



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



EDITORIAL

Síndrome HELLP: controversias y pronóstico

HELLP syndrome: controversies and prognosis

M. Arigita Lastra* y G.S. Martínez Fernández



Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

Disponible en Internet el 16 de agosto de 2020

Introducción

El síndrome HELLP es una complicación obstétrica descrita en 1983 por Weinstein y caracterizada por la presencia de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas (*elevated liver enzymes*) y plaquetopenia (*low platelet*)¹. Se trata de una entidad clínica considerada como una variante o una complicación de la preeclampsia (PE) grave, pero algunos autores consideran que se trata de un síndrome no relacionado con la PE, puesto que hasta en el 15-20% de los casos se presenta sin proteinuria ni hipertensión arterial (HTA)².

En este número de la revista se publica un trabajo en el que se describen las características clínicas y analíticas de una serie de 28 casos de síndrome HELLP. De estos 28 casos, en 17 (61%) fue necesario el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 10 casos (36%) presentaron complicaciones relacionadas con el síndrome HELLP³. Estas cifras nos pueden ayudar a entender la gravedad de este síndrome y la necesidad de realizar un diagnóstico precoz.

El tratamiento del síndrome HELLP consiste en la finalización de la gestación, que habitualmente conlleva la resolución de las manifestaciones clínicas y analíticas.

Epidemiología

El síndrome HELLP aparece en el 5-9 de cada 1.000 gestaciones y en el 10-20% de los casos con PE severa. En el 70% de los casos aparece antes del parto, desarrollándose el 80% por debajo de la semana 37 de gestación, y el 10% por debajo de la semana 27 de gestación. En el postparto, la mayoría aparece en las primeras 48 horas, aunque puede aparecer hasta siete días después del parto⁴.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del síndrome HELLP es el antecedente de trastornos hipertensivos del embarazo en gestaciones previas, siendo el riesgo de recurrencia mayor a medida que se presentan a edades gestacionales más tempranas⁵.

Etiopatogenia

La etiopatogenia del síndrome HELLP continúa siendo desconocida. Si consideramos que se trata de una forma severa de PE, su desarrollo estaría relacionado con una anomalía en la placentación que desencadena un desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos. Sin embargo, existen diferencias en el perfil angiogénico de los casos de síndrome HELLP aislado, HELLP asociado a PE y PE severa, presentando los casos de síndrome HELLP aislado una ratio SFlt1/PlGF menor que los casos asociados a PE severa⁶. Algunos casos de síndrome HELLP podrían estar relacionados

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.arigita@gmail.com
(M. Arigita Lastra).

con microangiopatías trombóticas, causadas por disregulación del complemento, lo cual abre una vía hacia posibles tratamientos con terapia biológica dirigida⁷.

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas fundamentales son dolor epigástrico, dolor abdominal localizado en cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos. La mayoría de los pacientes refiere malestar general los días previos. Entre el 30 y 60% de las mujeres refieren dolor abdominal, y el 20% presentan síntomas visuales. En el examen físico, el 85% de las pacientes presentan hipertensión y proteinuria, siendo frecuente también la presencia de edemas y de aumento de peso en los días previos⁸. La sintomatología habitualmente evoluciona rápidamente presentando agravamientos súbitos. La regresión espontánea de la clínica ocurre de forma excepcional.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece mediante la presencia de las anomalías en los parámetros analíticos que constituyen el acrónimo del síndrome HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia. Existen diferentes criterios diagnósticos, (tabla 1), siendo los más ampliamente utilizados los descritos por Sibai en la clasificación Tennessee⁸.

- Hemólisis: se produce una anemia hemolítica microangiopática reflejo de disfunción endotelial con daño a nivel de la íntima de pequeños vasos⁴. Esta anemia se manifiesta en la presencia de disminución de hemoglobina, esquistocitos en sangre periférica, disminución de haptoglobina y elevación de la enzima lactato deshidrogenasa sérica (LDH). Este último parámetro es el más comúnmente utilizado como criterio diagnóstico de hemólisis.
- Elevación de enzimas hepáticas: la elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) refleja la presencia de daño hepático. Existe controversia respecto al punto de corte utilizado para establecer el diagnóstico. El *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) recomienda como punto de corte el doble del límite alto de normalidad, evitando así la confusión por los diferentes puntos de corte entre laboratorios⁹.
- Plaquetopenia: es debida al incremento en su consumo. Las plaquetas se encuentran activadas y adheridas a las células endoteliales dañadas, produciéndose, por lo tanto, un incremento del recambio plaquetario⁸. Habitualmente se utiliza como criterio diagnóstico la presencia de menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas.

Habitualmente se clasifica en HELLP completo cuando están presentes los tres parámetros y HELLP incompleto cuando aparecen únicamente uno o dos elementos de la tríada.

Otra forma de clasificación del síndrome HELLP es la clasificación Mississippi¹⁰, menos empleada en la práctica clínica y que establece tres clases en función de la gravedad de la plaquetopenia y de los niveles de AST/ALT (tabla 1).

Diagnóstico diferencial

Existen enfermedades graves que pueden imitar el síndrome HELLP (tabla 2). Se trata de síndromes como el hígado graso agudo del embarazo, síndrome hemolítico urémico (SHU), púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el lupus eritematoso sistémico (LES), que pueden tener una elevada morbimortalidad, de ahí la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial preciso para poder realizar un manejo adecuado¹¹.

Además del diagnóstico diferencial con las enfermedades expuestas en la tabla 2, recientemente se ha descrito en gestantes afectas de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) un cuadro clínico, *preeclampsia like*, caracterizado por hipertensión, proteinuria, trombocitopenia y elevación de enzimas hepáticas^{12,13}. Esta situación se ha objetivado en pacientes embarazadas con neumonía grave por SARS-CoV-2. La superposición de signos y síntomas de ambas enfermedades podría dificultar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades en gestantes. La presencia de clínica respiratoria típica de COVID-19, una PCR positiva para el virus y una placa de tórax compatible con neumonía por COVID-19 pueden ayudar al diagnóstico diferencial¹³. También se ha estudiado el cociente de marcadores angiogénicos sFlt-1/PLGF, el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPAut) y el LDH como elementos de diferenciación entre ambos cuadros clínicos¹². En la COVID-19, a diferencia de la PE, al no producirse alteración en la placentación, los valores de sFlt-1/PLGF y el IPAut deberían ser normales. Por su parte, la LDH en gestantes con cuadro clínico *preeclampsia like* suele encontrarse en valores menores a 600 U/L. No obstante, nos encontramos ante una enfermedad de reciente aparición, por lo que se requieren más estudios para tener una mayor evidencia científica de la misma.

Manejo del síndrome HELLP

Dado que el tratamiento del síndrome HELLP es la finalización de la gestación, se establecen tres opciones de manejo:

- Finalización inmediata de la gestación: es la opción de elección en gestantes de > de 34 semanas.
- Finalización de la gestación en las 48 horas siguientes al diagnóstico, tras estabilización del cuadro y tratamiento con corticoides para maduración pulmonar fetal: es la opción elegida en la mayoría de los centros para el manejo de gestaciones por debajo de las 34 semanas.
- Manejo expectante > de 48-72 horas: aunque existe controversia en este aspecto, podría ser una opción en edades gestacionales tempranas para disminuir la morbilidad neonatal.

Manejo inicial

En primer lugar, ante la sospecha de síndrome HELLP se debe evaluar a la paciente para establecer el diagnóstico. Se evaluarán las manifestaciones clínicas maternas y se realizará exploración física general y obstétrica. Como exploraciones complementarias se solicitarán hemograma, estudio de coagulación, AST/ALT, LDH, haptoglobina o fro-

Tabla 1 Parámetros de laboratorio en los principales criterios diagnósticos y clasificación del síndrome HELLP

	LDH	AST/ALT	Plaquetas
<i>Criterios Tennessee</i>	≥ 600 UI/L	≥ 70 UI/L	< 100x10 ⁹ /L
<i>Criterios ACOG</i>	≥ 600 UI/L	>2x límite alto normalidad	< 100x10 ⁹ /L
<i>Clasificación Mississippi</i>			
Clase I	> 600 UI/L	≥ 70 UI/L	≤ 50x10 ⁹ /L
Clase II	> 600 UI/L	≥ 70 UI/L	> 50x10 ⁹ /L y ≤ 100x10 ⁹ /L
Clase III	> 600 UI/L	≥ 40 UI/L	> 100x10 ⁹ /L y ≤ 150x 10 ⁹ /L

Tabla 2 Diagnóstico diferencial del síndrome HELLP

Signos y síntomas/ hallazgos de laboratorio	HELLP	Hígado graso agudo del embarazo	Púrpura trombótica trombocitopénica	Síndrome hemolítico urémico	Lupus eritematoso sistémico
Hipertensión	85%	50%	20-70%	80-90%	80% si AAF o nefritis
Proteinuria	85%	30-50%	Asociado a hematuria	80-90%	100% si nefritis
Anemia hemolítica	50-100%. Severa	Poco frecuente	100%. Severa	100%. Severa	7% si AAF
Lactato	> 600	Variable	> 1.000	> 1.000	Si AAF
deshidrogenasa					
Plaquetopenia	> 20x x10 ⁹ /L	> 50 x10 ⁹ /L	< 20 x10 ⁹ /L	> 20 x10 ⁹ /L	> 20 x10 ⁹ /L
Transaminasas	++	++	+/-	+/-	Elevadas si AAF
Insuficiencia renal	20%	90-100%	30%	100%	40-80%
Hipoglucemia	No	Presente. Severa	No	No	No
Coagulación Intravascular Diseminada (CID)	Raro	Frecuente	Raro	Raro	Raro
ADAMTS 13 < 10%	Ausente	Ausente	Presente	Ausente	Ausente
SFLI1/PLGF	> 85	< 38	< 38	< 38	< 38

AAF: Anticuerpos antifosfolípidos.

tis periférico para estudio de esquistocitos y se evaluará la presencia de proteínas en orina. También se debe evaluar el estado fetal mediante ecografía y registro cardiotocográfico fetal¹⁴.

Inicialmente se manejará a la paciente con fluidoterapia, tratamiento antihipertensivo en caso de HTA y tratamiento con sulfato de magnesio para la prevención de las complicaciones neurológicas.

Manejo expectante del síndrome HELLP

En gestaciones por debajo de 34 semanas existe acuerdo en realizar un manejo conservador del síndrome HELLP durante 48-72 horas para permitir administrar corticoides para la maduración pulmonar fetal. Sin embargo, existe gran controversia acerca de mantener el manejo conservador más allá de las 48 horas. No se han realizado ensayos clínicos con asignación aleatoria que comparen manejo expectante > 48 horas versus manejo activo con finalización inmediata de la gestación, pero el manejo conservador puede ser una opción en gestaciones pretérmino, siempre que se realice una estricta vigilancia materna y fetal. Por supuesto, los beneficios del manejo conservador se deben balancear con el riesgo de aparición de complicaciones tanto mater-

nas como fetales. En un reciente estudio de cohortes que comparaba manejo activo con manejo conservador y que incluía 118 pacientes, se observó un mayor riesgo de hemorragia postparto y de morbilidad neonatal en el grupo de manejo activo, permitiendo el manejo conservador alargar la gestación de tres a 30 días¹⁵.

Independientemente de que se decida optar por un manejo conservador, las primeras 48 horas o más allá de 48 horas, la presencia de complicaciones graves maternas o fetales es una indicación para finalizar la gestación de forma inmediata.

Terapia con corticoides en el síndrome HELLP

Existe gran cantidad de evidencia científica acerca de la utilización de corticoides en el parto pretérmino (por debajo de las 34 semanas) para acelerar la madurez pulmonar fetal. La utilización de dosis altas de betametasona se emplea para prevenir las complicaciones neonatales también en el síndrome HELLP. Es fuente de gran controversia, por el contrario, el empleo de corticoides para prevenir las complicaciones maternas.

Algunos autores proponen el empleo de corticoides a altas dosis con el objetivo de mejorar la morbilidad materna,

dado que podrían disminuir el edema, inhibir la activación endotelial y reducir la disfunción endotelial, prevenir la anemia trombotica microangiopática e inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias⁴. Sin embargo, a pesar de los beneficios teóricos de la terapia con corticoides, los ensayos clínicos aleatorizados realizados no han podido demostrar un beneficio clínico. En la revisión Cochrane publicada en 2010 que evaluaba el empleo de corticoides en el síndrome HELLP¹⁶, únicamente se mostró un mayor recuento de plaquetas en mujeres tratadas con corticoides, siendo mayor el beneficio en las mujeres tratadas con dexametasona respecto a betametasona, pero no se evidenciaron beneficios en cuanto a morbilidad materna. Un meta-análisis publicado en 2015 también encontró en mujeres tratadas con corticoides un mayor recuento plaquetario y una reducción en la estancia hospitalaria y en la necesidad de transfusión¹⁷. A nivel práctico, los corticoides, aunque no mejoren significativamente la morbilidad materna, nos pueden ayudar a recuperar las cifras de plaquetas, dando oportunidad en este grupo de pacientes al empleo de anestesia loco-regional.

Finalización de la gestación

Ya se ha comentado previamente que el tratamiento del síndrome HELLP es la finalización de la gestación. El síndrome HELLP no es una indicación *per se* de cesárea, por lo que el parto vaginal es la vía de elección en caso de que no haya indicaciones obstétricas de cesárea. La transfusión de plaquetas habitualmente se recomienda en caso de parto vaginal por debajo de $20 \times 10^9/L$ y en caso de cesárea electiva por debajo de $50 \times 10^9/L$ ¹⁸.

Manejo postparto

Habitualmente se produce un empeoramiento en los parámetros analíticos en las primeras 24-48 horas, por lo que es aconsejable realizar controles analíticos. Los parámetros analíticos y la clínica van mejorando a partir de las primeras horas, pero en el caso de pacientes que han presentado casos más severos, la mejoría puede verse retrasada. En el caso de las pacientes que debutan en el postparto, el manejo es el mismo que anteparto, aunque presentan un mayor riesgo de edema pulmonar e insuficiencia renal⁴.

Las pacientes en las que exista un riesgo alto de presentar complicaciones severas o aquellas en estado crítico se beneficiarían del ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Las indicaciones potenciales de ingreso en una unidad de cuidados intensivos serían: rotura hepática o fallo hepático fulminante, coagulación intravascular diseminada (CID), fracaso renal agudo, transfusiones masivas, síndrome de pulmón politransfundido, isquemia cardíaca o cardiomiopatía¹⁸.

Pronóstico

Complicaciones maternas

El síndrome HELLP se asocia a complicaciones tanto maternas como neonatales.

Aunque el pronóstico de las pacientes con síndrome HELLP es en general bueno, las complicaciones maternas son relativamente comunes y se asocian con la presencia de sintomatología severa y anomalías de laboratorio¹⁹.

El hematoma subcapsular hepático se ha descrito en alrededor del 1% de los casos de síndrome HELLP. Se trata de una complicación severa y potencialmente mortal. Habitualmente se produce en el lóbulo hepático derecho. La sintomatología consiste en dolor intenso y súbito en epigastrio, cuadrante abdominal superior derecho, omalgia derecha, anemia e hipotensión²⁰. El diagnóstico se puede realizar mediante ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). El manejo habitual es conservador, con pruebas de imagen seriadas para ver la evolución y transfusiones de hemoderivados en caso necesario. En caso de rotura del hematoma, se puede optar por manejo conservador si la rotura es contenida o tratamiento quirúrgico con un equipo con amplia experiencia en cirugía hepática, siendo necesario incluso el trasplante hepático⁸.

El desprendimiento de placenta puede ocurrir hasta en el 16% de las pacientes y es una de las principales causas de muerte fetal y de hemorragia postparto. También es frecuente que el síndrome HELLP se complique por la presencia de coagulación intravascular diseminada (CID), que se ha descrito hasta en el 20% de los pacientes y se asocia también a la hemorragia postparto¹⁹. La CID es frecuente en los casos de síndrome HELLP asociados a desprendimiento de placenta, y en estos casos también aumenta el riesgo de fracaso renal agudo, edema pulmonar y necesidad de transfusiones. Son también frecuentes en estas pacientes las complicaciones de la herida quirúrgica⁴.

Otras complicaciones menos frecuentes reportadas en series de casos incluyen síndrome de distrés respiratorio, infarto, edema y hemorragia cerebral⁸.

La mortalidad materna reportada se sitúa alrededor del 1%, siendo más elevada en los casos de síndrome HELLP complicados con rotura hepática⁴.

Complicaciones neonatales

Las complicaciones neonatales se relacionan con la edad gestacional y el peso al nacimiento, puesto que alrededor del 70% de los nacimientos se producen por debajo de las 37 semanas. La mortalidad neonatal se sitúa entre el 7 y el 20%, siendo las causas principales de muerte el desprendimiento de placenta y la restricción de crecimiento intrauterino⁸.

Riesgo de recurrencia

En mujeres con antecedente de síndrome HELLP, el riesgo de presentar algún tipo de trastornos hipertensivos en gestaciones posteriores se sitúa entre el 5 y el 52%. El 7% de las pacientes desarrollarán síndrome de HELLP nuevamente, el 18% PE y el 18% HTA gestacional⁵. Las mujeres que han presentado un síndrome HELLP por debajo o a la semana 28 tienen mayor riesgo de presentar diversas complicaciones obstétricas como parto pretérmino, trastornos hipertensivos de la gestación y óbito intrauterino.

Conclusiones

Existe controversia en cuanto al origen del síndrome HELLP como una variante de PE grave o un síndrome separado de los trastornos hipertensivos del embarazo.

La presencia de diferentes clasificaciones y diferentes criterios diagnósticos hacen en ocasiones difícilmente comparables los resultados de los ensayos clínicos.

Aunque existe acuerdo en cuanto al manejo del síndrome HELLP por encima de las 34 semanas, su manejo por debajo de las 34 semanas es controvertido, especialmente en lo referente al tratamiento con corticoides más allá de la maduración pulmonar.

Bibliografía

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:159–67.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311–6.
- Ghelfi AM, Garavelli F, Passarino FA, Diodati S, Calcaterra MG, Hails EA, et al. HELLP Syndrome: clinical-analytical characteristics and evolution observed in two years of experience. *Hipertens y Riesgo Vasc.* 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532671/>.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:1–15.
- Van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DNM, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: An individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:624e1–17.
- Trottmann F, Baumann M, Amylidi-Mohr S, Surbek D, Risch L, Mosimann B, et al. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:93–6.
- Makrydimas G, Souka A, Skentou H, Lolis D, Nicolaidis K. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. *Am J Med Genet.* 2001;98:117–20.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103:981–91.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e237–60.
- Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG, et al. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1373–84.
- Morton A. Imitators of preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertens.* 2016;6:1–9.
- Mendoza M, Garcia-Ruiz I, Maiz N, Rodo C, Garcia-Manau P, Serano B, et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG.* 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479682/>.
- Futterman I, Toaff M, Navi L, Clare CA. Covid-19 and HELLP: Overlapping clinical pictures in two gravid patients. *AJP Rep.* 2020;10:e179–82. A.
- Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med.* 2002;30:483–9.
- Cavaignac-Vitalis M, Vidal F, Simon-Toulza C, Boulot P, Guerby P, Chantalat E, et al. Conservative versus active management in HELLP syndrome: results from a cohort study. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32:1769–75.
- Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010.
- Mao M, Chen C. Corticosteroid therapy for management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP) syndrome: A meta-analysis. *Med Sci Monit.* 2015;21:3777–83.
- Lam M, Dierking E. Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2017;7:136–41.
- Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:444–8.
- Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Fleisch I, Rodegerdts EA, Becker HD. Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome: Evaluation of diagnostic and therapeutic options - A unicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:106–12.