación, el formato de recolección fue sometido a una prueba piloto con 3 pacientes con el investigador principal y coinvestigadores con lo cual se realizaron los ajustes respectivos y se diseñó el instrumento final así como su plan operativo estandarizado (Anexo 2).

8.7 Selección, capacitación y supervisión del trabajo de campo

El diligenciamiento de los instrumentos de recolección estuvo a cargo de los co-investigadores residentes de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Valle los cuales tuvieron conocimiento de los objetivos generales y específicos del estudio, diseño, criterios de selección e instrumento de recolección de la información.

8.8 Obtención de la información

Una vez aprobado el proyecto por el comité de Ética institucional del hospital Universitario del Valle, se incluyeron las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo que desarrollaron síndrome HELLP en el presente estudio. Se ingresaron al mismo, una vez las gestantes elegibles recibieron información del estudio por parte de los co-investigadores, aceptaron participar y firmaron consentimiento informado o asentimiento informado en el caso de las menores de edad incluyendo consentimiento informado para sus acudientes. Toda la información del presente estudio se obtuvo de la historia clínica de primera vez y de los resultados de laboratorio durante el seguimiento. No se realizaron intervenciones como parte del protocolo de este estudio. Las pacientes durante su hospitalización pudieron recibir tratamiento con antihipertensivos, sulfato de magnesio, esteroides para maduración fetal o tratamiento de síndrome HELLP, vasodilatadores intravenosos, terapia dialítica, etc., como parte del manejo de su patología.

8.9 Plan de seguimiento de los sujetos de investigación

El seguimiento de las participantes de la investigación inició durante la hospitalización en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario del Valle con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo hasta la resolución del síndrome HELLP. Se consideró terminar el seguimiento de la historia bajo tres circunstancias: 1) alta hospitalaria, 2) Muerte intrahospitalaria o 3) No desea continuar participando en el estudio.

8.10 Control de calidad y almacenamiento de datos

Se diseñó un Plan Operativo Estandarizado (POE) para la recolección de la información que permitió tener control sobre las actividades que involucraron la investigación. Se seleccionaron al azar 14% de los formatos de recolección con verificación del correcto

diligenciamiento de los datos. No hubo inconsistencias en los datos diligenciados, hubo error de transcripción dados por corrector líquido que dificultó la adecuada lectura en uno de los formatos de recolección. Se ingresó la información en una base de datos en Excel 2010 de cada una de las pacientes, se ingresaron las variables sociodemográficas y el valor absoluto de las variables paraclínicas en cada uno de los momentos del seguimiento. Se obtuvieron entre 5 y 17 mediciones por cada paciente. Posteriormente se transfirió a Stata 11. Se incluyó el primer tiempo como las 24 horas antes del diagnóstico del síndrome HELLP, esto fue posible por el protocolo institucional donde se realizan mediciones cada 24 horas a las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Se ingresó la última medición disponible antes del diagnóstico de síndrome HELLP debido a que esta se encontró en todas las pacientes incluidas en el estudio, es decir, no hubo datos perdidos (*missing data*).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al Artículo 11 de la Resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia este estudio se encuentra bajo la categoría Sin Riesgo: “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

Bajo las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación Biomédica preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas CIOMS, este estudio es clasificado como riesgo mínimo puesto que no se realizaron entrevistas, exámenes o procedimientos adicionales diferentes de los que se hacen de manera rutinaria en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo.

Se preservó la identidad y confidencialidad de los pacientes mediante codificación de los cuestionarios por las iniciales del primer nombre y primer apellido y los últimos 4 números del documento de identificación.

A las participantes del estudio se les realizó entrega de un documento que contenía, de manera sencilla, una descripción de la investigación a realizar, sus objetivos, la duración del estudio, los usos de la información y de los resultados, los mecanismos para garantizar la confidencialidad de la información que el sujeto proporciona (Anexo 3).

Se realizó el proceso de Consentimiento Informado, el cual fue firmado por cada una de las participantes, investigador y dos testigos, en un formato elaborado para este proyecto. Para el caso de las gestantes menores de edad la firma del consentimiento informado se solicitó a los acudientes (padre o madre) y se adicionalmente la firma del asentimiento informado por parte de la paciente. La explicación del proyecto y del formato de consentimiento informado fue realizado por los co-investigadores el cual fue leído por las personas entrevistadas y se procedió a su firma una vez entrevistador se aseguró de que la persona tuvo claro el significado del mismo y deseaba de manera voluntaria participar en el estudio. Se entregó a cada participante una copia del formato de consentimiento y el original fue archivado por los investigadores.

Los beneficios de este estudio se presentaran para futuras cohortes de gestantes con diagnóstico de síndrome HELLP puesto que permitirá orientar hacia refinar diagnóstico, tratamiento u orientar hacia nuevas hipótesis de trabajo.

El presente estudio fue aprobado por el comité de Ética Humana de la Universidad del Valle y el comité de Ética del Hospital Universitario del Valle sin modificaciones al consentimiento informado.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

10.1 Características Sociodemográficas

Se realizó una descripción de las variables sociodemográficas de las participantes que presentaron síndrome HELLP. Se describieron las características de la edad, raza, gravidez, antecedentes de abortos, cesáreas, partos y edad gestacional al ingreso al estudio.

Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central y dispersión según la normalidad de distribución (49). Se construyeron tablas de distribución de frecuencia edad gestacional categorizándola por tiempo de gestación (menor de 28 semanas, 28-34 semanas, mayor de 34 semanas) (49).

Se realizaron análisis univariados de las características sociodemográficas y reproductivas de la madre con la severidad del síndrome HELLP para determinar el aporte de cada variable a la severidad categorizada de acuerdo al recuento plaquetario.

10.2 Velocidad de cambio de parámetros de laboratorio antes del diagnóstico, durante la enfermedad y hasta la resolución de la misma.

Se realizó un análisis exploratorio de las variables recuento de plaquetas, transaminasas, LDH durante los 3 tiempos mencionados para determinar comportamiento de las variables. Posteriormente se tuvo en cuenta la variabilidad del recuento plaquetario, transaminasas y deshidrogenasa láctica intra-individuo en el tiempo y la variabilidad inter-individuo. Se observó que las variables inter-individuo fueron independientes y que los promedios en los diferentes momentos del tiempo fueron diferentes. Por lo anterior se decidió realizar un modelo de efectos aleatorios para medidas repetidas donde las variables dependientes fueron los niveles de plaquetas, transaminasas o deshidrogenasa láctica y la independiente el tiempo de seguimiento medido en horas. Se tuvo en cuenta como covariable la severidad del síndrome HELLP (clase 1 menor de 50000/mm³ plaquetas, clase 2 50000 a 100000 plaquetas/mm³) en la evolución de las plaquetas, transaminasas y LDH (44, 48-50). Se extrajo de este modelo la constante de plaquetas, transaminasas y deshidrogenasa láctica como el promedio en las 24 horas antes del diagnóstico de síndrome HELLP (o tiempo -24) y en tiempo 0 (momento del diagnóstico) hasta tiempo 12 que tuvo intervalo de 12 horas cada uno. Se realizó una post-estimación al modelo de efectos aleatorios de Breusch y

Pagan el cual fue significativo ($p=0,00$) indicando que era mejor realizar un modelo de efectos aleatorios que una regresión lineal. También se realizó la prueba de Hausman para determinar si era más adecuado realizar un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios la cual no fue significativa ($p=0,1113$) indicando que se podía utilizar el modelo de efectos aleatorios.

Para presentar los resultados en una tabla, se realizó una resta de los tiempos subsecuentes mediante la combinación lineal del estimador ("lincom"). Esto permitió obtener el cambio del recuento plaquetario, transaminasas y deshidrogenasa láctica entre cada uno de los tiempos de seguimiento. El intervalo de tiempo entre el momento de ingreso al estudio SIN síndrome HELLP hasta el diagnóstico de la enfermedad fue llamado tiempo0 este tiempo fue de 24 horas, momento en el cual se obtuvo el primer valor de parámetros de laboratorio antes del diagnóstico. Luego del tiempo1 (momento del diagnóstico) hasta el tiempo 12 (última observación recolectada) el intervalo entre cada uno fue de 12 horas. Se estratificaron los parámetros de laboratorio en el total de pacientes, según el estado gestacional (embarazadas o púerperas).

10.3 Tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta alcanzar nadir plaquetario, pico de deshidrogenasa láctica y transaminasas.

Se determinó la normalidad de la distribución del tiempo desde el diagnóstico hasta alcanzar el nadir plaquetario, pico de transaminasas y deshidrogenasa láctica, se presentaron como medianas y rangos intercuartílicos o promedios y desviación estándar para todas las pacientes y estratificado por la severidad del síndrome HELLP. Se realizaron pruebas de comparación según la severidad del síndrome HELLP con t de Student o Wilcoxon Mann-Whitney según el cumplimiento de supuestos de cada prueba.

10.4 Tiempo a recuperación de parámetros de laboratorio

Se realizó un análisis exploratorio del tiempo en horas desde el nadir plaquetario, pico de transaminasas y deshidrogenasa láctica hasta la normalización de parámetros, se clasificó como presentar el evento el alcanzar plaquetas mayores a $100000/\text{mm}^3$, transaminasa oxaloacética menor a 35 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica menor a 35UI/L o deshidrogenasa láctica menor de 215 UI/L. Se calculó este tiempo como la sumatoria del número de mediciones que tenían valores por debajo del desenlace y esto multiplicado por 12 horas ($\sum t_{\text{evento}}=0_i * 12 \text{ horas}$). Estos resultados se graficaron en tablas como

promedios y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico según la normalidad de su distribución. Además se realizaron pruebas de comparación según la severidad del síndrome HELLP. Se tuvieron en cuenta como censuras las pacientes que durante el seguimiento no alcanzaron la normalización de parámetros de laboratorios.

Posteriormente se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox con variable tiempo las horas desde el nadir plaquetario hasta la recuperación de plaquetas y el evento alcanzar plaquetas mayores $100000/\text{mm}^3$. En este modelo inicial se incluyeron las variables edad, raza, edad gestacional (menor de 28 semanas, 28-34 semanas, mayor de 34 semanas), estado al diagnóstico (embarazada o puérpera), paridad (nulípara o multípara) vía de terminación del embarazo (parto o cesarea), severidad del síndrome HELLP (clase 1 o 2), diagnóstico de ingreso (hipertensión gestacional, preeclampsia leve, preeclampsia severa), presencia de complicaciones (infecciones, falla renal, edema pulmonar, muerte materna), muerte fetal, transfusiones (plaquetas, plasma, glóbulos rojos), uso de esteroides (no uso, maduración pulmonar, tratamiento de síndrome HELLP o ambos). Se realizó posteriormente un test de verosimilitud luego de la estimación en dos modelos, uno que incluyó y otro que excluyó cada una de las variables de interés para determinar si aportaron al modelo. Con lo anterior se incluyeron las variables significativas en el modelo y la severidad del síndrome HELLP como covariable de interés. Se realizó diagnóstico del modelo de regresión obtenido mediante pruebas gráficas como los residuales de Cox-Snell y la prueba gráfica de proporcionalidad del peligro relativo según la severidad del síndrome HELLP (stphplot, by(clasehellp). Asimismo, se utilizaron pruebas estadísticas tales como stptest, linktest, los residuales escalados de Schoenfeld y variabilidad de las covariables en el tiempo. Con lo anterior se determinó si el modelo tuvo poder explicatorio de los datos.

11. RESULTADOS.

Se seleccionaron 71 pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP en un período de 3 años. Se excluyeron 28 pacientes (seis pacientes por no cumplir con criterios de inclusión una vez revisados los parámetros de laboratorio y 22 pacientes por no tener mediciones 24 horas antes del diagnóstico de síndrome HELLP).

11.1 Características socio-demográficas.

Se incluyeron en total 43 pacientes con diagnóstico de síndrome HELLP. La mediana de edad fue 22 años (rango intercuartílico RIQ 20-32 años) y la mitad fueron nulíparas (Tabla 5). Al diagnóstico de síndrome HELLP, 9 pacientes se encontraban en embarazo (20,93%) con una edad gestacional promedio de 34 semanas (D.E. 4,9 semanas). 51% de las pacientes tuvieron síndrome HELLP clase 1 y 48,84% clase 2. No se observaron diferencias en edad, raza, edad gestacional, paridad según la severidad del síndrome HELLP excepto en la presencia de complicaciones, muerte fetal que fue más frecuente en pacientes con síndrome HELLP clase 1 (Complicación 31,82% vs 4,76% $p=0,02$ en clase 1 y 2 respectivamente, muerte fetal 18,18% vs 0% $p=0,04$). En la tabla 5 se describen las características sociodemográficas de las pacientes con síndrome HELLP y según la severidad de la enfermedad.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de las pacientes con síndrome HELLP según la severidad de la enfermedad.

Variable	n=43	%	Clase 1 (n=22) n(%)		Clase 2 (n=21) n(%)		p
Edad*	22	20-32	25	(20-32)	21	(19-26)	0,33
Raza							
Otra	23	53,49	13	59,09	10	47,62	0,63
Afrodescendiente	16	37,21	7	31,82	9	42,86	
India	3	6,98	2	9,09	1	4,76	
Sin información	1	2,33	0	0,00	1	4,76	
Edad gestacional (semanas)*	35	(33-37)	35	(33-37)	35	(33,5-37)	0,98
Mayor a 34 semanas	25	58,14	13	59,09	12	57,14	1,00
28-34 semanas	13	30,23	6	27,27	7	33,33	
Menor de 28 semanas	5	11,63	3	13,64	2	9,52	
Paridad							
Nulípara	22	51,16	12	54,55	10	47,62	0,65
Múltipara	21	48,84	10	45,45	11	52,38	
Diagnóstico ingreso							
Hipertensión gestacional	4	9,30	2	9,09	2	9,52	0,92
Preeclampsia leve	3	6,98	1	4,55	2	9,52	
Preeclampsia severa	34	79,07	18	81,82	16	76,19	
Eclampsia	1	2,33	1	4,55	0	0,00	
Sin información	1	2,33	0	0,00	1	4,76	
Vía terminación embarazo							
Parto	19	44,19	9	40,91	10	47,62	0,76
Cesárea	23	53,49	12	54,55	11	52,38	
Sin información	1	2,33	1	4,55	0	0,00	
Estado al diagnóstico de HELLP							
Embarazada	9	20,93	6	27,27	3	14,29	0,30
Puérpera	34	79,07	16	72,73	18	85,71	
Presencia complicaciones	8	18,60	7	31,82	1	4,76	0,02
Muerte Fetal	4	9,30	4	18,18	0	0,00	0,04
Transfusiones							
Ninguna	36	83,72	17	77,27	19	90,48	0,58
Glóbulos Rojos	5	11,63	3	13,64	2	9,52	
Plaquetas	2	4,65	2	9,09	0	0,00	
Uso esteroides							
No	29	67,44	12	54,55	17	80,95	0,00
Maduración pulmonar	5	11,63	1	4,55	4	19,05	
Tratamiento HELLP	7	16,28	7	31,82	0	0,00	
HELLP y maduración	2	4,65	2	9,09	0	0,00	
Estancia hospitalaria*	5	(4-6)	5	(4-6)	4	(4-6)	0,50

*Las variables cuantitativas están descritas en medianas y rangos intercuartílicos.

11.2 Velocidad de cambio de parámetros de laboratorio antes del diagnóstico, durante la enfermedad y hasta la resolución de la misma.

En la figura 3 a 6 se observa la curva de los niveles de plaquetas, transaminasa oxaloacética, transaminasa glutámico pirúvica y deshidrogenasa láctica en cada una de las pacientes. Las líneas de las diferentes curvas representan cada uno de los pacientes, el eje de la Y el valor de los paraclínicos expresados en milímetros cúbicos y unidades por litro respectivamente y en el eje de la X el tiempo en horas siendo el tiempo inicial las 24 horas antes del diagnóstico del síndrome HELLP y el tiempo 0 el momento del diagnóstico.

Figura 3 Gráfica de evolución de recuento plaquetario en pacientes con síndrome HELLP

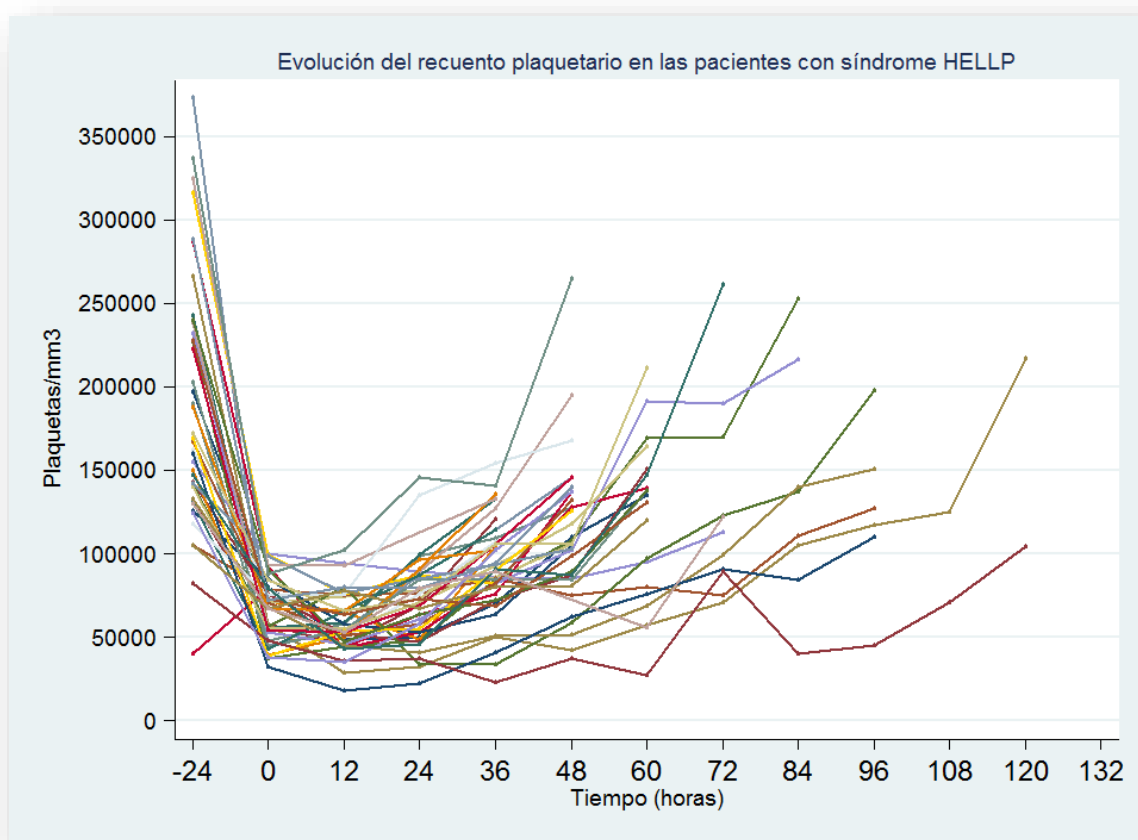


Figura 4 Gráfica de evolución de transaminasa oxaloacética en pacientes con síndrome HELLP

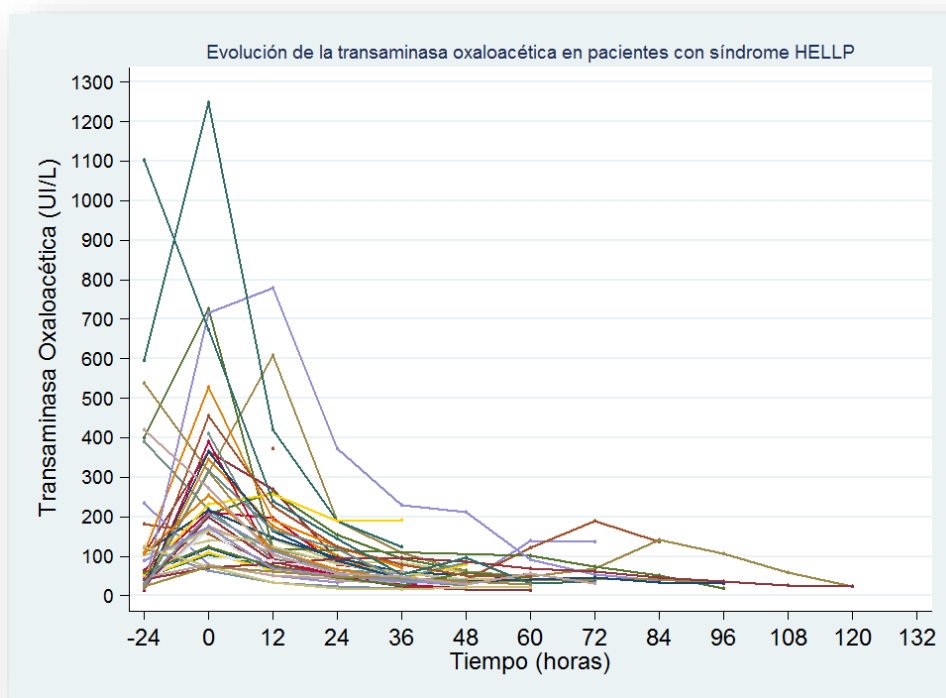


Figura 5 Evolución transaminasa glutámico pirúvica en pacientes con síndrome HELLP

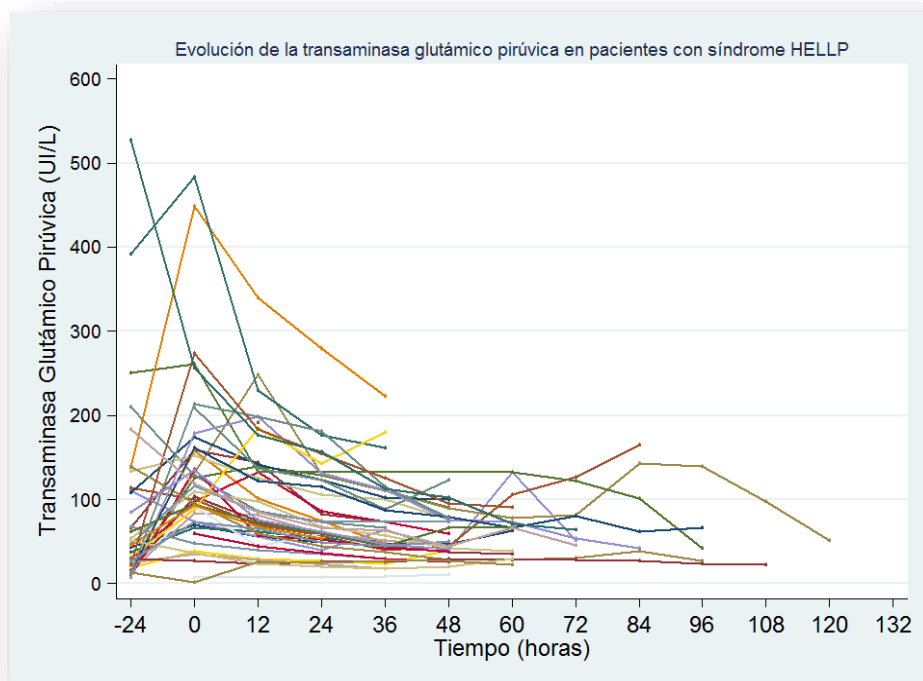
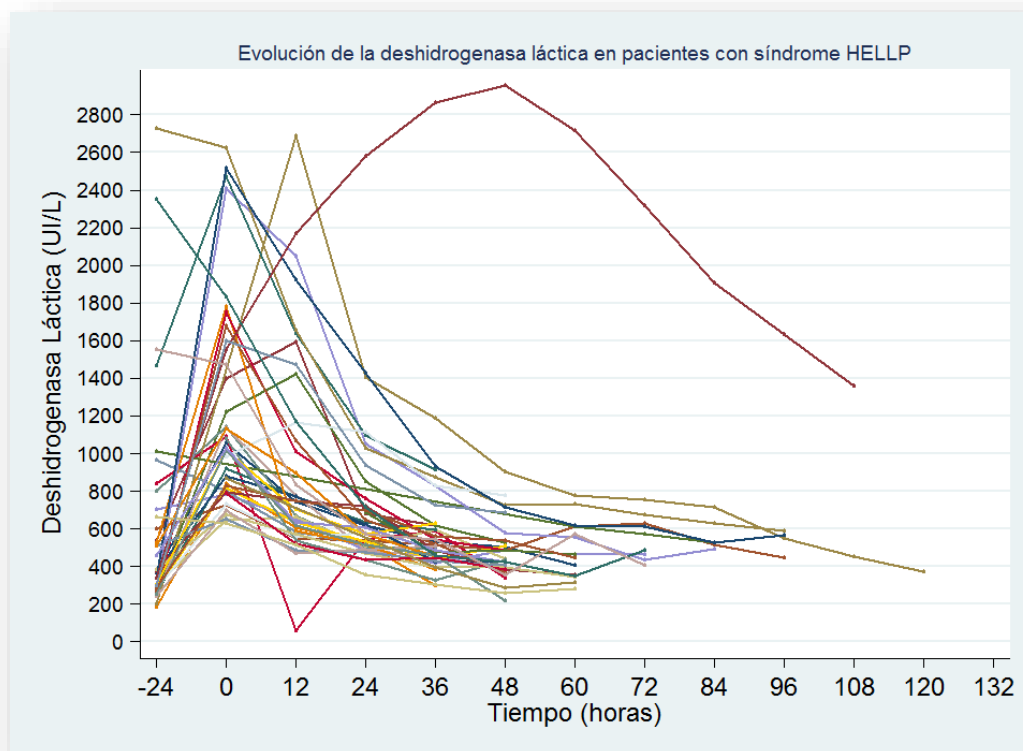


Figura 6 Evolución deshidrogenasa láctica en pacientes con síndrome HELLP



11.2.1 Antes del diagnóstico, el promedio de hemoglobina en las 24 horas antes del diagnóstico de síndrome HELLP fue 13,01g/dl (D.S. 1,6g/dl), la mediana de plaquetas fue de 168000 células/mm³ (RIQ 133000 -232000/mm³) y se encontró en 2 pacientes (4,6%) con plaquetas por debajo de 100000 células/mm³ antes del diagnóstico (transaminasa y LDH normal), ambas con síndrome HELLP clase 1 posteriormente.

Se observó que la transaminasa oxaloacética en las 24 horas antes del diagnóstico ya se encontraba ≥ 70 UI/L en 51% de las pacientes, aunque 58% presentaron algún grado de elevación de este parámetro (mediana de 57,5 UI/L RIQ 24-122 UI/L) sin ser diferente en las dos clases de síndrome HELLP (clase 1 60UI/L RIQ 23-122, clase 2 47 UI/L RIQ 28-110 UI/L $p=0,9883$). De igual forma, la transaminasa glutámico pirúvica se encontró ≥ 70 UI/L 24 horas antes del diagnóstico en 51,16% de las pacientes (mediana 43 UI/L RIQ 17-111 UI/L) sin diferencias según la severidad del síndrome HELLP (clase 1 43 UI/L RIQ 17-138, clase 2 42 UI/L RIQ 19-108 $p=0,66$). La LDH, se encontró ≥ 600 UI/L en 37,2% de las pacientes antes del diagnóstico de síndrome HELLP, siendo la mediana de LDH 368 UI/L (RIQ 277-666 UI/L) similar en las dos clases de síndrome HELLP (clase 1 415 UI/L RIQ 299-904,

clase 2 303 UI/L RIQ 268-510 $p=0,21$). No hubo disfunción renal antes del diagnóstico de la enfermedad (mediana creatinina 0,67g/dl RIQ 0,64-0,76g/dl). El promedio de presión arterial sistólica fue de 147mmHg (D.E.16,51 mmHg) y diastólica de 96 mmHg (D.E. 11,24mmHg) aunque no se obtuvo información respecto al uso de antihipertensivos al ingreso.

11.2.2 Al diagnóstico, el promedio de hemoglobina al momento del diagnóstico fue de 10,8g/dl (D.E. 2,26 g/dl), menor respecto a las 24 horas antes del diagnóstico, siendo mayor en las pacientes con síndrome HELLP clase 1 (clase 1 promedio 11,67g/dl DE 1,89 g/dl, clase 2 promedio 9,9 g/dl D.E. 2,33 g/dl $p=0,01$) a pesar que no hubo diferencias en la vía de terminación del embarazo entre los dos grupos ni en transfusiones. Hubo diferencias del recuento plaquetario al momento del diagnóstico según la severidad del síndrome HELLP siendo menor en pacientes que desarrollaron síndrome HELLP clase 1 (Clase 1 mediana 54600 células/mm³ RIQ 43000-76000/mm³, clase 2 mediana 73000 células/mm³ RIQ 67000-85000/mm³ $p= 0,0045$). También se observó diferencias en la transaminasa glutámico pirúvica y LDH según la severidad del síndrome HELLP (clase 1 mediana 314 UI/L RIQ 198-411UI/L, clase 2 mediana 161,5 RIQ 97-217 UI/L $p=0,0088$ y LDH clase 1 1223 UI/L RIQ 1027-1835UI/L, clase 2 829 UI/L RIQ 726-1020UI/L $p=0,0005$).

En el modelo de regresión de efectos aleatorios para medidas repetidas, el promedio de plaquetas en las 24 horas previas al diagnóstico de síndrome HELLP fue 186316 células/mm³ (D.E. 6130 células/mm³, 95% IC 174300 – 198331 /mm³ $p= 0,00$) con una reducción al diagnóstico de 119675 plaquetas/mm³ (D.E. 7871/mm³ 95% IC -135259,3 – 104092,3/mm³ $p=0,00$) siendo mayor para las pacientes con clase 1 comparado con clase 2 (Clase 1 -120836,4 /mm³ 95% IC -144778 - -96894,74/mm³ $p=0,00$; clase 2 -118460 95% IC -139009,1 - - 97910,9/mm³ $p= 0,00$ con una diferencia de -18823,16/mm³ 95% IC - 31502,66- -6143,66/mm³ $p=0,004$) (Tabla 6). En la tabla 6 se describen los valores promedio antes del diagnóstico en todas las pacientes y según la severidad del síndrome HELLP y su variación hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 6. Valores promedio de recuento plaquetario, transaminasas y LDH antes del diagnóstico y cambio respecto al ingreso en pacientes con síndrome HELLP

Variable	Antes del diagnóstico Promedio (95% IC)	Cambio al diagnóstico Promedio (95% IC)	p
Síndrome HELLP - Todas las pacientes			
Plaquetas/mm ³	186316 (174300 - 198331)	-119675 (-135259 - 104192)	0,00
TGO (UI/L)	145,99 (101,09-190,89)	134 (79,32 - 190,53)	0,00
TGP (UI/L)	81,20 (51,08 - 111,31)	51,15 (15,01 - 87,28)	0,01
LDH (UI/L)	585,63 (445,02 - 726,24)	624,86 (445,91 - 803,82)	0,00
Síndrome HELLP Clase 1			
Plaquetas/mm ³	178831,8 (161536,5-196127,2)	-120836,4 (-144778 - 96894,74)	0,00
TGO (UI/L)	183,63 (110,44-256,82)	185,33 (95,22 - 275,44)	0,00
TGP (UI/L)	104,10 (67,01 - 141,19)	62,17 (27,14 - 97,20)	0,00
LDH (UI/L)	715,96 (471,70 - 960,21)	786,76 (462,34 - 1111,186)	0,00
Síndrome HELLP Clase 2			
Plaquetas/mm ³	194157,1 (177109,5-211204,8)	-118460 (-139009,1 - 97910,9)	0,00
TGO (UI/L)	98,37 (65,62 - 131,14)	77,57 (33,29 - 121,86)	0,00
TGP (UI/L)	56,75 (13,32 - 100,18)	39,37 (-18,44 - 97,58)	0,19
LDH (UI/L)	449,92 (344,12 - 555,71)	486,93 (368,99 - 604,87)	0,00

En la figura 7 a 12 se grafican los promedios en cada uno de los tiempos de los niveles de plaquetas, transaminasa oxaloacética y deshidrogenasa láctica con intervalo de confianza en cada momento según el estar embarazada o puerpera y la severidad del síndrome HELLP.

Figura 7 Evolución del recuento plaquetario según el estado al diagnóstico

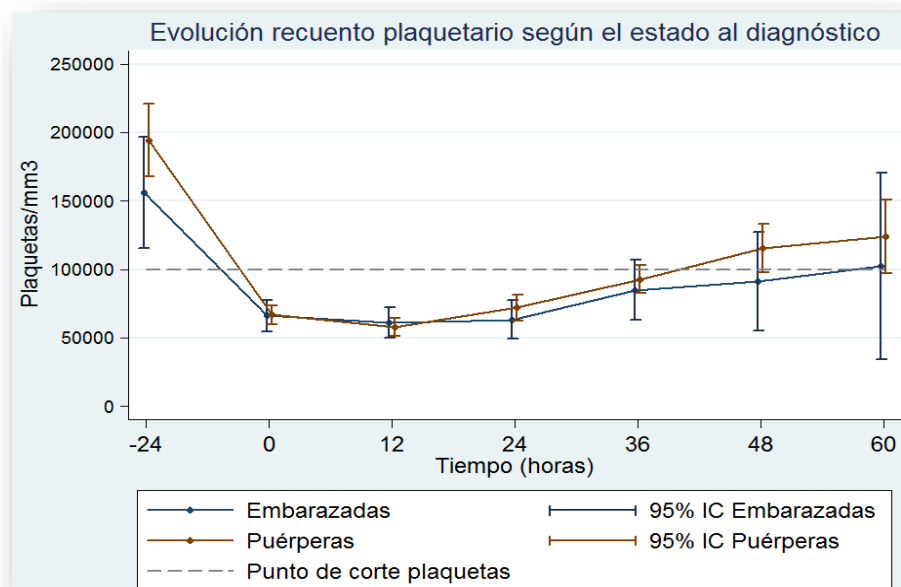


Figura 8 Evolución de los niveles de plaquetas según la severidad del síndrome HELLP

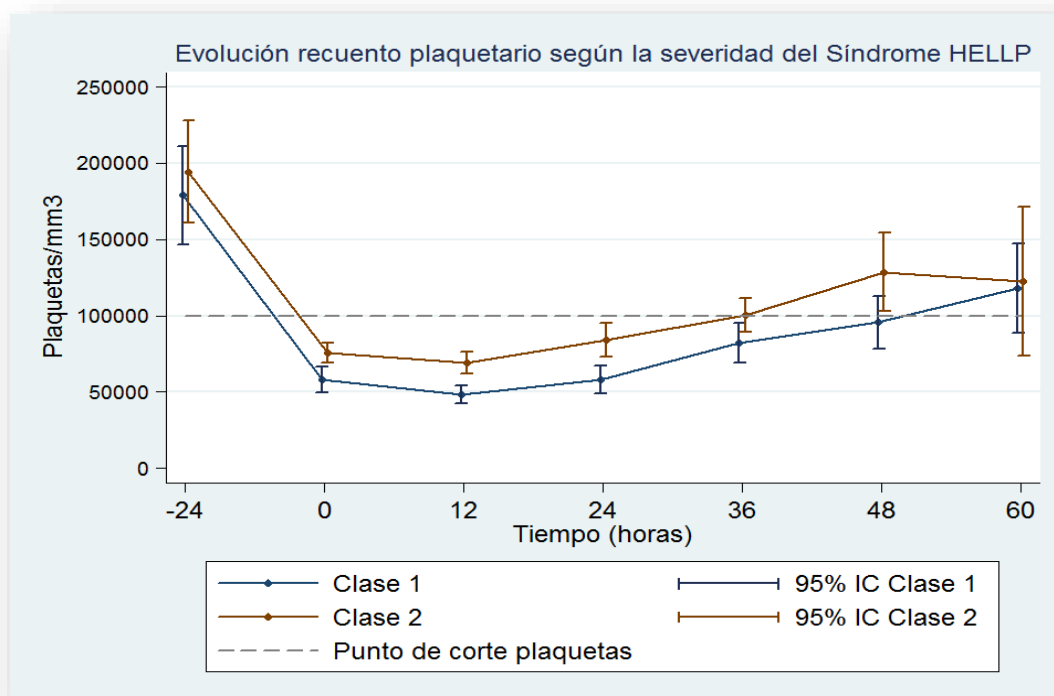


Figura 9 Evolución de la transaminasa oxaloacética según el estado al momento del diagnóstico de síndrome HELLP

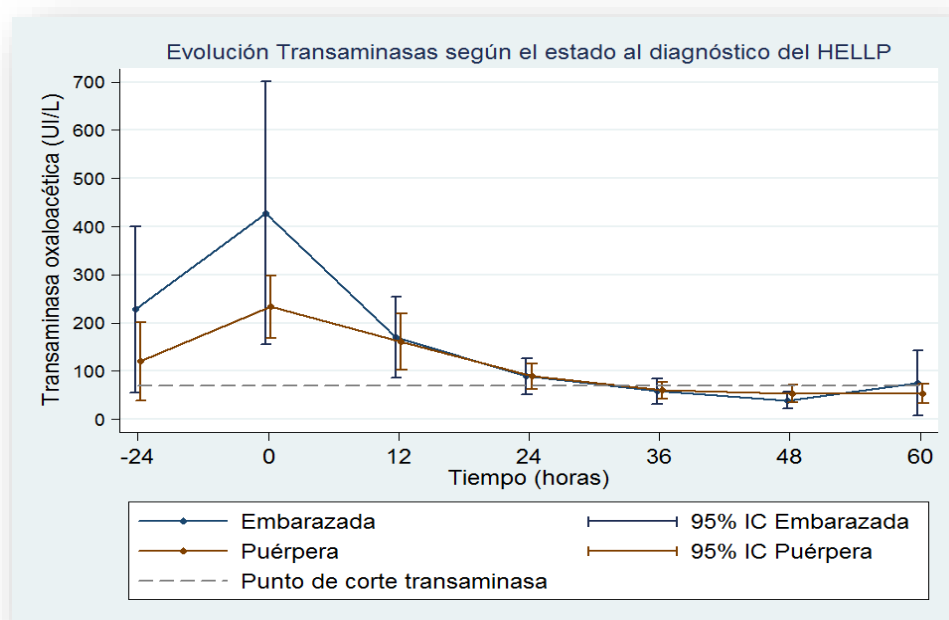


Figura 10 Evolución de la transaminasa oxaloacética según la severidad del síndrome HELLP

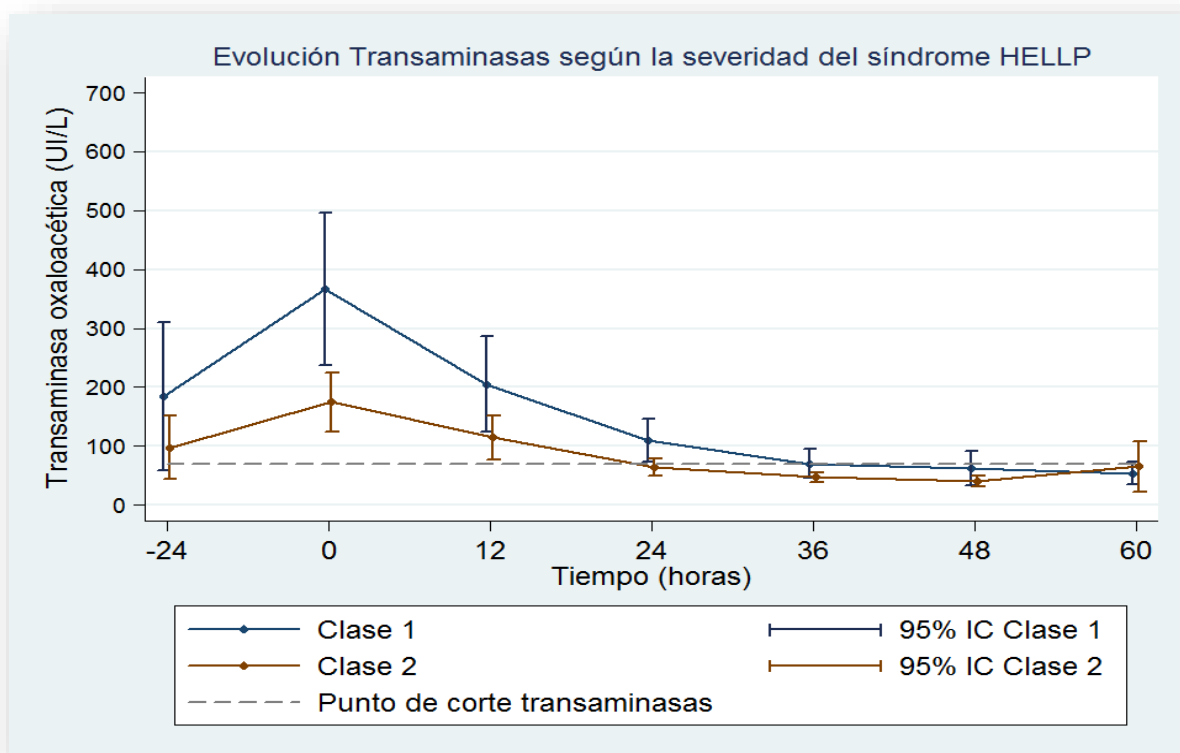


Figura 11 Evolución de la deshidrogenasa láctica según el estado al diagnóstico de síndrome HELLP

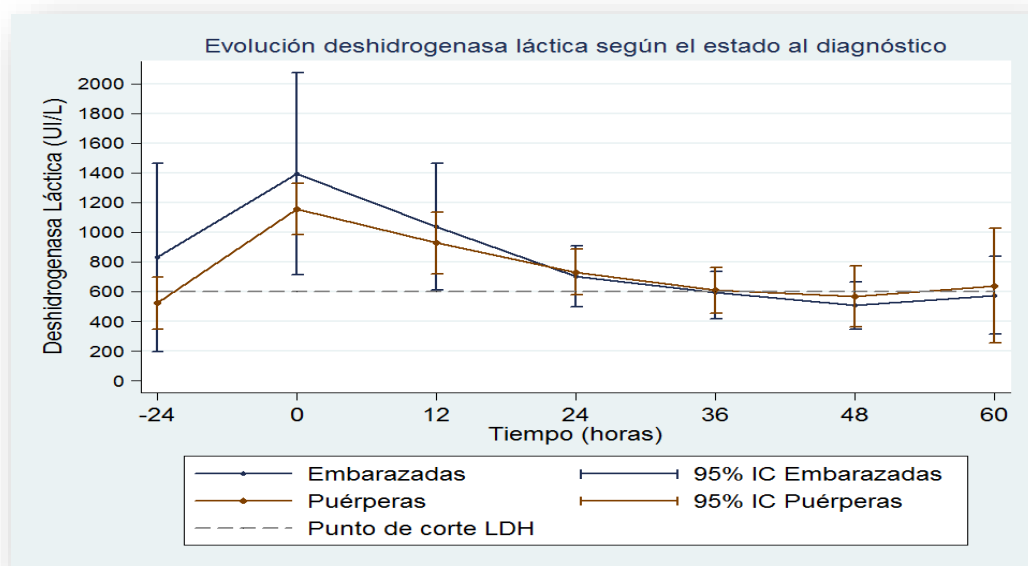
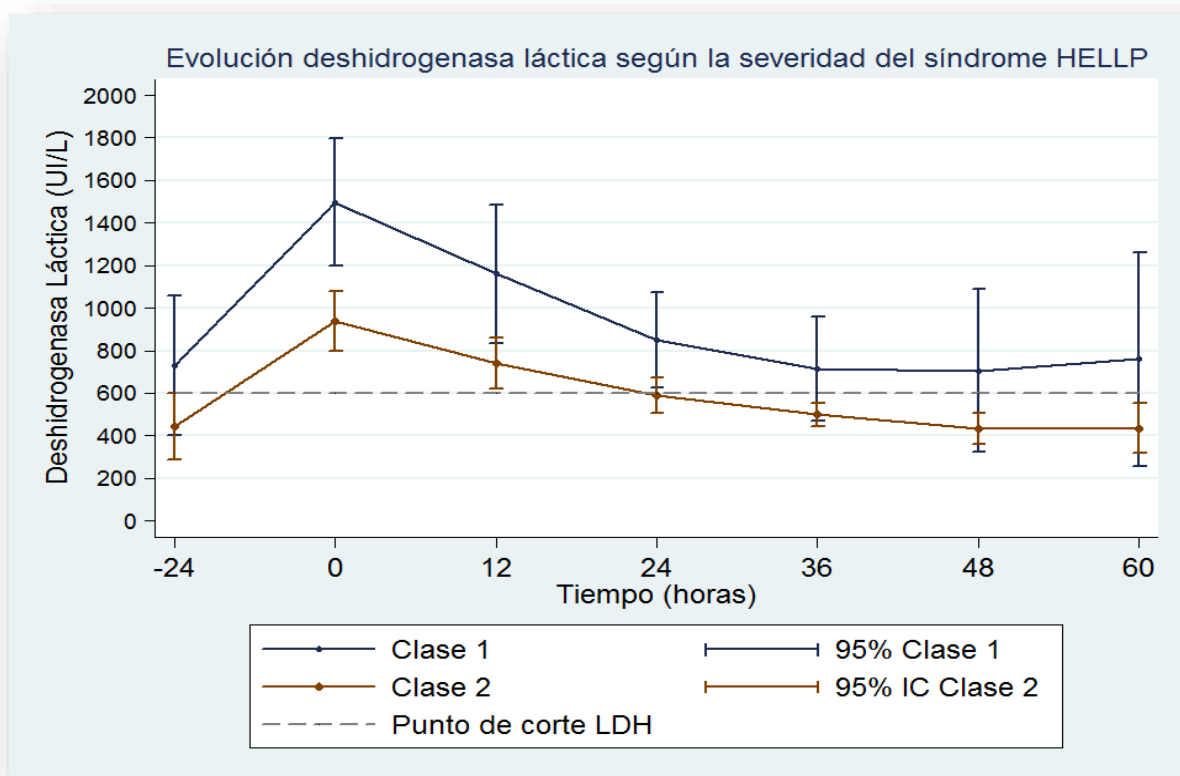


Figura 12 Evolución de la deshidrogenasa láctica según la severidad del síndrome HELLP



11.2.3 Durante el seguimiento

11.2.3.1 Gestantes

En las tablas 7 a 10 se describen las evoluciones de las plaquetas, transaminasas y deshidrogenasa láctica en el tiempo las gestantes y según la severidad del síndrome HELLP. El valor de p de cada uno de los tiempos compara el cambio en recuento plaquetario, transaminasas y deshidrogenasa láctica con el tiempo inmediatamente anterior.

Hubo 6 gestantes con síndrome HELLP clase 1. El promedio de plaquetas en las 24 horas antes del diagnóstico fue de $165216/\text{mm}^3$ (D.E. $13871,9/\text{mm}^3$ 95% IC $138028,2 - 192405,1/\text{mm}^3$ $p=0,00$) presentando una reducción en promedio de $100383,3$ plaquetas/ mm^3 al momento del diagnóstico (D.E. $19617,82/\text{mm}^3$ 95% IC $-138833,6 - 61933,11/\text{mm}^3$ $p=0,00$) y un descenso no significativo en las siguientes 48 horas posterior al diagnóstico (Tabla 7).

En las gestantes con síndrome HELLP clase 2 (3 pacientes), el promedio de plaquetas fue 137666,7 plaquetas/mm³ antes del diagnóstico (D.E. 13518,31/mm³, 95% IC 111171,3 – 164162,1/mm³ p=0,00) presentando un descenso de 69383,33 plaquetas/mm³ al momento del diagnóstico (D.E. 19117,78/mm³ 95% IC -106853,5 - -31913,18/mm³ p=0,00). En la tabla 7 se describe la evolución del recuento plaquetario antes del diagnóstico, al diagnóstico y durante el seguimiento de las pacientes gestantes con síndrome HELLP total y según la severidad de la enfermedad. No hubo diferencias en la velocidad de descenso o elevación del recuento plaquetario según la severidad del síndrome HELLP (diferencia clase 1 respecto a clase 2 -610/mm³ 95% IC -16450,73 – 15230,73/mm³ p=0,940)

Tabla 7. Evolución de plaquetas en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Embarazadas				
Tiempo	Cambio plaquetario (plaquetas/mm ³)	95% IC		p
24 horas antes	156033,30	136112,70	175593,90	
Al diagnóstico	-90050,00	-118222,00	-61878,03	0,00
12 horas	-4842,22	-33014,20	23329,75	0,74
24 horas	211,33	-26058,64	30285,31	0,88
36 horas	21623,33	-6548,64	49795,31	0,13
48 horas	6153,89	-25343,33	37651,11	0,70
60 horas	11468,33	-27107,73	50044,40	0,56
72 horas	-3500	-49143,00	42143,81	0,88
Síndrome HELLP Clase 1 - Embarazadas				
24 horas antes	165216,70	138028,20	192405,10	
Al diagnóstico	-100383,30	-138833,60	-61933,11	0,00
12 horas	-7233,33	-45683,56	31216,89	0,71
24 horas	-283,33	-38733,56	38166,89	0,99
36 horas	26016,67	-12433,56	64466,89	0,19
48 horas	-936,66	-48028,39	46155,05	0,97
60 horas	603,33	-60191,81	61398,48	0,98
72 horas	28000,00	-38597,75	94597,00	0,41
Síndrome HELLP Clase 2 - Embarazadas				
24 horas antes	137666,70	111171,30	164162,10	
Al diagnóstico	-69383,33	-106853,50	-31913,18	0,00
12 horas	-60,00	-37530,15	37410,50	1,00
24 horas	6906,67	-30563,49	44376,82	0,72
36 horas	12836,67	-24633,49	50306,82	0,50
48 horas	117000,00	-25770,00	49170,15	0,54
60 horas	22333,33	-19559,57	64226,24	0,30
72 horas	-47000,00	-103205,20	9205,23	0,10

Antes del diagnóstico, el promedio de transaminasa oxaloacética en pacientes con HELLP clase 1 y 2 fue 279,166UI/L (D.E. 98,69UI/L 95% IC 85,71-472,6 p=0,005) y 125 UI/L (D.E. 18,04 95% IC 89,62 – 160,37 UI/L p=0,000) respectivamente, con una elevación al momento del diagnóstico para posteriormente descender (Tabla 8). Para la transaminasa glutámico pirúvica, el promedio antes del diagnóstico fue 145,83 UI/L (D.E. 48,8 UI/L, 95% IC 50,01-241,65 p=0,003) y 100,66 UI/L (D.E. 18,099, 95% IC 65,19 – 136,14 p=0,000) respectivamente, presentando una elevación al momento del diagnóstico para posteriormente presentar un descenso no significativo en las siguientes 60 horas (Tabla 9). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la evolución de las transaminasa oxaloacética en el tiempo (diferencia en clase 1 99,02 UI/L 95% IC -175,69 UI/L – 373,73 p=0,480) así como tampoco para transaminasa glutámico pirúvica (diferencia en clase 1 26,96 UI/L 95% IC -124,16 – 178,09UI/L p=0,727) según la severidad del síndrome HELLP. También hay que tener en cuenta que solo hubo normalización de TGO y TGP en 57,89% y 20% respectivamente.

Tabla 8 Evolución de transaminasa oxaloacética en gestantes síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Embarazadas - Todas las pacientes				
Tiempo	Cambio a TGO (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	227,77	91,91	363,64	
Al diagnóstico	200,22	70,98	329,46	0,00
12 horas	-257,66	-386,90	-128,42	0,00
24 horas	-74,53	-208,35	59,29	0,28
36 horas	-30,88	-167,95	106,20	0,66
48 horas	24,74	-134,55	184,05	0,76
60 horas	1,95	-186,96	190,77	0,98
72 horas	6,84	-204,44	218,24	0,95
Síndrome HELLP Clase 1 - Embarazadas				
24 horas antes	279,16	85,71	472,61	
Al diagnóstico	285,50	113,94	457,05	0,00
12 horas	-366,33	-537,89	-194,77	0,00
24 horas	-91,70	-273,10	89,69	0,32
36 horas	-42,20	-230,13	145,73	0,66
48 horas	25,20	-232,16	282,56	0,85
60 horas	-28,46	-338,65	281,72	0,86
72 horas	-13,50	-310,64	283,64	0,93
Síndrome HELLP Clase 2 - Embarazadas				
24 horas antes	125,00	89,62	160,37	
Al diagnóstico	29,66	-20,35	79,68	0,25
12 horas	-40,33	-90,35	9,69	0,11
24 horas	-41,00	-91,02	9,02	0,11
36 horas	-12,00	-62,02	38,02	0,64
48 horas	-14,00	-64,02	36,02	0,58
60 horas	33,66	-22,25	89,59	0,24
72 horas	109,00	33,96	184,03	0,00

Tabla 9. Evolución de transaminasa glutámico pirúvica en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Embarazadas				
Tiempo	Cambio a TGP (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	130,77	64,18	197,37	
Al diagnóstico	53,00	-61,08	25,30	0,02
12 horas	-70,89	-114,08	-27,69	0,00
24 horas	-25,36	-70,11	19,38	0,27
36 horas	-12,87	-58,69	32,94	0,58
48 horas	1,54	-51,80	54,89	0,96
60 horas	16,71	-46,60	80,02	0,61
72 horas	8,92	-61,79	79,63	0,81
Síndrome HELLP Clase 1 - Embarazadas				
24 horas antes	145,83	50,01	241,65	
Al diagnóstico	69,66	9,24	130,08	0,02
12 horas	-95,00	-155,42	-34,57	0,00
24 horas	-26,43	-90,36	37,50	0,42
36 horas	-13,80	-79,98	52,38	0,68
48 horas	10,46	-80,40	101,33	0,82
60 horas	-5,05	-114,66	104,54	0,93
72 horas	-4,00	-108,65	100,65	0,94
Síndrome HELLP Clase 2 - Embarazadas				
24 horas antes	100,67	65,19	136,14	
Al diagnóstico	19,66	-30,50	69,83	0,44
12 horas	-22,66	-72,83	27,50	0,38
24 horas	-20,66	-70,83	29,50	0,42
36 horas	-11,33	-61,50	38,80	0,66
48 horas	-11,33	-61,50	38,83	0,66
60 horas	18,16	-37,92	74,25	0,53
72 horas	54,50	-20,75	129,75	0,16

La deshidrogenasa láctica, presentó un valor promedio de 1029 UI/L (D.E. 249,13 UI/L 95% IC 540,7011-1517,299UI/L $p=0,000$) en las 24 horas antes del diagnóstico y una elevación significativa de 822,34 UI/L (D.S.237,24 95% IC 357,34 – 1287,344 $p= 0,001$) al momento del diagnóstico para posteriormente descender en gestantes con síndrome HELLP clase 1 (Tabla 10). En gestantes con síndrome HELLP clase 2, presentó un valor promedio de 430 UI/L (desviación estándar 55,66 95% IC 320,90 – 539,09 $p=0,000$) en las 24 horas antes del diagnóstico y una elevación significativa de 253 UI/L (D.E.78,7 95% IC 98,71 – 407,28 UI/L $p= 0,001$) al momento del diagnóstico para posteriormente descender (Tabla 11). No

hubo diferencias significativas entre los valores de LDH según la severidad de síndrome HELLP (diferencia 410,67 UI/L 95% IC -170,68 – 992,03). Hubo 11,63% de pacientes que alcanzaron normalización de LDH al momento de alcanzar plaquetas mayores a 100000 células/mm³

Tabla 10. Evolución de deshidrogenasa láctica en gestantes con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Embarazadas				
Tiempo	Cambio a LDH (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	829,33	472,26	1186,40	
Al diagnóstico	576,33	224,97	927,69	0,00
12 horas	-356,75	-715,65	2,15	0,05
24 horas	-335,37	-694,27	23,52	0,07
36 horas	-105,25	-464,15	253,65	0,57
48 horas	-43,51	-460,67	373,64	0,84
60 horas	-31,30	-529,91	467,29	0,90
72 horas	-69,98	-623,87	483,91	0,80
Síndrome HELLP Clase 1 - Embarazadas				
24 horas antes	1029,00	540,70	1517,30	
Al diagnóstico	822,35	357,34	1287,34	0,00
12 horas	-518,40	-997,27	-39,52	0,03
24 horas	-483,00	-961,87	-4,12	0,05
36 horas	-166,20	-645,07	312,67	0,50
48 horas	-203,24	-859,44	452,95	0,54
60 horas	-123,46	-928,88	681,95	0,76
72 horas	-49,50	-806,67	707,67	0,90
Síndrome HELLP Clase 2 - Embarazadas				
24 horas antes	430,00	320,90	539,09	
Al diagnóstico	253,00	98,71	407,28	0,00
12 horas	-87,33	-241,62	66,95	0,27
24 horas	-89,33	-243,62	64,95	0,26
36 horas	-3,66	-157,95	150,62	0,96
48 horas	-61,33	-215,62	92,95	0,44
60 horas	36,66	-135,83	209,16	0,68
72 horas	149,00	-82,43	380,43	0,21

11.2.3.2 Puérperas

Se presentaron 34 pacientes con síndrome HELLP en el puerperio. De estas 47,06% (16 pacientes) fueron clase 1 y 52,94% clase 2 (18 pacientes). El promedio de plaquetas en las 24 horas antes del diagnóstico fue 183937,5 células/mm³ (D.S.10687,78/mm³ 95% IC

162989,8 – 204885,2/mm³ p =0,000) para clase 1 y 203572,2 células/mm³ (D.S.9726,75/mm³ 95% IC 184508,1 – 222636,3/mm³ p=0,00) para clase 2, presentando una reducción significativa al momento del diagnóstico (128506,2 plaquetas/mm³ (D.S.14353,08/mm³ 95% IC -156637,8 - -100374,7/mm³ p=0,000 para clase 1 y 126639,4 plaquetas/mm³ D.S 11667,27 95% IC -149506,9 - -103772/mm³ p=0,00 para clase 2) (Tabla 11) para continuar descendiendo de forma no significativa en las siguientes 12 horas del diagnóstico. La evolución de las plaquetas en las puérperas fue estadísticamente diferente según la severidad del síndrome HELLP presentando una reducción de 22566,07 plaquetas/mm³ mayor comparado con clase 2 (95% IC -38324,69 -6807,45/mm³ p=0,005).

Tabla 11. Evolución de plaquetas en puérperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Puérperas - Todas las pacientes				
Tiempo	Cambio plaquetario (plaquetas/mm ³)	95% IC		P
24 horas antes	194332,40	180208,40	208456,30	
Al diagnóstico	-127517,90	-145486,60	-109549,30	0,00
12 horas	-9127,35	-27096,00	8841,29	0,32
24 horas	15096,18	-3182,71	33375,09	0,11
36 horas	19931,46	1652,56	38210,36	0,03
48 horas	23558,17	4554,17	42562,18	0,02
60 horas	16655,69	-6923,88	40235,26	0,17
72 horas	19122,96	-13432,53	51678,44	0,25
Síndrome HELLP Clase 1 - Puérperas				
24 horas antes	183937,50	162989,80	204885,20	
Al diagnóstico	-128506,20	-156637,80	-100374,70	0,00
12 horas	-10818,75	-38950,26	17312,76	0,45
24 horas	13725,00	-14406,51	41856,51	0,34
36 horas	23106,25	-5025,26	51237,76	0,11
48 horas	17001,52	-11627,51	45630,56	0,24
60 horas	28595,62	-3149,19	60340,43	0,08
72 horas	23816,37	-16931,31	64564,04	0,25
Síndrome HELLP Clase 2 - Puérperas				
24 horas antes	203572,20	184508,10	222636,30	
Al diagnóstico	-126639,40	-149506,90	-103772,00	0,00
12 horas	-7623,89	-30491,31	15243,53	0,51
24 horas	17463,14	-6206,22	41132,50	0,15
36 horas	15961,31	-7708,05	39630,67	0,19
48 horas	32601,00	7370,05	57831,96	0,01
60 horas	-59,77	-37351,53	37231,98	1,00
72 horas	-583,61	-59299,57	58132,35	0,98

Antes del diagnóstico, el promedio de TGO en puérperas con síndrome HELLP fue 146,13 UI/L (D.S. 40,78 UI/L 95% IC 66,19 – 226,07 UI/L $p=0,00$) en clase 1 y 92,65 UI/L (D.S. 19,99 UI/L 95% IC 53,46 – 131,84 UI/L $p=0,00$) en clase 2, presentando una elevación al momento del diagnóstico respectivamente para posteriormente descender (Tabla 12). Hubo diferencias significativas en la velocidad de ascenso de la transaminasa oxaloacética según la severidad del síndrome HELLP en puérperas, siendo este aumento de 55,12 UI/L mayor (95% IC 19,34 – 90,89 $p=0,003$) en pacientes con clase 1.

Tabla 12. Evolución de transaminasa oxaloacética en puérperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Puérperas				
Tiempo	Cambio a TGO (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	120,12	73,98	166,25	
Al diagnóstico	114,23	-21,63	103,39	0,00
12 horas	-73,35	-135,30	-11,41	0,02
24 horas	-71,94	-133,89	-10,01	0,02
36 horas	-28,80	-91,22	33,59	0,37
48 horas	-7,33	-74,54	59,87	0,83
60 horas	-4,22	-89,14	80,68	0,92
72 horas	-3,35	-118,10	111,39	0,95
Síndrome HELLP Clase 1 - Puérperas				
24 horas antes	146,13	66,19	226,07	
Al diagnóstico	141,60	28,54	254,65	0,01
12 horas	-79,98	-191,25	31,28	0,16
24 horas	-95,00	-204,46	14,46	0,09
36 horas	-38,50	-147,96	70,96	0,49
48 horas	-6,50	-124,73	111,73	0,91
60 horas	-18,13	-159,44	123,19	0,80
72 horas	3,38	-173,12	179,87	0,97
Síndrome HELLP Clase 2 - Puérperas				
24 horas antes	92,65	53,46	131,84	
Al diagnóstico	87,52	34,62	140,41	0,00
12 horas	-65,92	-117,08	-14,75	0,01
24 horas	-51,66	-103,80	0,49	0,05
36 horas	-16,81	-69,71	36,08	0,53
48 horas	-8,20	-64,87	48,46	0,78
60 horas	18,78	-58,59	96,16	0,63
72 horas	16,79	-103,32	136,91	0,78

La transaminasa glutámico pirúvica tuvo un valor promedio en las 24 horas previas al diagnóstico de síndrome HELLP de 87,57 UI/L (D.S.21,69 UI/L, 95% IC 45,06 – 130,08 UI/L $p=0,000$) para clase 1 y de 47,83 UI/L (D.S.24,50 95% IC -0,19 – 95,86 UI/L $p = 0,051$) para clase 2. Presentó elevación al momento del diagnóstico en ambas clases de HELLP y posteriormente un descenso no significativo en las siguientes 60 horas (Tabla 13). No hubo diferencias en el comportamiento de la TGP según la severidad del síndrome HELLP (diferencia 25,51 95% IC -12,51 – 63,53 $p=0,188$).

Tabla 13. Evolución de transaminasa glutámico pirúvica en puérperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Puérperas - Todas las pacientes				
Tiempo	Cambio a TGP (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	66,64	31,31	101,98	
Al diagnóstico	50,96	6,709	95,21	0,02
12 horas	-13,72	-56,56	29,108	0,53
24 horas	-20,32	-63,17	22,52	0,35
36 horas	-12,84	-56,31	30,63	0,56
48 horas	-8,86	-55,51	37,78	0,71
60 horas	1,006	-59,29	61,3	0,97
72 horas	139,2	56,719	221,68	0,00
Síndrome HELLP Clase 1 - Puérperas				
24 horas antes	87,57	45,06	130,09	
Al diagnóstico	58,98	17,45	100,52	0,01
12 horas	-14,81	-55,56	25,94	0,48
24 horas	-28,06	-68,08	11,96	0,17
36 horas	-16,00	-56,02	24,02	0,43
48 horas	-8,68	-52,45	35,07	0,70
60 horas	-9,47	-61,92	42,97	0,72
72 horas	-16,30	-81,79	49,18	0,63
Síndrome HELLP Clase 2 - Puérperas				
24 horas antes	47,83	0,19	95,86	
Al diagnóstico	44,15	-19,33	107,63	0,17
12 horas	-12,87	-73,44	47,68	0,68
24 horas	-14,90	-76,49	46,68	0,64
36 horas	-10,24	-73,61	53,12	0,75
48 horas	-4,80	-71,80	62,19	0,89
60 horas	17,66	-77,64	112,96	0,72
72 horas	525,86	374,50	677,21	0,00

La deshidrogenasa láctica en puérperas se encontró elevada en las 24 horas antes del diagnóstico en ambas clases de síndrome HELLP siendo para clase 1 el promedio de 601,42 UI/L (95% IC 260,91 – 941,94 p=0,001) y clase 2 452,42 UI/L (95% IC 330,52 – 574,36 UI/L p=0,00) . Presentó una elevación de 779 UI/L y 526 UI/L al momento del diagnóstico en clase 1 y 2 respectivamente para posteriormente descender (Tabla 14). Se observó mayor valor de deshidrogenasa láctica en pacientes con síndrome HELLP clase 1 comparado con clase 2 (diferencia 292,45 UI/L 95% IC 158,68 – 426,22 UI/L p=0,00).

Tabla 14. Evolución de deshidrogenasa láctica (LDH) en puérperas con síndrome HELLP clase 1 y 2.

Síndrome HELLP - Puérperas				
Tiempo	Cambio a LDH (UI/L)	95% IC		P
24 horas antes	522,13	338,58	705,67	
Al diagnóstico	632,66	379,32	885,99	0,00
12 horas	-226,98	-473,99	20,04	0,07
24 horas	-195,89	-442,91	51,12	0,12
36 horas	-122,77	-366,12	120,59	0,32
48 horas	-41,83	-299,27	215,59	0,75
60 horas	71,85	-263,81	407,52	0,68
72 horas	141,87	-321,39	605,13	0,55
Síndrome HELLP Clase 1 - Puérperas				
24 horas antes	601,42	260,91	941,94	
Al diagnóstico	779,07	297,51	1260,63	0,00
12 horas	-266,76	-740,23	206,70	0,27
24 horas	-254,17	-712,07	203,73	0,28
36 horas	-124,93	-575,39	325,52	0,59
48 horas	-11,62	-498,17	474,92	0,96
60 horas	57,00	-524,54	638,54	0,85
72 horas	142,20	-584,14	868,54	0,70
Síndrome HELLP Clase 2 - Puérperas				
24 horas antes	452,42	330,52	574,36	
Al diagnóstico	526,72	391,94	661,50	0,00
12 horas	-220,03	-349,82	-90,24	0,00
24 horas	-168,21	-301,89	-34,53	0,01
36 horas	-93,30	-225,50	38,88	0,17
48 horas	-78,48	-216,22	59,25	0,26
60 horas	-0,16	-206,19	205,87	1,00
72 horas	-79,02	-407,66	249,62	0,64

11.3 Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta alcanzar pico transaminasas, deshidrogenasa láctica y nadir plaquetario.

Se realizó un análisis exploratorio de las características de deterioro de parámetros de laboratorio. Hubo diferencias significativas en los valores máximos de TGO, TGP y LDH según la severidad del síndrome HELLP, siendo los valores de transaminasas y LDH mayores en síndrome HELLP clase 1 comparado con clase 2 (Tabla 16).

Tabla 15 Tiempo en horas desde el diagnóstico de síndrome HELLP hasta alcanzar el valor mínimo de plaquetas y pico de transaminasas y deshidrogenasa láctica

Tiempo (horas) desde el diagnóstico	Todas las pacientes		Clase 1 (n=22)		Clase 2 (n=21)		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Nadir plaquetario	24	(12-24)	24	(12-24)	24	(12-24)	0,99
Pico TGO	12	(12-12)	12	(12-12)	12	(12-12)	0,64
Pico TGP	12	(12-12)	12	(12-24)	12	(12-12)	0,47
Pico LDH	12	(12-12)	12	(12-12)	12	(12-12)	0,55

RIQ: Rango intercuartílico, TGO: Transaminasa oxaloacética, TGP: Transaminasa glutámico pirúvica, LDH: Deshidrogenasa láctica

Tabla 16. Distribución de parámetros de laboratorio, nadir plaquetario, pico de LDH y transaminasas según la severidad del síndrome HELLP

Variable	Todas las pacientes (n=43)		Clase 1 (n=22)		Clase 2 (n=21)		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Nadir plaquetario (células/mm3)	49000	43000-66000	43500	37000-46100	66000	53100-75000	0,00
Pico TGO (UI/L)	235	143-390	365	198-538	176	110-254	0,00
Pico TGP (UI/L)	136	73-199	158	133-210	93	66-174	0,02
Pico LDH (UI/L)	1027	793-1602	1285	1019-2407	829	726-1131	0,00

El valor de p es la comparación de las medianas de recuento plaquetario, transaminasas y LDH según la severidad del síndrome HELLP (clase 1 y 2)

Se alcanzó el nadir plaquetario en las primeras 24 horas (mediana 24 horas RIQ 12-24 P=0,98) en ambas clases de síndrome HELLP, sin diferencias entre embarazadas y púrpuras (p=0,52). El pico de transaminasas y LDH se alcanzó en las primeras 12 horas en ambos, sin diferencias según la severidad del síndrome HELLP (Tabla 15). Se observaron 8 casos de valores máximos de parámetros de transaminasas y LDH en las 24 horas antes del diagnóstico de los cuales 5 (62,5%) fueron síndrome HELLP clase 1 y 3 (37,5%) clase 2.

11.4 Tiempo de recuperación de parámetros de laboratorio.

11.4.1 Recuperación de recuento plaquetario

El promedio de tiempo desde el nadir plaquetario hasta alcanzar plaquetas mayores a 100000 células/mm³ fue 57,27 horas (D.E 18,11 horas) en síndrome HELLP clase 1 y 48 horas (D.E. 15,64 horas) en clase 2 (p=0,06). Solo 50% de las pacientes alcanzaron recuperación de transaminasa oxaloacética, 20% de glutámico pirúvica y 11% de deshidrogenasa láctica. En la tabla 17 se describe el tiempo a recuperación de plaquetas y las horas alcanzadas de seguimiento de LDH, TGO y TGP (Tabla 17).

Tabla 17. Distribución de tiempo en horas de seguimiento de parámetros de laboratorio una vez alcanzado el valor nadir/pico de plaquetas, LDH, TGO, TGP

Tiempo a recuperación de parámetros	Todas las pacientes		Clase 1		Clase 2		p
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
Nadir plaquetario (células/mm ³)*	52,74	17,39	57,27	18,11	48	15,64	0,06
Pico LDH (UI/L)	60	(48-72)	60	(48-96)	60	(48-72)	0,68
Pico TGO (UI/L)	48	(36-60)	48	(48-72)	48	(36-60)	0,17
Pico TGP (UI/L)	60	(48-72)	60	(48-72)	60	(24-60)	0,08

*nadir plaquetario se presenta como promedio y desviación estándar.

Se realizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox donde se estableció el tiempo en horas a recuperación de plaquetas mayor a 100000 células/mm³, se ingresó al modelo el diagnóstico de ingreso, la presencia de complicaciones, muerte fetal y severidad del síndrome HELLP. En la tabla 18 se grafica el aporte al modelo de cada una de las variables incluidas y excluidas mediante la prueba de razón de verosimilitud y en la tabla 19 se muestra el modelo final con las variables incluidas. La tabla 20 y 21 incluyen el diagnóstico del modelo de regresión de Cox para recuperación de plaquetas. La edad fue una variable no significativa por lo cual se excluyó del modelo final. No hubo predictores de recuperación rápida o lenta en el modelo multivariado. El tiempo mínimo de recuperación fue 24 horas y el máximo fue de 132 horas.

Tabla 18. LRtest de las variables del modelo de riesgos proporcionales cox multivariado.

Variables	Lrtest
Tiempo gestacional	0,55
Transfusiones	0,31
Nuliparidad	0,24
Embarazada al HELLP	0,14
Uso esteroides	0,15
Muerte Fetal	0,09
Complicación	0,01

Tabla 19. Modelo de riesgos proporcionales Cox multivariado de tiempo a recuperación de recuento plaquetario en pacientes con síndrome HELLP.

Variable	HR	95% IC		p
Diagnóstico ingreso				
Preeclampsia no severa	1			
Preeclampsia severa	0,94	0,37	2,37	0,90
Presencia complicaciones	0,40	0,11	1,54	0,19
Muerte fetal	1,64	0,34	7,95	0,54
Severidad del síndrome HELLP				
Clase 2	1			
Clase 1	0,82	0,41	1,65	0,58

11.4.1.1 Diagnóstico del modelo de regresión de Cox

Se realizó una evaluación gráfica y estadística del modelo de regresión de Cox para recuperación de plaquetas. Se observó en la prueba gráfica que se cumplió el supuesto de proporcionalidad del riesgo dado que las curvas fueron paralelas y los residuales de Cox-Snell indicaron un buen ajuste del modelo (Figura 13 y 14). Tampoco se rechazó la hipótesis nula de proporcionalidad del riesgo mediante las pruebas stphtest, los residuales escalados de Schoenfeld del modelo final ni se observó variabilidad de las covariables en el tiempo (Tabla 20 y 21). La prueba de “Linktest” mostró un $-\text{2 log likelihood}$ de 0,428 por lo que se consideró que la predicción al cuadrado no tuvo poder explicatorio. Con lo anterior se decidió continuar con las variables ya incluidas en el modelo.

Figura 13. Evaluación Gráfica de proporcionalidad del riesgo (HR) según la severidad del síndrome HELLP para recuperación de plaquetas.

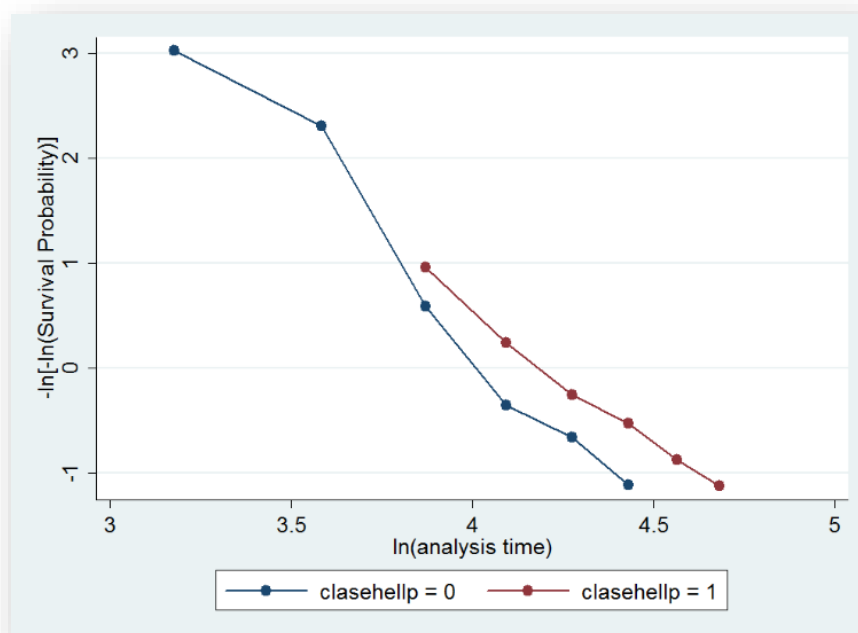


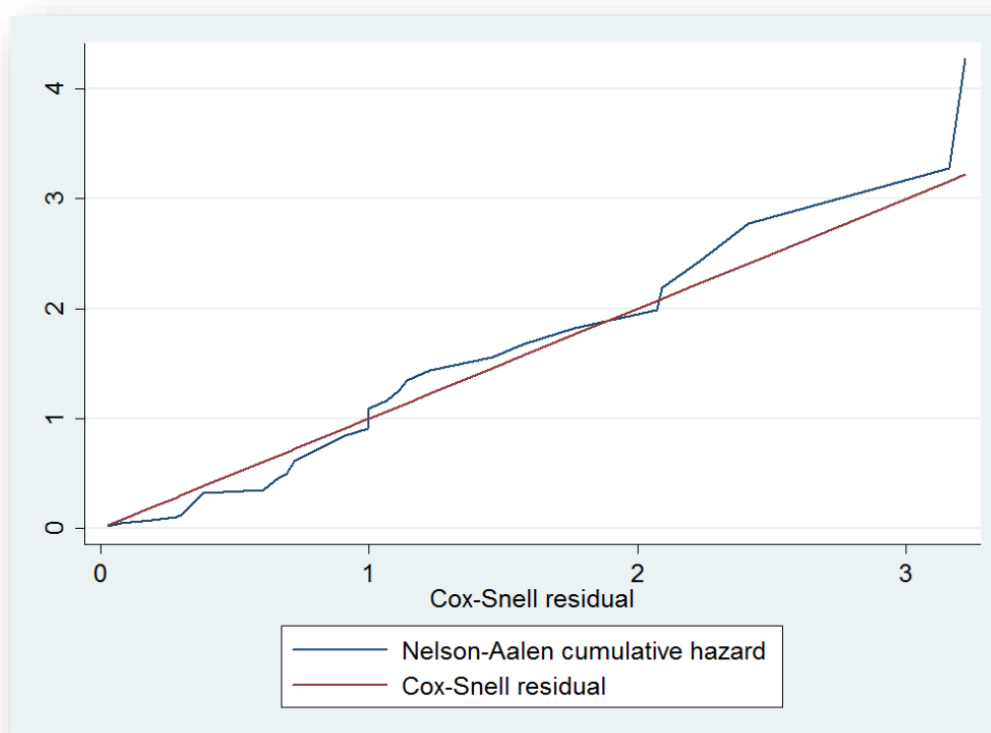
Tabla 20. Prueba supuesto de proporcionalidad del peligro mediante residuos escalados de schoenfeld.

Variable	rho	chi2	df	p
Clase Hellp	0,07	0,27	1,00	0,61
Diagnóstico ingreso				
Preeclampsia leve	0,01	0,01	1,00	0,94
Preeclampsia severa	0,05	0,13	1,00	0,72
Eclampsia	0,09	0,30	1,00	0,59
Complicación	-0,05	0,21	1,00	0,65
Muerte Fetal	0,06	0,30	1,00	0,59
Uso esteroides				
Maduración pulmonar	-0,07	0,23	1,00	0,63
tratamiento hellp	-0,08	0,40	1,00	0,53
Ambos	-0,04	0,07	1,00	0,53
Global test		1,76	9,00	0,99

Tabla 21. Test de evaluación estadística de variabilidad de covariables en el tiempo (tvc)

Variable	HR	95% IC		p
Diagnóstico ingreso	1,01	0,99	1,04	0,23
Complicación	1,00	0,96	1,05	0,99
Muerte Fetal	1,04	0,97	1,11	0,31
Severidad del síndrome HELLP	1,00	0,96	1,04	0,88
Uso esteroides	1,00	0,98	1,01	0,75

Figura 14. Gráfico de residuales de Cox-Snell para el modelo de regresión de cox tiempo a plaquetas mayores de 100000/mm³



11.4.2 Normalización de transaminasa oxaloacética

Se realizó un modelo de regresión de Cox para el tiempo de recuperación de transaminasa oxaloacética desde el pico de TGO en horas, se realizó una prueba de verosimilitud (LRtest) para determinar las variables que aportaron de forma significativa al modelo siendo los principales predictores de normalización temprana de transaminasa oxaloacética la presencia de muerte fetal (HR 18,87 95% IC 2,73 – 130,2 p=0,00) y el uso de esteroides

(HR 3,43 95% IC 1,16 – 10,13 p=0,03). Fue un predictor de normalización tardía de transaminasas el diagnóstico de preeclampsia severa antes del desarrollo de síndrome HELLP y la edad gestacional menor a 28 semanas (HR 0,25 95% IC 0,07-0,93 p=0,04, HR 0,12 95% IC 0,19-0,78 0,03 respectivamente (Tabla 22).

Tabla 22. Modelo de riesgos proporcionales Cox para recuperación de transaminasa oxaloacética

Variable	HR	95% IC		p
Diagnóstico ingreso				
Preeclampsia no severa	1			
Preeclampsia severa	0,25	0,07	0,93	0,04
Tiempo gestación				
Mayor 34 semanas	1			
28-34 semanas	0,29	0,08	1,06	0,06
Menor 28 semanas	0,12	0,19	0,78	0,03
Muerte fetal	18,87	2,73	130,20	0,00
Indicación Esteroides				
No uso	1			
Todas las indicaciones	3,43	1,16	10,13	0,03
Severidad del síndrome HELLP				
Clase 2	1			
Clase 1	0,63	0,22	1,78	0,38

11.4.2.1 Diagnóstico del modelo de regresión de Cox

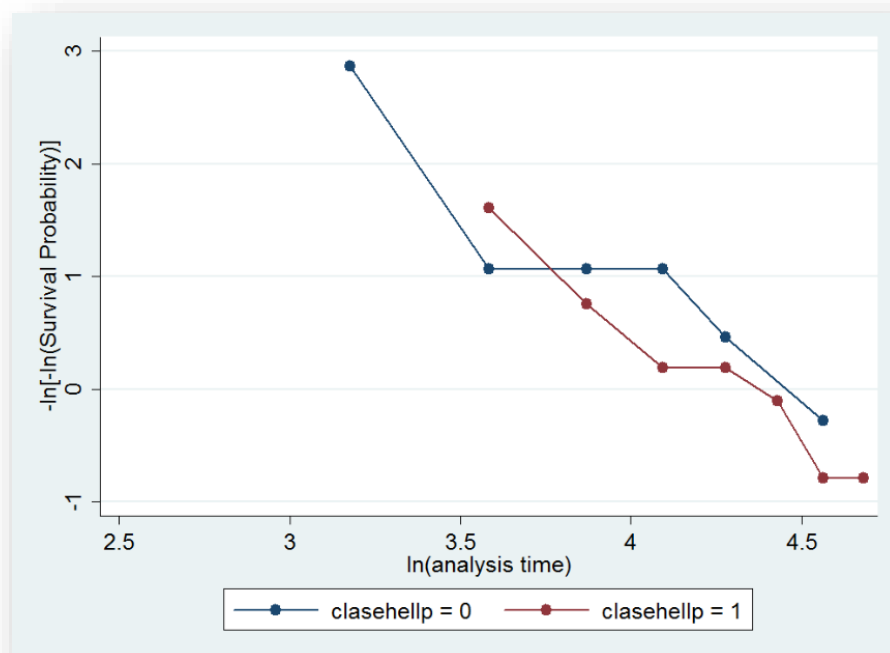
11.4.2.1.1 Evaluación gráfica

En el diagnóstico del modelo de regresión la prueba gráfica mostró que las curvas no fueron paralelas en el tiempo (Figura 15), sin embargo en la gráfica de residuales de Cox-Snell se observó ajuste adecuado del modelo (Figura 16).

11.4.2.1.2 Evaluación estadística

Las pruebas estadísticas no rechazaron la hipótesis nula de proporcionalidad del riesgo (stpttest = 0,99, linktest = $\hat{\sigma}$ 0,960), no se calcularon los residuales de martingala dado que las variables incluidas en el modelo fueron categóricas y no continuas. No se observó significancia estadística en los residuos escalados de Schoenfeld (Tabla 23) así como tampoco variabilidad de covariables en el tiempo (tvc) (Tabla 24).

Figura 15. Evaluación Gráfica de proporcionalidad del riesgo (HR) según la severidad del síndrome HELLP para normalización de transaminasa oxaloacética.



Clasehellp 0= clase 2, 1= clase 1

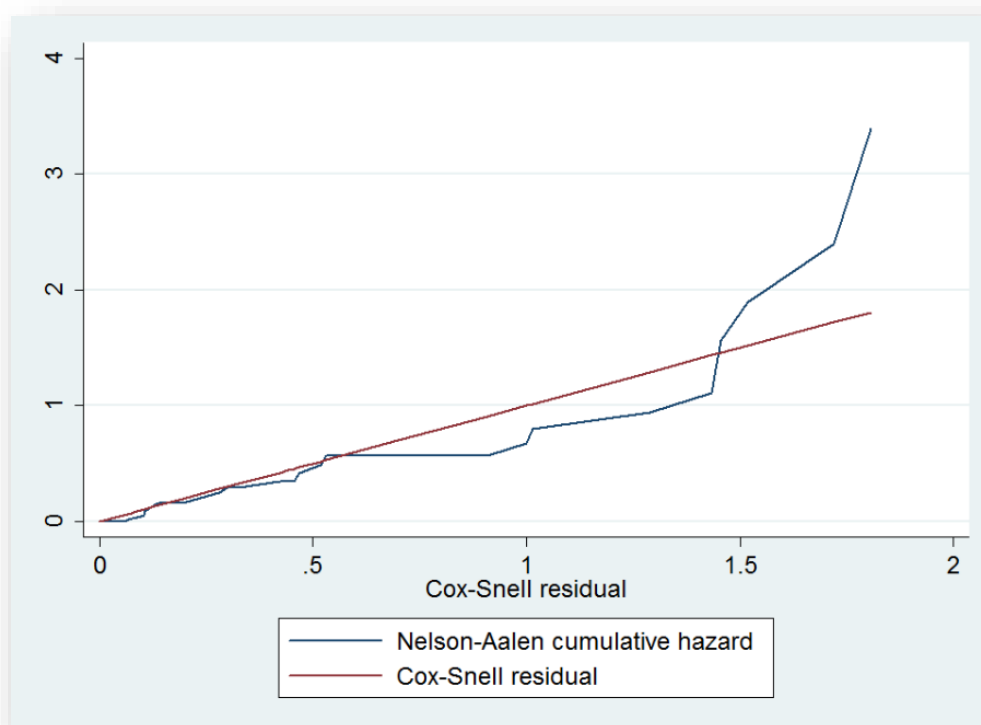
Tabla 23. Prueba supuesto de proporcionalidad del peligro mediante residuos escalados de Schoenfeld para normalización de transaminasa oxaloacética

Variable	Rho	chi2	df	p
Diagnóstico ingreso				
Preeclampsia leve	-0,12	0,32	1,00	0,57
Preeclampsia severa	-0,19	1,02	1,00	0,31
Eclampsia	-0,13	0,45	1,00	0,50
Muerte fetal	0,03	0,01	1,00	0,90
Tiempo gestación				
28-34 semanas	0,02	0,01	1,00	0,93
Menor 28 semanas	0,10	0,23	1,00	0,64
Clase 1 HELLP	0,08	0,16	1,00	0,69
Uso esteroides				
Maduración pulmonar	-0,01	0,00	1,00	0,95
Tratamiento HELLP	0,04	0,04	1,00	0,85
Maduración y tratamiento HELLP	0,02	0,01	1,00	0,92
Test global		2,57	10,00	0,99

Tabla 24. Test de evaluación estadística de variabilidad de covariables en el tiempo (tvc) para normalización de transaminasa oxaloacética

Variable	HR	95% IC		p
Clase HELLP	1,00	0,97	1,04	0,94
Diagnóstico ingreso	0,99	0,92	1,07	0,87
Muerte Fetal	1,11	0,97	1,26	0,12
Tiempo gestación	1,00	0,98	1,02	0,80
Severidad del síndrome HELLP	1,06	1,00	1,13	0,07
Uso esteroides	1,00	0,98	1,03	0,66

Figura 16. Residuales de Cox-Snell para normalización de transaminasa oxaloacética.



11.4.3 Normalización de transaminasa glutámico pirúvica y deshidrogenasa láctica

No se realizó modelo de riesgos proporcionales para transaminasa glutámico pirúvica y deshidrogenasa láctica debido al bajo número de eventos alcanzados (20% en TGP y 11% en LDH) lo cual limitó las estimaciones.

12. DISCUSIÓN

Clásicamente, el síndrome HELLP se ha descrito en embarazadas en 69% y puérperas en 31% (16). En nuestro estudio por el contrario, se presentó con mayor frecuencia en el puerperio (79,97%) que en el embarazo (20,93%). Similar a lo reportado por Fonseca et al en el 2005 en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo donde se evaluó el uso de esteroides para tratamiento del síndrome HELLP (38). En ese estudio se reportó 54,5% de pacientes puérperas con síndrome HELLP (38). Es posible que este comportamiento diferente tenga relación con los avances tecnológicos, la disponibilidad temprana de resultado de paraclínicos y el entrenamiento médico en estas enfermedades lo cual generó una detección temprana, una terminación del embarazo oportuna y la detección de la enfermedad en el postparto. Sin embargo también puede ser debido a las características compartidas con los trastornos hipertensivos del embarazo como son la edad joven, nuliparidad, raza negra tal como lo describe nuestro estudio teniendo en cuenta que las dos patologías pudieran ser el espectro de la misma enfermedad.

También pudo deberse a las poblaciones evaluadas, en nuestro caso se trata de una población latinoamericana, diferente a los estudios previamente publicados. Esto último también pudo tener relevancia en la mayor frecuencia de pacientes mestizas y afrodescendientes (54,76% y 38% respectivamente) observada en nuestro estudio comparado con la literatura donde reportan una mayor frecuencia de mujeres caucásicas (8). Asimismo, se observaron diferencias en la distribución de edad, siendo mujeres más jóvenes en nuestro estudio (edad materna mediana 22 años rango intercuartílico 20-32) comparado con la literatura donde reportan un promedio de edad de 25 a 29 años (6,8). La multiparidad también fue una variable de comportamiento diferente en nuestro estudio comparado con lo reportado en la literatura, siendo la mediana de paridad en nuestro estudio 0 partos (rango intercuartílico 0-1) comparado con $2,3 \pm 1,6$ partos en la literatura (6). Se observó mayor frecuencia de cesáreas en las pacientes con síndrome HELLP. Esto fue relevante en las pacientes gestantes al momento del diagnóstico. En las pacientes puérperas al momento del desarrollo de la enfermedad, fue más frecuente la vía de terminación por parto vaginal. Se tuvo en cuenta en el presente análisis las 22 pacientes excluidas por ingresar con síndrome HELLP instaurado en las cuales no se observó un comportamiento diferente al de las pacientes incluidas en el estudio.

12.1 Comportamiento de parámetros de laboratorio

El presente estudio no determinó factores de riesgo para desarrollar síndrome HELLP. Sin embargo, se evaluaron predictores de recuperación de recuento plaquetario sin encontrarse variables ingresadas al modelo que pudieran explicar la recuperación temprana o tardía de las plaquetas. Para la transaminasa oxaloacética, se observó que la presencia de muerte fetal y el uso de esteroides (por indicación de maduración pulmonar o tratamiento de síndrome HELLP) aumentaron la probabilidad de normalizar la TGO. Por el contrario, la edad gestacional menor de 28 semanas y el diagnóstico de preeclampsia severa antes del síndrome HELLP disminuyó la probabilidad de recuperar la TGO. Esto pudo estar en relación con la terminación temprana del embarazo en las pacientes con esta complicación y la modificación del curso de la enfermedad. No se observó beneficio del uso de esteroides en el tratamiento de síndrome HELLP respecto a recuperación de plaquetas, sin embargo si se observó mayor probabilidad de transaminasa oxaloacética. Queda el interrogante si la normalización temprana de la transaminasa oxaloacética se traduzca en beneficio clínico para la paciente teniendo en cuenta que el manejo de esta enfermedad se encuentra enfocado a la terminación del embarazo y el tratamiento de las complicaciones.

Respecto a la evolución de los niveles de plaquetas, se observó una caída rápida del recuento plaquetario en las 24 horas antes del diagnóstico de síndrome HELLP (119000 plaquetas/día) diferente a lo reportado por Martin et al, donde referían una reducción lenta en las 48 horas antes del diagnóstico y una reducción rápida hasta el nadir plaquetario (12). Este descenso continuó hasta las 12 horas después del diagnóstico tanto en embarazadas como puérperas, siendo esta reducción en menor magnitud que la previa al diagnóstico. Los niveles de plaquetas continuaron reduciendo hasta 12 horas después del parto, tiempo menor al reportado en la literatura donde refieren reducciones hasta 48 horas postparto(12). Se debe tener en cuenta que el parto/cesárea ocurrió al momento del diagnóstico o hasta 6 horas después, diferente a lo reportado en la literatura donde contemporizaban el parto hasta que se alcanzara la maduración pulmonar, esto pudo influir en el descenso más rápido del valor de las plaquetas hasta el momento del parto. Asimismo, el tiempo para alcanzar la recuperación de plaquetas por encima de $100000/\text{mm}^3$ fue de 52 horas (D.S 17,39 horas), menor al reportado en la literatura de 60-72 horas. Es probable que esto tenga relación con la terminación oportuna del embarazo al momento del diagnóstico(12).

Se observó también una reducción significativa de los niveles de plaquetas hasta el momento del diagnóstico que se mantuvo en las siguientes 12 horas y una elevación no

significativa en las siguientes 12, 24, 36, 48 horas posterior al nadir plaquetario. Se realizó una comparación de los promedios de plaquetas una vez se encontraron en recuperación cada 24 horas encontrando diferencias significativas, esto estaría a favor de realizar paraclínicos cada 24 horas luego del inicio de la recuperación del recuento plaquetario teniendo en cuenta que las intervenciones tales como transfusiones van a depender principalmente de la clínica (sangrados), necesidad de procedimientos quirúrgicos (cesárea, reintervenciones) o nivel crítico de plaquetas (menor o igual a 20000) y no del valor del recuento plaquetario en cada momento del tiempo. Asimismo, para las transaminasas y deshidrogenasa láctica, sus valores alterados no se traducen en conductas médicas por lo cual también podría ser apropiado tomar estos paraclínicos cada 24 horas una vez inicia la recuperación del recuento plaquetario.

Un hallazgo no esperado en el análisis descriptivo fue la elevación temprana de la transaminasa oxaloacética, la transaminasa glutámico pirúvica y la deshidrogenasa láctica en las 24 horas antes del diagnóstico, antes de presentarse trombocitopenia y de diagnosticarse el síndrome HELLP en 58%, 51% y 37% respectivamente. Esto genera la interrogante de si la elevación de transaminasas y deshidrogenasa láctica pudiera ser un marcador temprano de desarrollo de la enfermedad antes de la aparición de trombocitopenia y si esta detección temprana se traduce en disminución de complicaciones en este grupo de pacientes. Se plantearía entonces un estudio a futuro de casos y controles donde se evalúe si la presencia de transaminasas elevadas y/o deshidrogenasa láctica por encima del punto de corte pudieran ser un predictor de desarrollo de la enfermedad. También se plantea como estudio a futuro un cambio porcentual en las 24 o 48 horas antes del diagnóstico de síndrome HELLP (delta de plaquetas) como un predictor de desarrollo de la enfermedad.

La elevación de las transaminasas y deshidrogenasa láctica se mantuvo hasta el momento del diagnóstico para iniciar su descenso progresivo en las siguientes 12 horas, tiempo menor al reportado en la literatura de 48 horas de elevación después del parto aunque no se determinó el tiempo a normalización de estos parámetros debido a que se tuvo en cuenta como evento principal para considerar el egreso hospitalario alcanzar plaquetas mayores a 100000, teniendo en cuenta la poca probabilidad de complicaciones con plaquetas por encima de este valor(12).

12.2 Limitaciones y fortalezas

La principal limitación del estudio fue el tamaño muestral, sin embargo para la modelación del comportamiento de recuento plaquetario, transaminasas y deshidrogenasa láctica no se requiere un número mínimo de pacientes debido al número de medidas repetidas teniendo en cuenta que no se realizaron comparaciones de grupo. Sin embargo, se calculó un poder estadístico para estudio de medidas repetidas siendo significativo con las 43 pacientes incluidas en el estudio. Para las regresiones de Cox pudo no encontrarse diferencias significativas estadísticamente cuando si existieron teniendo en cuenta que el cálculo de tamaño de muestra bajo este objetivo secundario fue de al menos 169 pacientes, las cuales no se lograron alcanzar por el bajo flujo de pacientes o por ingresar con síndrome HELLP establecido. Con respecto a los sesgos, hubo un 32% de exclusiones durante el ingreso por tener síndrome HELLP instaurado. Estas pacientes se excluyeron teniendo en cuenta que se desconoció el momento de su enfermedad en el que ingresaron, es decir, si se encontraron en el momento de alcanzar el nadir plaquetario, inicio de recuperación o normalización de parámetros. Por lo anterior no se tuvieron en cuenta para la modelación de los paraclínicos ni para la recuperación de parámetros de laboratorio. Sin embargo el comportamiento en cuanto a variables sociodemográficas no fue diferente entre estas pacientes y las ingresadas al estudio. Se tuvieron en cuenta interacciones entre el uso de esteroides y la severidad del síndrome HELLP sin ser significativos por lo cual no se ingresó en el modelo de riesgos proporcionales. Se realizó un modelo de efectos aleatorios para medidas repetidas de intercepto teniendo en cuenta la variabilidad intra-individuo del recuento plaquetario en el tiempo, la cual era dependiente del resultado anterior y la variabilidad inter-individuo la cual no estuvo correlacionada. Este modelo permitió suponer que cada individuo tuvo un intercepto diferente en la pendiente de la regresión. Se realizó una prueba del Multiplicador de Lagrange para efectos aleatorios después de la estimación del modelo la cual indicó que era preferible utilizar este modelo vs un modelo lineal y posteriormente el test de Hausman que indicó ser adecuado realizar el modelo de efectos aleatorios comparado con uno de efectos fijos. Las transaminasas y la deshidrogenasa láctica tuvieron un comportamiento similar en el modelo siendo significativo el uso del modelo de efectos aleatorios al aplicar la prueba del Multiplicador de Lagrange. Se realizó también en el exploratorio, un modelo de efectos fijos teniendo en cuenta que hay un término relacionado con el individuo sin embargo, al realizar el diagnóstico de regresión este modelo no fue el apropiado para los datos.

Finalmente, no se presentaron potenciales confusores de las cohortes como el efecto del aprendizaje debido a que se trataron de parámetros de laboratorio no influenciados por el individuo, el efecto cohorte, año y edad debido al corto período de seguimiento y en el período de 2 años 5 meses de estudio no hubo cambios significativos en el manejo del síndrome HELLP en la institución donde se realizó el estudio. Se clasificó la edad por grupos de riesgo mayor o menor de 25 años sin encontrarse como factor de riesgo para presentar recuperación diferencial entre las pacientes. Otras de las limitaciones de nuestro estudio fue el no control de calidad de las pruebas de laboratorio debido a que se trató un estudio observacional.

La principal fortaleza de este estudio fue la recolección prospectiva con una metodología de recolección de la información de las plaquetas, transaminasas y deshidrogenasa láctica desde el momento del diagnóstico y de forma retrospectiva antes del desarrollo del síndrome HELLP, lográndose obtener al menos 5 mediciones continuas en los diferentes tiempos de seguimiento en todas las pacientes. Esto gracias al protocolo institucional que se realiza de forma sistemática en las pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo tomando muestras de laboratorio cada semana o cada día según la severidad del trastorno hipertensivo y cada 12 horas en síndrome HELLP hasta su recuperación.

También, este es el primer estudio que evalúa de forma prospectiva el curso clínico del síndrome HELLP en una población Latinoamericana y en una institución de tercer nivel donde se concentra la mayoría de pacientes con esta patología en la ciudad. Debido a que es una patología de alta complejidad, los centros de primer y segundo nivel al detectar estas patologías derivan las pacientes al tercer nivel de atención.

13. CONCLUSIONES

En conclusión, se observó que en las pacientes con síndrome HELLP hay una reducción significativa del recuento plaquetario en las 24 horas antes del diagnóstico sin ser diferencial por el diagnóstico previo al HELLP. Asimismo, las transaminasas y la deshidrogenasa láctica estuvieron elevadas en la mitad de las pacientes en las 24 horas antes del diagnóstico. Se plantea la posibilidad que la elevación de las transaminasas y la LDH sean un evento previo a la reducción de plaquetas que pudiera predecir la aparición de la enfermedad. Por lo anterior se requieren estudios que comparen las pacientes con preeclampsia y síndrome HELLP para concluir a este respecto. También se plantea el interrogante si el cambio porcentual en el recuento plaquetario (delta de plaquetas) en las 24 horas antes del diagnóstico pudiera ser un predictor de la enfermedad. El comportamiento del síndrome HELLP en una población pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo mostró un descenso significativo en las 24 horas antes del diagnóstico, un descenso no significativo en las siguientes 12 horas hasta alcanzar el nadir plaquetario y una progresión lenta para alcanzar el recuento plaquetario mayor a $100000/\text{mm}^3$ en las 52 horas posterior al diagnóstico.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
2. Duley, L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1992;99(7):547-53.
3. Carrillo A. Mortalidad materna en Colombia: reflexiones en torno a la situación y la política pública durante la última década. *Revista Ciencias de la Salud*; 2007; 72-85.
4. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Obstetrics: Pregnancies Complicated by HELLP Syndrome (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets): Subsequent Pregnancy Outcome and Long-Term Prognosis. *Am J Obst & Gynecol*. 1995;172(1):125-9.
5. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obst & Gynecol*; 1982;159-67.
6. Martínez Martínez F, Zapata Clavijo SP, Quintero SL. Síndrome HELLP: descripción de 100 casos en Bogotá - Colombia, 1999. *Rev Colomb Obst y Ginecol*. 2001; 323-30.
7. Sibai B, Taslimi M, El-Mazer A, Amon E, Mabie B, Ryan G. Maternal perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets in severe pre-eclampsia-eclampsia. *Am J Obst Gynecol*; 1986:501-9.
8. Baxter JSK, Weinstein L. HELLP syndrome: The state of the art. *Obstetrical & Gynecological Surv*. 2004;59(12):838-45.
9. Isler CMMD, Rinehart BKMD, Terrone DAMD, Martin RWMD, Magann EFMD, Martin JNJMD. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obst & Gynecol*. 1999;181(4):924-8.
10. Weinstein L. Pre-eclampsia/eclampsia with hemolysis, elevated liver enzymes and thrombocytopenia. *Obst and Gynecol*; 1985; 657-60.
11. Feria PR, Martinez AL, Guisado MLM. Neonatal complications associated to HELLP syndrome. *Anales De Pediatría*. 2009;70(2):159-63.
12. Martin JN Jr BP, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obst Gynecol*; 1991:1500-9.
13. Neiger R, Contag SA, Coustan DR. The Resolution of Preeclampsia-Related Thrombocytopenia. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;77(5):692-5.

14. Martin JJ, Blake P, Lowry S, Perry KJ, Files J, Morrison J. Pregnancy Complicated by Preeclampsia-Eclampsia With the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count: How Rapid is Postpartum Recovery? *Obstetrics and Gynecology*. 1990;76(5):737-41.
15. Chandra R, Serra-Serra V, Redman C. Spontaneous resolution of pre-eclampsia-related thrombocytopenia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(11):887-90.
16. Hupuczi P, Nagy B, Sziller I, Rigo B, Hruby E, Papp Z. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertension in Pregnancy*. 2007;26(4):389-401.
17. Rinehart B, Terrone D, May W, Magann E, Isler C, Martin JJ. Change in platelet count predicts eventual maternal outcome with syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count.: *The Journal of maternal-fetal medicine*; 2001. p. 28-34.
18. Sibai B. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? : *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 1990. p. 311-6.
19. Martin J, Rinehart K, May W, IMagann E, Terrone D, Blake P. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification.: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 1999.
20. Martin JN, Magann EF, Isler CM. HELLP syndrome: The Scope of disease and treatment. In: Belfort MA, Thornton S, Saade GR, editors. *Hypertension in pregnancy* 2002. p. 141-88.
21. Liu CM, Cheng PJ, Chang SD. Comparison of Maternal Complications in Patients with Eclampsia and HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) Syndrome- A 12-year Experiences in a Tertiary Hospital, Taiwan. *Hypertension in Pregnancy*. 2008;27(4):556-.
22. Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(4):914-34.
23. Abraham K, Connolly G, Farrell J, Walshe J. The HELLP syndrome, a prospective study. *Renal Failure*. 2001;23(5):705-13.
24. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2007;16(4):419-24.

25. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia - Recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243-9.
26. Curtin W, Weinstein L. A Review of HELLP Syndrome. *Journal of Perinatology*; 1999. p. 138-43.
27. Muetze S, Eggermann T, Leeners B, Birke C, Kuse S, Ortlepp J, et al. The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with HELLP syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2009;27(2):141-5.
28. Rath W, Faridi A, Dudenhausen J. HELLP Syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*. 2000;28:249-60.
29. Weissgerber TL, Wolfe LA, Davies GAL. The role of regular physical activity in preeclampsia prevention. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2004;36(12):2024-31.
30. Feinberg B. Preeclampsia: The Death of Goliath. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2006;55:84-98.
31. Rychel V, Williams KP. Correlation of platelet count changes with liver cell destruction in HELLP syndrome. *Hypertension in Pregnancy*. 2003;22(1):57-62.
32. Minakami H, Koimura Y, Izumi A, Watanabe T, Matsubara S, Sato J. Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1998;46(1).
33. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and Gynecology*. 2004;103(5):981-91.
34. Goodwin AA, Mercer BM. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3, Supplement 1):973-8.
35. Sibai B, Mohammed K, Radha S, Friedman S. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis.: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*; 1995. p. 125-9.
36. Magann E, Martin J. Twelve steps to optimal management of HELLP-syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1999;42(3):532.
37. Fonseca J, Mendez F, Cataño C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*; 2005. p. 1591-8.

38. Poole JH. Aggressive Management of HELLP Syndrome and Eclampsia. AACN Advanced Critical Care. 1997;8(4):524-38.
39. Heimeijer PJV, Franx A, Schobben A, Huisjes AJM, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: A review. Obstetrical & Gynecological Survey. 2005;60(1):57-70.
40. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clinics in Perinatology. 2004;31(4):807-+.
41. Magann E, Bass D, Chauhan S, Sullivan D, Martin R, Martin JJ. Antepartum corticosteroids: Disease stabilization in Patients with the Syndrome of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP). American Journal of Obstetrics and Gynecology; 1994. p. 1148-53.
42. Gordis L. Cohort Studies. Epidemiology: WB Saunders Company; 1996. p. 116-23.
43. Rothman KJ, Greenland S. Cohort Studies. Modern Epidemiology. 2 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 79-92.
44. Twisk J. Applied Longitudinal Data Analysis For Epidemiology: Cambridge University Press; 2003.
45. Magee L. Diagnosis, evaluation and management of hypertensive disorders of pregnancy. In: Helewa M, editor. JOGC2008. p. 9-13.
46. Law MG. Sample size calculation for within-patient comparisons with a binary or survival endpoint. Controlled Clinical Trials. 1996;17:221-5.
47. Castañeda JA, Pérez A, Gil JFA. Tamaño de la muestra en análisis de sobrevivencia. Revista Colombiana de Estadística. 2000;23(2):46-64.
48. Omar RZ, Wright EM, Turner RM, Thompson SG. Analysing repeated measurements data: a practical comparison of methods. Statistics in Medicine. 1999;18(13):1587-603.
49. Matthews J, Altman D, Campbell M, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. British Medical Journal. 1990;300:230-5.
50. Fitzmaurice G, Davidian M, Verbeke G, Molenberghs G. Handbooks of Modern Statistical Methods: Longitudinal Data Analysis: CRC Press; 2009.

ANEXOS

Anexo 1 Formato de recolección de información

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN									
INFORMACIÓN GENERAL				Formulario No.					
1. Edad:									
2. Raza		0. Otra raza ☐							
		1. Negra ☐							
		2. India ☐							
3. Estado al ingreso				0. Embarazada ☐					
				1. Puérpera ☐					
				5. Gravidéz G P C A					
				4. Edad gestacional al diagnóstico por amenorrea confiable o ecografía temprana (semanas cumplidas)					
CONDICIÓN AL INGRESO									
3. Diagnóstico de ingreso		0. Hipertensión gestacional ☐				3. Eclampsia ☐			
		1. Preeclampsia leve ☐				4. Síndrome HELLP ☐			
		2. Preeclampsia severa ☐							
6. Fecha del diagnóstico de ingreso (dd/mm/aa) dd mm aa									
7. Hora del diagnóstico de ingreso (24 horas) h min									
SEGUIMIENTO CAMBIO DE DIAGNÓSTICO					Fecha diagnóstico (dd/mm/aa)		hora inicio seguimiento (24h)		
8. Hipertensión gestacional									
9. Preeclampsia leve									
10. Preeclampsia severa									
11. Eclampsia									
12. Síndrome HELLP									
PARTO Y SEGUIMIENTO POSTPARTO.					CAUSA TERMINACIÓN EMBARAZO				
13. vía de terminación del embarazo		0. Parto ☐			0. Edad gestacional (a término) ☐				
		1. Cesarea ☐			1. Complicación Materna ☐		Detalle: /		
					2. Complicación Fetal ☐		Detalle: /		
14. Fecha terminación embarazo (dd/mm/aa)		____/____/____			3. Madurez Pulmonar ☐				
15. Hora terminación embarazo (24 horas)		____:____			4. Hipertensión no controlada ☐				
					5. Síndrome HELLP ☐				
PRESENCIA DE COMPLICACIONES					Fecha diagnóstico (dd/mm/aa)		hora diagnóstico (24 horas)		
16. Falla renal		R ☐	I ☐	F ☐	P ☐				
17. Edema pulmonar		☐							
18. Infecciones		☐							
19. Muerte materna		☐							
20. Muerte fetal		☐							
21. Transfusiones		☐			0. No uso ☐				
					1. Globulos rojos ☐				
					2. Plaquetas ☐				
					3. Plasma ☐				
22. Uso esteroides		☐			0. No uso ☐				
					1. maduración pulmonar ☐				
					2. tratamiento HELLP ☐		CODIGO:		
					3. Otra causa ☐		Detalle: /		
23. Salida hospitalaria					Fecha alta (dd/mm/aa)		hora alta (24 horas)		

Formulario recolección información
Fecha Revisión: 10-10-2011
Versión: 201103-002

FORMATO RECOLECCION RESULTADOS DE LABORATORIO											
Fecha (dd/mm/aa)	dia0 / /		dia1 / /		dia2 / /		dia3 / /		dia4 / /		
Hora	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	
Hemoglobina											
Hematocrito											
Plaquetas											
TGO											
TGP											
LDH											
Creatinina											
Temperatura											
TAS											
TAD											
Proteinas orina 24h											
Proteinas cualitativ											
Dosis esteroide											
Transfe plaquetas (UD)											
Transfusio GR (UD)											
Transfusio plasma (UD)											
Fecha (dd/mm/aa)	dia5 / /		dia6 / /		dia7 / /		dia8 / /		dia9 / /		
Hora	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	
Hemoglobina											
Hematocrito											
Plaquetas											
TGO											
TGP											
LDH											
Creatinina											
Temperatura											
TAS											
TAD											
Proteinas orina 24h											
Proteinas cualitativ											
Dosis esteroide											
Transfe plaquetas (UD)											
Transfusio GR (UD)											
Transfusio plasma (UD)											
Fecha (dd/mm/aa)	dia10 / /		dia11 / /		dia12 / /		dia13 / /		dia14 / /		
Hora	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	
Hemoglobina											
Hematocrito											
Plaquetas											
TGO											
TGP											
LDH											
Creatinina											
Temperatura											
TAS											
TAD											
Proteinas orina 24h											
Proteinas cualitativ											
Dosis esteroide											
Transfe plaquetas (UD)											
Transfusio GR (UD)											
Transfusio plasma (UD)											

Formulario recolección información
Fecha Emisión: 10-10-2011
Versión: 201103-002

Anexo 2 Plan Operativo estandarizado de recolección de información

PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO

Recolección información

1. OBJETIVO

Este procedimiento operativo estandarizado (POE) tiene como finalidad proporcionar una guía en la recolección de datos clínicos y paraclínicos del proyecto “EVOLUCION PARACLINICA DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO QUE DESARROLLAN SINDROME HELLP” con el objetivo de unificar el método de recolección

Propietario del procedimiento: Diana Cristina Carrillo Gómez

Revisión del Procedimiento: será revisado durante la aplicación piloto del formato de recolección de datos para realizar ajustes y cuando las circunstancias durante la recolección así lo ameriten.

2. ALCANCE Y APLICABILIDAD

La estandarización de la recolección de datos juega un papel principal en los estudios epidemiológicos. Este permite asegurar la recolección adecuada de los datos dada por los diferentes participantes en la investigación.

En el caso del síndrome HELLP el cual es una complicación del embarazo que se presenta en el 14% de las gestantes con diagnóstico de preeclampsia. Su diagnóstico es paraclínico dado por parámetros plaquetarios, alteración hepática, hemolisis.

En este procedimiento operativo estandarizado se abordaran todos los aspectos a tener en cuenta para que el proceso de inclusión, exclusión, recolección de datos de los participantes con el objetivo de obtener resultados objetivos y válidos.

3. RESPONSABILIDADES

El equipo responsable del reclutamiento, obtención del consentimiento informado, asentimiento informado, recolección de datos estará a cargo de los siguientes:

NOMBRE	RESPONSABILIDADES
Diana Cristina Carrillo	Investigador principal, análisis de la información, escritura de informes, diseño del protocolo y formato de recolección de datos, prueba piloto del formato, ajustes al formato de recolección. Supervisión de la recolección de datos.

Javier Enrique Fonseca	Director de proyecto de grado, análisis de la información, escritura de informes, diseño del protocolo y formato de recolección de datos, prueba piloto del formato, ajustes al formato de recolección. Supervisión de la recolección de datos.
Diana Olivares	Detección de gestantes elegibles en el estudio, aplicación de consentimiento y/o asentimiento informado, recolección de datos

Personal que realiza el reclutamiento de las gestantes y obtención de consentimiento y/o asentimiento informado:

RESPONSABLE	COMPETENCIAS	FUNCIONES
Coinvestigadores, residentes ginecología y Obstetricia	Haber recibido formación médica suficiente para poder dar una explicación clara y sencilla en el lenguaje de la gestante respecto a la enfermedad, tener conocimientos sobre las complicaciones de la misma. Conocer las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación biomédica preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas CIOMS asimismo como la confidencialidad de la historia clínica	Dar información en forma clara y sencilla en el lenguaje de la gestante respecto al estudio que se lleva a cabo, objetivos del mismo, información que se va a recolectar, proceso de consentimiento informado, confidencialidad de la identidad y de la historia clínica, daños y beneficios obtenidos del estudio, voluntariedad del ingreso al mismo.

Personal que realiza la obtención de la información de la historia clínica una vez obtenido consentimiento informado.

RESPONSABLE	COMPETENCIAS	FUNCIONES
Coinvestigadores, residentes ginecología y Obstetricia	Haber recibido formación médica suficiente para poder dar una explicación clara y sencilla en el lenguaje de la gestante respecto a la enfermedad, tener conocimientos sobre las complicaciones de la misma. Conocer las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación biomédica preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas CIOMS asimismo como la confidencialidad de la historia clínica	Recolección de la información clínica y paraclínica de acuerdo a formato de recolección de datos teniendo en cuenta unidad de medición de cada una de las variables y frecuencia de recolección.

Verificación de la validez de la información obtenida.

RESPONSABLE	COMPETENCIAS	FUNCIONES
Investigador principal	Formación médica y en epidemiología que permita realizar la supervisión del formato de recolección. Conocimiento de la confidencialidad de la historia clínica.	Realizar revisión aleatoria del 10% de los formatos de recolección obtenidos y comparar con historia clínica para determinar veracidad de los datos.

4. MATERIALES Y EQUIPOS

A. Espacio Físico

La propuesta, por parte de los coinvestigadores, residente de Ginecología y Obstetricia, de ingresar al estudio dando la información de los objetivos, datos que se van a obtener de la historia clínica, el diligenciamiento del consentimiento informado y/o asentimiento informado se llevarán a cabo en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario del Valle mientras se encuentren Hospitalizadas o durante consulta médica en los consultorios del servicio. Una vez obtenido el consentimiento informado se realizará revisión de la historia clínica y recolección de la información en el formato establecido para tal fin de manera diaria de acuerdo a la severidad de la patología.

Equipos:

1. Una mesa
2. Cuatro sillas (para la gestante, testigos y coinvestigador)
3. Lápices y lapiceros
4. Huellero
5. Fotocopias del consentimiento informado/asentimiento informado
6. Formato de recolección de datos

1. PROCEDIMIENTOS

Selección de los participantes

Se seleccionarán gestantes de cualquier grupo étnico con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo: hipertensión crónica, preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional que desarrollen síndrome HELLP. Los criterios elegibilidad para ingresar al estudio serán:

1. Gestante con embarazo superior a 20 semanas determinado por fecha de última regla confiable o la ecografía más temprana disponible (idealmente del primer trimestre)

2. Diagnóstico de preeclampsia/eclampsia, hipertensión gestacional o preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica que desarrolle síndrome HELLP
 - a. Preeclampsia:
 - i. Presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o Presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en una toma de presión y
 - ii. Proteinuria: excreción urinaria de 0.3g de proteínas o más en una prueba de orina de 24 horas o ≥ 30 mg/dl (1+ en prueba con ácido sulfonilsalicílico) en una determinación al azar de orina que no tenga evidencia de infección urinaria.
 - b. Eclampsia:
 - i. Preeclampsia y
 - ii. Convulsiones no atribuidas a otras causas
 - c. Preeclampsia sobreimpuesta a hipertensión crónica
 - i. Hipertensión sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación con nueva instauración de proteinuria
 - ii. Proteinuria de 0.3g de proteínas o más en una prueba de orina de 24 horas o ≥ 30 mg/dl (1+ en prueba con ácido sulfonilsalicílico) en una determinación al azar de orina que no tenga evidencia de infección urinaria. o
 - iii. Hipertensión y proteinuria antes de la semana 20 de gestación con aumento súbito de la proteinuria, aumento súbito de las cifras tensionales que estaban previamente controladas, elevación de las transaminasas AST/ALT, reducción de las plaquetas ≤ 100.000 células/mm³
 - d. Hipertensión gestacional
 - i. Gestante con elevación de la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg por primera vez luego de la semana 20 de gestación sin evidencia de proteinuria
3. Síndrome HELLP
 - a. Recuento de plaquetas ≤ 100.000 células/mm³
 - b. Transaminasas AST o ALT ≥ 70 UI/L
 - c. Deshidrogenasa Láctica LDH ≥ 600 UI/L

Una vez determinada la elegibilidad de las participantes al estudio se aplicarán los criterios de exclusión

1. Criterios de exclusión
 - a. Presencia de otras enfermedades que hacen parte de los diagnósticos diferenciales: sepsis, purpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico, intoxicación por cocaína
 - b. Ingreso al Hospital Universitario del Valle con síndrome HELLP instaurado.

Las posibles participantes que cumplan con los criterios de inclusión y no tengan algún criterio de exclusión se invitarán a participar en el estudio. Los coinvestigadores, Médicos Residentes de Ginecología y Obstetricia, realizarán una explicación de la enfermedad, los objetivos del estudio, los datos que se van a obtener de la historia clínica, los beneficios y riesgos de participar en el estudio, la forma como se mantendrá la confidencialidad de la información recolectada, el tiempo de participación en el estudio, en presencia de dos testigos. Se indicará además que su participación es voluntaria y no tendrá influencia en el manejo médico recibido durante su estancia en el Hospital Universitario del Valle. Toda esta información se encontrará registrada en el consentimiento informado. Se realizará el proceso de firma de consentimiento informado a la participante y testigos, asimismo se le dará una copia del mismo con información de contacto de los investigadores en caso de requerirlo. El consentimiento será almacenado en un folder destinado para los documentos del estudio.

Recolección de la información.

1. Se realizará primero la marcación del formato de recolección de datos mediante las iniciales del primer nombre, primer apellido y últimos cuatro números de la identificación como en el ejemplo:
D C 6 1 9 4
— — — — — —
2. En el ítem “EDAD” se ingresará la edad en años cumplidos mediante la verificación de la fecha de nacimiento obtenida de los datos de la hoja de registro RIPS de la historia clínica.
3. En el ítem “RAZA” se ingresará en la casilla Otra raza, negra, india de acuerdo a lo observado durante la obtención del consentimiento informado.
4. En el ítem “ESTADO AL INGRESO” marcar embarazada o puérpera de acuerdo al estado al momento del diagnóstico del síndrome HELLP
5. En el ítem “EDAD GESTACIONAL AL DIAGNOSTICO” se ingresará la edad gestacional dada por fecha de última regla confiable o por ecografía temprana obtenido de la historia clínica y medida en semanas de gestación del momento en el cual se hizo el diagnóstico de síndrome HELLP establecido en los criterios de inclusión
6. En el ítem “GRAVIDEZ” consignar :
G = número de embarazos que ha tenido a la fecha del diagnóstico (incluyendo abortos y la gestación actual)
P = número de embarazos que ha tenido a la fecha que terminaron en parto (incluir el actual si se encuentra postparto)
C = número de embarazos que ha tenido a la fecha que terminaron en cesárea (incluir el actual si se encuentra puerperio)
A = número de embarazos que ha tenido a la fecha que terminaron en aborto
7. En el ítem “DIAGNOSTICO DE INGRESO” consignar el diagnóstico inicial por el cual se hospitalizó previo al desarrollo del síndrome HELLP

- a. Hipertensión gestacional: Gestante con elevación de la presión arterial sistólica $\geq 140\text{mmHg}$ o diastólica $\geq 90\text{mmHg}$ por primera vez luego de la semana 20 de gestación sin evidencia de proteinuria
 - b. Preeclampsia leve:
 - i. Presión arterial sistólica $\geq 140\text{mmHg}$ y $< 160\text{mmHg}$ o Presión arterial diastólica $\geq 90\text{mmHg}$ y $< 110\text{mmHg}$ en una toma de presión y
 - ii. Proteinuria: excreción urinaria de 0.3g de proteínas y $< 5\text{g}$ en una prueba de orina de 24 horas $\geq 30\text{mg/dl}$ (1+ prueba con ácido sulfonilsalicílico) en una determinación al azar de orina.
 - c. Preeclampsia severa:
 - i. Presión arterial sistólica $\geq 160\text{mmHg}$ o Presión arterial diastólica $\geq 110\text{mmHg}$ en una toma de presión arterial y
 - ii. Proteinuria: excreción urinaria mayor de 5g en una prueba de orina de 24 horas y
 - iii. Volumen de orina menor de 400ml en 24 horas o menor de $30\text{centímetros cúbicos/hora}$ en 4 horas o gasto urinario menor de $0.5\text{mililitros/kilogramo/hora}$ por 6 horas.
 - iv. Síntomas clínicos de compromiso cerebral (cefalea, alteraciones visuales), sanguínea (hemólisis, disminución de plaquetas) o hepática (dolor en hipocondrio derecho, aumento de transaminasas)
 - d. Eclampsia
 - i. Preeclampsia y
 - ii. Convulsiones no atribuidas a otras causas
 - e. Síndrome HELLP
 - i. Recuento de plaquetas $\leq 100.000\text{ células/mm}^3$
 - ii. Transaminasas AST o ALT $\geq 70\text{ UI/L}$
 - iii. Deshidrogenasa Láctica LDH $\geq 600\text{ UI/L}$
8. En el ítem “FECHA DEL DIAGNÓSTICO DE INGRESO” incluir la fecha en día (dd) / mes (mm) / año (aa) del diagnóstico por el cual ingreso al servicio marcado en el ítem anterior.
 9. En el ítem “HORA DEL DIAGNÓSTICO DE INGRESO” marcar la hora (h) y minutos (m) en hora militar 24 horas del diagnóstico de ingreso marcado en el ítem 6.
 10. En el ítem “SEGUIMIENTO CAMBIO DIAGNÓSTICO” marcar la fecha en formato (dd/mm/aa) y hora en formato h:min 24 horas una vez exista variación en el diagnóstico de ingreso. Por ejemplo: si ingresó por hipertensión gestacional marcar en el ítem 6 hipertensión gestacional con respectiva fecha (dd/mm/aa) y hora (h:m formato 24 horas) y si desarrolló preeclampsia severa durante la hospitalización llenar frente al cuadro preeclampsia severa la fecha y hora del diagnóstico.

Para el caso de síndrome HELLP todas las pacientes (a excepción de aquellas que ingresan con diagnóstico de síndrome HELLP) deben tener este espacio diligenciado siendo la fecha en la que se realizó el diagnóstico y el reclutamiento al estudio.

SEGUIMIENTO CAMBIO DE DIAGNOSTICO	Fecha diagnostico (dd/mm/aa)	hora inicio seguimiento (24h)
8. Hipertension gestacional		
9. Preeclampsia leve		
10. Preeclampsia severa	09/10/2011	15:30
11. Eclampsia		
12. Síndrome HELLP		

11. En el ítem “PARTO Y SEGUIMIENTO POSTPARTO”

- “vía de terminación del embarazo” marcar parto o cesárea si la terminación fue o no de forma quirúrgica.
- “fecha de terminación del embarazo” escribir la fecha en formato día (dd), mes (mm), año (aa) del parto y/o cesárea.
- “Hora terminación del embarazo” en formato 24 horas hora (h), minuto (min) en que tuvo el parto y/o cesárea.

12. En el Ítem “CAUSA DE TERMINACION DEL EMBARAZO” marcar de acuerdo al motivo de terminación del embarazo, si fue por embarazo a término, complicación materna o fetal, se alcanzó la madurez pulmonar (con esteroides), hipertensión materna no controlada con tratamiento médico, síndrome HELLP.

CAUSA TERMINACION EMBARAZO	
0. Edad gestacional (a termino)	☐
1. Complicacion Materna	☐
2. Complicacion Fetal	☐
3. Madurez Pulmonar	☐
4. Hipertension no controlada	☐
5. Síndrome HELLP	☐

Para el caso de complicación materna y fetal, indicar la complicación en el “detalle” frente a cada variable.

13. En el ítem presencia de complicaciones marcar:

- “FALLA RENAL” si hay presencia de alguno de los criterios RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage Kidney)
 Frente a la “R” si hay creatinina aumentada 1.5 o gasto urinario menor de 0.5ml/k/hora por 6 horas
 Frente a “I” si creatinina aumentada en 2mg/dl o gasto urinario menor de 0.5 mililitros/kilogramo/hora por 12 horas
 Frente a “F” si creatinina aumentada en 3mg/dl o gasto urinario menor de 0.3 mililitros/kilogramo/hora por 24 horas o anuria por 12 horas
 Frente a “P” si hay Insuficiencia renal aguda persistente con perdida completa de función renal mayor a 4 semanas.

Categoría	Criterios de Filtrado Glomerular	Criterios de Flujo Urinario	
RIESGO	Creatinina aumentada x 1.5 o TFG disminuida >25%	Gasto urinario <0.5 ml/k/h x 6 horas	Alta sensibilidad, alta especificidad
INJURIA	Creatinina aumentada x 2 o TFG disminuida >50%	Gasto urinario <0.5 ml/k/hora x 12 horas	
FALLA	Creatinina aumentada x 3 o TFG disminuida >75%	Gasto urinario <0.3ml/k/h x 24 horas o anuria x 12 horas	
PERDIDA	IRA persistente = completa pérdida de función renal >4 semanas		
ESKD (IRC)	Insuficiencia renal en estadio terminal >3 meses		

TFG: Tasa de filtración glomerular

IRA: Insuficiencia renal aguda

ESKD (End Stage Kidney Disease): IRC (insuficiencia renal estadio terminal).

- b. “EDEMA PULMONAR” si hay presencia disnea de inicio súbito o progresivo acompañado de deterioro de la oxigenación de forma aguda asociado con presencia de infiltrados pulmonares bilaterales y difusos en radiografía de torax o presión en cuña pulmonar <18mmHg o en caso de no tener catéter de Swanz Ganz la ausencia clínica de insuficiencia cardíaca o PaO₂/FIO₂ menor de 200.
- c. “INFECCIONES”: presencia de fuente de infección clínica o presencia de cultivos de secreciones, sangre, orina positivo.
- d. “MUERTE MATERNA”: la muerte de una mujer durante su embarazo, parto, o dentro de los 365 días después de su terminación, por cualquier causa relacionada o agravada por el embarazo, parto o puerperio o su manejo, pero no por causas accidentales la cual se tomará durante el tiempo de seguimiento (hasta la muerte o salida hospitalaria).
- e. “MUERTE FETAL”: Muerte fetal antes de expulsión del producto después de la semana de 20 de gestación.
- f. “TRANSFUSIONES” en el caso de que no se requirieran marcar no uso o glóbulos rojos, plasma, plaquetas de acuerdo a lo indicado en la historia clínica.
- g. “USO ESTEROIDES” marcar si hubo uso de esteroides y la indicación (madurez pulmonar o tratamiento de síndrome HELLP); si hay otra causa marcar en el ítem “otra causa” e indicar el motivo del uso. En el caso de las participantes que

pertenezcan a otro estudio (ensayo clínico) con esteroides Vs placebo marcar el código del sobre en el cual se asignó la paciente frente a “tratamiento HELLP”

14. “SALIDA HOSPITALARIA”: anotar la fecha en formato día (dd), mes (mm), año (aa) y hora en formato 24 horas del alta hospitalaria.
15. En la segunda hoja de recolección de datos marcar en el día 0 la fecha en formato día/mes/año (dd/mm/aa) del inicio de la recolección de datos (el cual será igual o cercano a la fecha del diagnóstico de ingreso) e ingresar los datos de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, TGO/TGP, LDH, creatinina, temperatura, TAS, TAD, proteinuria orina 24 horas, proteinuria cualitativa, dosis de esteroides, transfusiones y síntomas de acuerdo a lo ingresado en las evoluciones de historia clínica. Dado que cuando se hace el diagnóstico de síndrome HELLP los paraclínicos se realizan cada 12 horas, tener en cuenta los dos espacios en cada “día” de la recolección e ingresar los paraclínicos en AM o PM de acuerdo a la hora de la toma de los mismos (anotar la fecha de la toma de los laboratorios y si fueron AM o PM debido a que en las otras patologías hipertensivas se pueden realizar cada semana o cada 24 horas).

Se deben ingresar cada una de las variables de acuerdo a las unidades establecidas en la siguiente tabla:

VARIABLE	UNIDAD MEDICION
Hemoglobina	Gramos/decilitro
Hematocrito	Porcentaje
Recuento de plaquetas	Células/milímetro cubico
TGO/TGP	Unidades/Litro
LDH (Deshidrogenasa láctica)	Unidades/Litro
Creatinina	Miligramos/decilitro
Temperatura	Grados centígrados
Presión arterial sistólica	Milímetros de mercurio mmHg
Presión arterial diastólica	Milímetros de mercurio mmHg
Proteinuria orina 24 horas	Miligramos en 24 horas
Dosis de esteroides	Miligramos/dosis o código del sobre
Transfusión de plaquetas	Unidades
Transfusión de glóbulos rojos	Unidades
Transfusión de plasma	Unidades

Principales errores durante el procedimiento de recolección de datos

Durante la selección:

1. Incluir un participante que no cumpla con los criterios de inclusión
2. Incluir un participante que tenga al menos un criterio de inclusión
3. Omitir el diligenciamiento del consentimiento informado
4. Diligenciar en forma errónea o extraviar el consentimiento informado

Durante la recolección de datos:

1. Obtener la información de la historia clínica errónea
2. Alterar la información ingresada en el formato de recolección
3. Utilizar diferentes unidades de medición en el formato de recolección de datos
4. Omitir variables en el momento de recolección

Anexo 3 Consentimiento y asentimiento informado.

EVOLUCION PARACLINICA DE LAS MUJERES CON TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO QUE DESARROLLAN SINDROME HELLP

Consentimiento informado para la recolección de datos.

Investigador principal	Diana Cristina Carrillo, MD
Institución ejecutora	Universidad del Valle

En caso de alguna inquietud puede contactar al investigador principal, director del proyecto, coinvestigadores o al comité de Ética Humana de la Universidad del Valle a los siguientes teléfonos.

Investigador Principal.	Diana Cristina Carrillo	3217998069
Director del Proyecto	Javier Enrique Fonseca	3155728907
Coinvestigador	Diana Olivares	3182851267
Comité Ética Humana		5185686

Código de identificación: El código para identificar este formato se deberá registrar en la parte inferior de cada página y se conformará de la siguiente manera:

- La primera letra del primer nombre
- La primera letra del primer apellido
- Los cuatro últimos números del documento de identificación de la participante

Propósito del estudio: Se está realizando un estudio por parte del investigador principal con el objetivo de alcanzar el grado en la maestría de epidemiología un estudio el cual tiene el propósito de conocer la evolución de los parámetros de laboratorio de una enfermedad que afecta a las mujeres embarazadas con hipertensión gestacional, preeclampsia leve, preeclampsia severa y eclampsia, llamada síndrome HELLP. Esta enfermedad produce disminución de las plaquetas, pérdida de hemoglobina y daño en el hígado. Aproximadamente 14 de cada 100 mujeres con presión alta en el embarazo pueden desarrollar esta enfermedad.

Se espera encontrar información adicional útil con esta investigación que permita plantear nuevas preguntas de trabajo en busca de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Se incluirán 169 mujeres en embarazo diferentes edades, grupos étnicos y estratos socio-económicos que tengan un embarazo de más de 4 meses o 20 semanas y presenten diagnóstico de hipertensión gestacional, preeclampsia leve, preeclampsia severa o eclampsia y estén hospitalizadas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario del Valle. Se espera realizar un seguimiento de los exámenes de laboratorio, cifras de presión arterial y otros parámetros durante el estudio hasta que se presente la salida del hospital.

Se le invita a participar de forma voluntaria en el proyecto y en el caso de que usted acepte ser parte de este estudio desarrollaran las siguientes actividades:

- Un profesional de la salud (médico investigador principal o residentes de ginecología y obstetricia coinvestigadores) le suministrarán información detallada del estudio, formalizará el proceso de consentimiento informado, verificará de su historia clínica los criterios de inclusión e identificará la presencia de los criterios de exclusión. Las mujeres que no cumplan con todos los criterios en esta fase serán excluidas del estudio y por lo tanto no se revisará la historia clínica ni se tomaran registros de la misma.
- Si cumple con los criterios de inclusión el médico procederá a registrar en un formato establecido para la investigación los datos de su edad, raza, tiempo de embarazo, el diagnóstico por el cual está hospitalizada, vía de terminación del embarazo (parto cesárea) así como la fecha, el motivo por el cual termina su embarazo, la

presencia de complicaciones como daño en los riñones, presencia de líquido en los pulmones, infecciones, muerte de la madre, muerte del niño(a), transfusiones de sangre, plasma o plaquetas, el uso de medicamentos llamados esteroides, el valor de exámenes de laboratorio como hemoglobina, hematocrito, transaminasas (exámenes del hígado), creatinina (examen del riñón), temperatura, cifras de presión arterial, proteinuria (examen de orina). Todos estos datos serán obtenidos solo para propósito de investigación.

- El investigador principal o los coinvestigadores revisarán su historia clínica diariamente desde el ingreso del estudio hasta la salida hospitalaria para registrar los datos mencionados previamente.
- En ningún momento se le realizarán encuestas o exámenes de laboratorio diferentes de los que se encuentran dentro del protocolo del hospital, solo se revisará diariamente la historia clínica.
- Es probable que a futuro estos registros puedan utilizarse para otro estudio que permita profundizar más acerca del conocimiento de estas enfermedades por lo que se guardara una base de datos con los registros obtenidos de las historias.

Su participación en el estudio es voluntaria y dependerá del tiempo que dure hospitalizada por presión alta en el embarazo, su participación continuará hasta la salida del hospital o hasta que usted decida no continuar participando en el mismo.

Si toma parte de este estudio, no existirán daños físicos ya que no se le tomarán exámenes de sangre diferentes de los que realizan durante su hospitalización como protocolo de tratamiento de la presión alta durante el embarazo. Se preservará su identidad y la confidencialidad de los datos obtenidos de su historia clínica mediante la asignación de un código en el formato del registro y el manejo de los formatos de recolección solo por el personal del proyecto de investigación.

Confidencialidad. La información que se obtenga será utilizada únicamente para propósitos del estudio y no se compartirá con otras personas no involucradas en él. Su nombre no se utilizará en ningún reporte o publicación.

Sus derechos en el estudio. En caso de ser incluida en el estudio está en libertad de solicitar el ser retirada del mismo, bien sea por escrito o en forma verbal y los médicos se encuentran en la obligación de continuar con el tratamiento para su enfermedad.

Costos y compensaciones. El presente estudio solo se supedita a extraer datos de la historia clínica no representa ningún gasto a los participantes. Tampoco se ofrecen pagos o compensaciones por su participación en el estudio.

Con su firma usted certifica que ha leído o alguien le ha leído el presente formato de consentimiento informado, que le han sido resueltas todas sus preguntas satisfactoriamente y que acepta participar voluntariamente en el presente estudio. Se le entregará una copia de este consentimiento informado y se guardarán en el archivo del investigador principal y del hospital el original del mismo.

Los efectos de este consentimiento informado serán para la totalidad de la duración del estudio.

Los datos obtenidos del presente estudio podrían ayudar a futuro a entender el comportamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo y del síndrome HELLP. Usted y su familia no se beneficiarán de este estudio pero permitirá que otros individuos afectados por esta enfermedad puedan beneficiarse a futuro.

Para el almacenamiento y utilización de sus datos en estudios posteriores además de su autorización se deberá contar con la aprobación del comité de ética. A continuación presentamos las opciones posibles para el almacenamiento y utilización de las los datos en estudios de investigación posteriores, le solicitamos por favor marque su decisión al respecto:

Autorizo conservar los datos extraídos de mi historia clínica con la posibilidad de emplearla en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta recolección de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:
SI ☐ NO ☐
- En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta recolección de datos, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:

- SI ☐ NO ☐
- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación:

SI ☐ NO ☐

Lugar y fecha

Nombre de la participante
Número Doc. Identidad

Firma o huella

Nombre del testigo
Número Doc. Identidad

Firma o huella

Nombre del testigo
Número Doc. Identidad

Firma o huella

Nombre del investigador
Número Doc. Identidad

Firma o huella

16. GLOSARIO DE TÉRMINOS

CID: Coagulación intravascular diseminada

HELLP: *Hemolysis Elevated Liver Low Platelets*

IC: Intervalo de Confianza

LDH: Deshidrogenasa láctica en unidades por litro

RIQ: Rango intercuartílico

S.E Desviación estándar

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria del adulto

TGO: Transaminasa oxaloacética en unidades por litro o AST aspartato amino transferasa

TGP: Transaminasa glutámico pirúvica en unidades por litro o ALT alanino amino transferasa