

Síndrome HELLP en embarazos pretérmino: evidencia fisiopatológica para uso de corticoides anteparto

Fabián Ramiro Carreño-Almánzar*

*Médico Interno. Auxiliar de investigación Grupo Para la Renovación Educativa de la Medicina Interna (GERMINA-UIS). Miembro Sociedad Estudiantil de Investigación Médica de los estudiantes de medicina de la UIS (SEIMED-UIS). Escuela de medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Dr. Fabián Carreño. Transversal 20 No. 8 – 12. Mirador de Arenales. Girón. Santander. Colombia. Correo electrónico: faracaal@gmail.com.

RESUMEN

Introducción: el uso de corticoides anteparto podría atenuar el proceso inflamatorio del síndrome HELLP en embarazos pretérmino permitiendo mejorar los desenlaces materno-neonatales. **Objetivo:** identificar los beneficios materno-neonatales del uso de corticoides preparto en embarazos pretérmino complicados con HELLP mediante una revisión de la literatura. **Metodología:** se realizó una revisión entre julio y septiembre del 2013 que incluyó ensayos clínicos, en inglés o español sobre la utilidad de los corticoides anteparto en embarazos pretérmino complicados con síndrome HELLP y las repercusiones materno-fetales de su uso. **Resultados:** se revisaron cuatro ensayos clínicos que incluyeron 248 embarazos que comparaban el uso de dexametasona, betametasona o prednisolona con el placebo encontrándose potenciales beneficios como la prolongación del embarazo, la reducción de exacerbaciones y la reducción de necesidad de transfusiones en esta población. **Conclusiones:** la corticoterapia podría ser útil en la estabilización de pacientes preparto entre las 48 a 72 horas para garantizar el traslado a centros de mayor complejidad, en la reducción de recurrencias del síndrome HELLP en el manejo expectante en embarazos pretérmino y en la reducción de transfusiones; sin embargo son necesarios más estudios para evaluar sus indicaciones. MÉD.UIS. 2015;28(1):53-63.

Palabras Clave: Síndrome HELLP. Dexametasona. Betametasona. Corticoesteroides. Trabajo de parto prematuro.

HELLP syndrome in preterm pregnancies: pathophysiologic evidence for antepartum use of corticosteroids

ABSTRACT

Introduction: the use of antepartum corticosteroids may attenuate the inflammatory process of HELLP syndrome in preterm pregnancies allowing improved maternal and neonatal outcomes. **Objective:** identifying maternal and neonatal benefits of using corticosteroids in antepartum preterm pregnancies complicated by HELLP through a review of the literature. **Methodology:** A review was conducted between July and September 2013, including clinical trials in English or Spanish about the usefulness of antepartum corticosteroids in preterm pregnancies complicated by HELLP syndrome and fetal-maternal repercussions of its use. **Results:** four clinical trials involving 248 pregnancies comparing the use of dexamethasone, betamethasone or prednisolone with placebo were reviewed, potential benefits as prolonging pregnancy, reducing exacerbations and reduced need for transfusions in this population was found. **Conclusions:** corticosteroid therapy may be useful in stabilizing antepartum patients between 48-72 hours to ensure the move to more complex centers, in reducing recurrence of HELLP syndrome, in expectant management in preterm pregnancies and reducing transfusion need; however, more studies are needed to assess this indications. MÉD.UIS. 2015;28(1):53-63.

Keywords: HELLP syndrome. Dexamethasone. Betamethasone. Adrenal cortex hormones. Obstetric labor, premature.

¿Cómo citar este artículo?: Carreño-Almánzar FR. Síndrome HELLP en embarazos pretérmino: evidencia fisiopatológica para uso de corticoides anteparto. MÉD.UIS. 2015;28(1):53-63.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una complicación incluida dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo, que ocurre como consecuencia de la implantación anormal de la placenta conllevando a un estado inflamatorio sistémico^{1,2}. La PE se asocia a nuliparidad, edad materna mayor de 40 años, antecedente personal o familiar de PE, gestaciones múltiples, períodos intergenésicos cortos o prolongados, diabetes, obesidad, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, enfermedades autoinmunes y controles prenatales irregulares³⁻⁵. La incidencia varía entre el 2 y 10% de los embarazos y según la OMS en países en desarrollo es siete veces más frecuente que en países desarrollados⁶.

Clínicamente se ha clasificado la PE en leve y severa, en la primera existe hipertensión mayor o igual a 140/90 mmHg y proteinuria mayor o igual 300 mg/24h, mientras que en casos severos existe hipertensión en rangos críticos mayores de 160/110 mmHg o fenómenos trombóticos, microangiopáticos con franco compromiso del encéfalo, hígado o riñón (proteinuria ≥ 3 g/24h)^{7,8}. Dentro del espectro de la PE severa se incluye la eclampsia y el síndrome de HELLP cuyo significado es: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (*Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* según su traducción al inglés) que puede ser completo cuando coexisten las tres condiciones o incompleto cuando existen al menos dos. El síndrome HELLP ocurre entre el 0,5 y 0,9% de todos los embarazos, representa entre el 10 y el 20% de PE severa¹⁰ y el 70% ocurre antes del parto¹¹. Se ha descrito que del total de muertes por PE severa, hasta el 38,5% se debieron a síndrome HELLP con eclampsia y 28,6% a síndrome HELLP aislado.

Las causas más frecuentes de deceso fueron la hemorragia cerebral, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la ruptura hepática y la falla multi-orgánica¹². Por otro lado, Ertan *et al.* en el 2002 encontraron que las principales complicaciones fetales fueron el retardo de crecimiento intrauterino que se correlaciona con el nivel plaquetario y el parto pretérmino¹³.

El sistema de triple clasificación de Mississippi del síndrome HELLP, agrupa los pacientes de acuerdo al nivel de trombocitopenia (Ver Tabla 1)^{14,15}. Como la trombocitopenia del embarazo se manifiesta con niveles plaquetarios entre 100 000 y 150 000, la clase 3 se ha considerado un estado transicional en la progresión de la enfermedad^{10,16}.

Tabla 1. Clasificación de Mississippi para el Síndrome HELLP⁽¹⁵⁾

	Clase 1	Clase 2	Clase 3
LDH	≥ 600 U/L	≥ 600 U/L	≥ 600 U/L
AST / ALT	≥ 70 U/L	≥ 70 U/L	≥ 40 U/L
Plaquetas	$< 50.000/\mu\text{L}$	50.000 – 100.000/ μL	100.000 – 150.000/ μL

Fuente: Martin JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):914-34.

El tratamiento definitivo de la PE y sus complicaciones es la terminación del embarazo; no obstante, esta aumenta la morbimortalidad neonatal en embarazos de menos de 34 semanas^{17,18} y especialmente en gestaciones menores de 24 semanas las posibilidades de supervivencia son bajas. Teniendo en cuenta esta dificultad se ha propuesto el manejo “expectante” que pretende prolongar el embarazo hasta las 34 semanas con manejo sintomático para evitar estos eventos¹⁹. Este tratamiento consta de antihipertensivos, sulfato de magnesio y corticoides para inducir maduración pulmonar²⁰; sin embargo, cuando se han comparado las dos intervenciones los resultados no han sido concluyentes²¹⁻²³.

En el síndrome HELLP se han propuesto tres esquemas de manejo teniendo en cuenta la edad gestacional y la severidad de cada caso, favoreciendo el manejo conservador en embarazos lejanos del término (Ver Tabla 2); sin embargo, la vía de elección sigue siendo el parto vaginal^{10,22,24}. Desde 1984 se ha observado mejoría de los parámetros bioquímicos y clínicos en pacientes con síndrome HELLP con la administración de corticoides para maduración pulmonar fetal²⁵, por esta razón se ha estudiado su utilidad antiinflamatoria en el manejo expectante del síndrome HELLP^{19,26}. En Alemania un caso de síndrome HELLP con 25 semanas de gestación manejada con 40 mg de metilprednisolona intravenosa/día logró prolongar el embarazo 33 días²⁷. Con base en estas descripciones y contando con las propiedades teóricas de los corticoides, estos podrían disminuir los efectos proinflamatorios del síndrome HELLP. Entre sus efectos se encuentra el aumento en la expresión de genes antiinflamatorios como la lipocortina-I y el antagonista del receptor de Interleuquina-1 así como la disminución de transcripción de citoquinas proinflamatorias por la vía del NF- κ B como IL1-6, IL11-13, Interferón γ , TNF α

y moléculas de adhesión²⁸. Estos efectos sobre el endotelio vascular y leucocitos, llevan consigo una disminución de la respuesta inflamatoria, diapédesis y edema; además inhibe la agregación plaquetaria por la vía del ácido araquidónico, la adenosina difosfato, el colágeno y la trombina²⁹; disminuye los factores antiangiogénicos como la sFlt-1 asociada a la PE por la inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial y factor de crecimiento placentario³⁰⁻³². Entre los corticoides estudiados se encuentra la dexametasona, la betametasona y la prednisolona; sin embargo, por sus efectos en la maduración pulmonar fetal han sido más estudiados los dos primeros tanto sus efectos anteparto como postparto³³.

Tabla 2. Esquemas para el manejo del síndrome HELLP

Esquema	Especificaciones
1	Urgencia, finalizar inmediatamente el embarazo en gestaciones mayores de 34 semanas.
2	Inducir el nacimiento luego de 48 horas de ingreso. Brinda un período ventana para evaluar y estabilizar la madre en embarazos entre 27 a 34 semanas.
3	Manejo sintomático expectante que prolonga el embarazo por más de 48 horas. Se considera en embarazos menores de 27 semanas.

Fuente: adaptada de: Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth. 2009;9:8.

Con la presente revisión se pretenden identificar los potenciales beneficios materno-neonatales del uso de corticoides preparto en embarazos pretérmino complicados con HELLP completo o incompleto y su impacto en la salud del binomio materno-fetal.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en PubMed, usando palabras MeSH en inglés de la siguiente forma: (((“HELLP Syndrome”[Mesh]) NOT “Postpartum Period”[Mesh])) AND((((“AdrenalCortexHormones”[Pharmacological Action]) OR “Betamethasone”[Mesh]) OR “Dexamethasone”[Mesh]) OR “Prednisolone”[Mesh]) OR “Prednisone”[Mesh]); la búsqueda se realizó entre julio y septiembre del 2013. Se usaron filtros

según tipo de artículo para ensayos clínicos y según disponibilidad de texto completo. Se incluyeron publicaciones en inglés o español con resumen y texto completo disponibles. Se revisaron ensayos clínicos, cuya población de estudio fueron embarazos menores de 37 semanas, con síndrome HELLP y sin importar fecha de publicación. Se excluyeron estudios que evaluaran los efectos maternos exclusivamente de los corticoides, aquellos que no usaran placebo en el grupo control o en los cuales el uso de corticoides fuera posterior al parto exclusivamente.

Se revisaron los títulos y resúmenes de los ensayos clínicos para identificar su potencial elegibilidad aplicando los criterios de inclusión antes mencionados. Se aplicó la lista de chequeo CONSORT a las publicaciones y posteriormente fueron leídos para extraer datos sobre las características de la muestra tales como edad gestacional, edad materna, la medicación recibida tales como tipo de corticoide, tiempo de tratamiento y dosis, los desenlaces como el tiempo promedio de prolongación del embarazo, las complicaciones, el estado de salud materno y neonatal final y por último las conclusiones y recomendaciones de cada estudio.

RESULTADOS

Se encontraron 85 publicaciones relacionadas con Síndrome HELLP, de los cuáles 11 fueron filtrados como ensayos clínicos, siete de ellos fueron excluidos, debido a que dos eran estudios eran de farmacocinética y farmacodinámica^{30,34}, un artículo no tuvo comparación con placebo y estaba en portugués³⁵, hubo una carta al editor de un ensayo clínico³⁶, otro fue un estudio comparando la utilidad de dos corticoides³⁷, otro se trató de una cohorte retrospectiva³⁸ y por último un estudio que evaluó la utilidad de los corticoides postparto³⁹. Finalmente cuatro publicaciones fueron elegidas de acuerdo a los criterios de inclusión (Ver Figura 1). De estos cuatro ensayos clínicos uno se realizó en Colombia en el Hospital Universitario del Valle entre el 2001 y el 2003 y fue publicado en el 2005.

Se encontró una muestra total de 248 embarazos en los cuatro estudios, sin embargo, la cantidad de pacientes incluidas por estudio no superaron las 132 personas. Las edades maternas fueron homogéneas, entre 14 y 44 años; no obstante difieren en aspectos raciales. Los criterios de síndrome HELLP fueron similares, según Sibai; en dos de los estudios los niveles de AST/ALT se ajustaron a 50 U/L y en un

estudio sólo se evaluaron pacientes con síndrome HELLP clase 2 y 3. Dos estudios compararon la eficacia de la dexametasona a dosis similares^{40,41}, otro estudio comparó la utilidad de la betametasona⁴² y

uno la utilidad de la prednisolona⁴³. Dos estudios no fueron enmascarados^{40,42} y los niveles plaquetarios de ingreso fueron similares en todos los estudios (Ver Tabla 3).

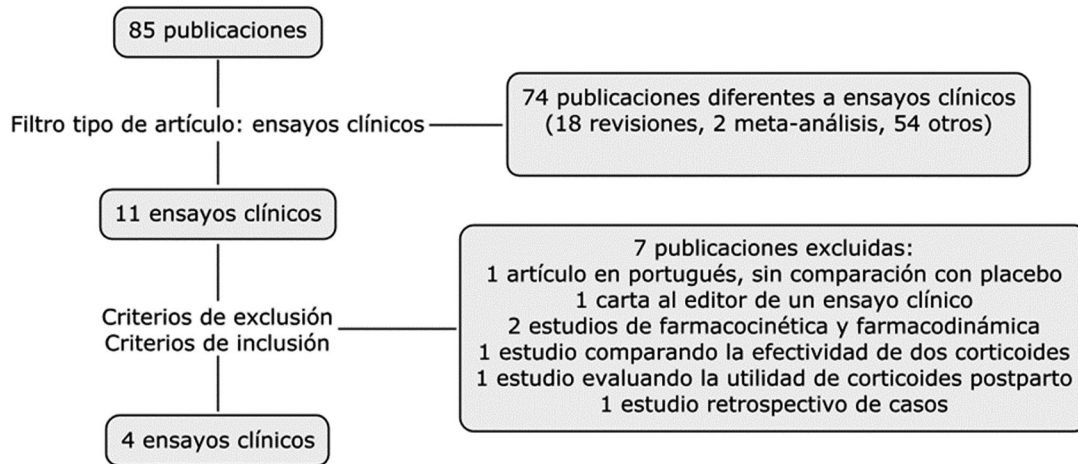


Figura 1: Flujograma de la revisión sistemática

Fuente: Autor

La prolongación media de los embarazos complicados por HELLP no fue mayor de una semana, siendo estadísticamente significativa para el grupo experimental en el estudio de Magann⁴⁰ con un total de 25 personas, sin embargo, en el estudio de Fonseca⁴¹ que incluyó 132 mujeres no se mencionó el tiempo entre el inicio de la corticoterapia y el parto. En dos estudios (Magann y Van Runnard)^{40,43} para una muestra de 56 mujeres, se encontró una diferencia significativa en los tiempos de recuperación plaquetaria (plaquetas >100 000/ μ L) versus dos estudios (Fonseca y Ozer)^{41,42} con una muestra de 192 mujeres en los que no se encontró diferencia significativa en los tiempos de recuperación plaquetaria y porcentajes de cambio (niveles iniciales versus niveles más bajos presentados) respecto a los grupos control. En tres estudios con un tamaño de muestra de 123 pacientes, no hubo diferencias significativas en los tiempos y porcentaje de disminución de LDH y transaminasas⁴¹⁻⁴³ versus un estudio con un tamaño de muestra de 25 pacientes que demostró disminución significativa de LDH y AST a las 36 horas de inicio de la terapia⁴⁰ (Ver Tabla 4).

En un estudio⁴⁰ hubo deterioro materno postparto inmediato caracterizado por la disminución del volumen plaquetario y el aumento de las transaminasas; sin embargo en el grupo experimental, el deterioro inició 12 a 36 horas después de la última dosis de dexametasona con autoresolución en las

primeras 96 horas para ambos casos. Se reportaron cinco muertes maternas: tres por falla hepática, una por accidente cerebro vascular y otra por ruptura hepática con coagulación intravascular diseminada. Como complicaciones se presentaron 18 casos de eclampsia, 15 casos de infecciones y complicaciones hematológicas tipo sangrado severo con requerimiento de transfusiones, tiempo parcial tromboplastina prolongado y fibrinógeno bajo los cuales tuvieron mayor incidencia en el grupo control (p=0,01).

En dos estudios con un tamaño de muestra de 192 pacientes no se reportaron desenlaces neonatales^{41,42}, en relación con el bajo peso al nacer (<2500 g) en dos estudios con un tamaño de muestra de 85 pacientes no hubo diferencia significativa entre los grupos comparados^{40,42} y en dos estudios con un tamaño de muestra total de 56 pacientes se registraron 11 muertes, cuatro perinatales y siete neonatales, de las cuales siete se dieron en el grupo placebo y cuatro en el grupo con esteroide^{40,43}. La hemorragia intraventricular y la enterocolitis necrosante fueron más frecuentes en el grupo experimental de un estudio con una muestra de 31 embarazos, mientras el síndrome de dificultad respiratoria fue más común en el grupo control; en ese mismo estudio se encontró una estancia promedio en unidad de cuidados intensivos neonatal mayor a dos semanas, la cual fue similar para los grupos comparados⁴³ (ver Tabla 5).

Tabla 3. Características de los estudios.

Estudio	Tipo de estudio	Características de la muestra	Distribución de los grupos (E y C)	Características de la corticoterapia en estudio	Características maternas
Magann EF et al. 1994 (40)	ECA Controlado no enmascarado	25 mujeres con embarazos de 24 a 37 semanas y síndrome HELLP clase 2 y 3.	(E): 12 pacientes (C): 13 pacientes	10 mg de dexametasona intravenosa cada 12 horas hasta el parto, administración de corticoides postparto.	Relación raza negra:blanca 2:1 en (C) y 1:1 en (E). Mujeres entre 16 y 31 años, sin diferencia significativa en el número de embarazos. Las plaquetas de ingreso fueron de $69\ 300 \pm 23\ 000$ para (E) y de $106\ 800 \pm 53\ 000$ para (C).
Fonseca JE et al. 2005 (41)	ECA controlado enmascarado	132 mujeres: 60 embarazadas con edad gestacional media: 33,6 semanas (20-41) y síndrome HELLP completo clase 1 y 2 y 72 con HELLP en los primeros tres días posparto.	(E): 66 pacientes (C): 66 pacientes	10 mg de dexametasona intravenosa cada 12 horas hasta el parto y tres dosis adicionales postparto de 10 mg cada 12 horas.	Mujeres entre 14 y 44 años, con una paridad media de 2,4 (0-12 embarazos), con plaquetas de ingreso $58\ 446 \pm 21\ 053$ en (C), y $61\ 171 \pm 18\ 912$ en (E).
Van Rynnard PJ et al. 2006 (43)	ECA enmascarado	31 Embarazadas con síndrome HELLP <30 semanas en manejo expectante, excluidas quienes requirieran inmediata terminación del embarazo. (Definición de síndrome HELLP según Sibai).	(E): 15 pacientes (C): 16 pacientes	50 mg de prednisolona en 100 mL de SSN cada 12 horas, hasta dos días después del parto o máximo 14 días anteparto. Con escala de suspensión: 4 días con dosis de 50, 20, 10 y 5 mg VO. Todas recibieron 11,4 mg de Betametasona para maduración pulmonar fetal al inicio del estudio.	Mujeres caucásicas entre 27 y 34 años, predominantemente primigestantes (14 E <i>versus</i> 13 C). Plaquetas de ingreso: $63\ 000 \pm 22\ 000$ (E) y $74\ 000 \pm 23\ 000$ (C). LDH: $1.410,5 \pm 1.132$ (E) y $1.069,3 \pm 654$ (C). AST: $154,1 \pm 241$ (E) y $89,2 \pm 68$ (C).
Ozer A et al. 2009 (42)	ECA no enmascarado.	60 embarazadas con síndrome HELLP clase 1,2 y 3 (Sibai) entre 28 y 36 semanas sin comorbilidades.	(E): 30 pacientes (C): 30 pacientes	12 mg betametasona Intramuscular cada 12 horas hasta cumplir criterios para suspensión (LDH <600; AST-ALT <70 -<50 para clase 3; plaquetas > 150 000. Todas con dosis de maduración pulmonar al iniciar el estudio.	Mujeres entre 20 y 35 años, con síndrome HELLP primordialmente clase 2 (17 E <i>versus</i> 12 C), con conteo plaquetario $79\ 400 \pm 34\ 000$ (E) <i>versus</i> $81\ 600 \pm 42\ 600$ (C); LDH: 1.331 ± 620 (E) <i>versus</i> 1.240 ± 621 (C).

(E): grupo experimental; (C): grupo control; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Fuente: Autor

Tabla 4. Respuestas al tratamiento

Estudios	Características del Seguimiento	Ventana inicio terapia-parto	Recuperación plaquetaria	Recuperación LDH, AST-ALT
Magann EF et al. 1994(40)	Mediciones de PAM y gasto urinario cada cuatro horas. Hematocrito, plaquetas, LDH y transaminasas cada seis horas	(E): 41 ± 15 h (C): $15 \pm 4,5$ h (p= 0,0068)	Aumento plaquetario significativo en (E) a las 24 horas (p= 0,046). Tasa de cambio plaquetario: (E): 0,603 <i>versus</i> (C): -1,936 [Unidades/hora - 1] (p= 0,0063)	Disminución significativa en (E) a las 36 horas de LDH y AST (p= 0,036 y 0,048).
Fonseca JE et al. 2005(41)	Mediciones de PA y gasto urinario cada dos horas. Plaquetas, LDH, transaminasas y creatinina cada 12 horas	No dato	No diferencias en tiempos de recuperación (plaquetas > 100 000) (E): RR= 1,2 IC 95%: (0,8-1,77) <i>versus</i> (C): RR: 1	No diferencias en tiempos de recuperación (LDH <600 y AST <70) (E): RR= 0,9 (0,53-1,52) para LDH y 0,6 (0,39-1,05) para AST <i>versus</i> (C): RR: 1
van Runnard PJ et al. 2006(43)	Mediciones de plaquetas, LDH, transaminasas cada 24 horas sin exacerbaciones y cada 6 horas con exacerbaciones	(E): $6,9 \pm 5,1$ días (C): 8 ± 8 días (p= 0,830)	Diferencias significativas en tiempos de recuperación (plaquetas > 100 000). (E): $1,7 \pm 0,9$ días <i>versus</i> (C): $6,2 \pm 3$ días (p= 0,006)	No hubo diferencias significativas en tiempos de recuperación (LDH <600 y AST <70). LDH (p=0,127); AST (p=0,284)
Ozer A et al. 2009(42)	PA y gasto urinario cada hora, plaquetas, LDH, transaminasas, creatinina cada seis horas	(E): $13,4 \pm 24,7$ h (C): $8,1 \pm 10,3$ h (p= 0,74)	No hubo diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los niveles iniciales y los valores más altos registrados (E): +81,2% vs (C): +94,6% (p= 0,23)	No hubo diferencias significativas en el porcentaje de cambio entre los niveles iniciales y los valores más altos registrados LDH (p=0,94); AST (p=0,40)

PAM: Presión arterial media; (E): grupo experimental; (C): grupo control.

Fuente: Autor

DISCUSIÓN

BENEFICIOS DE LA CORTICOTERAPIA

Se ha planteado que el uso de corticoides podría disminuir los efectos inflamatorios del síndrome HELLP. En la presente revisión los estudios emplearon esquemas de dexametasona, betametasona y prednisolona, sin embargo, se ha encontrado que esquemas con dexametasona intravenosa cada 12 horas tendrían un efecto superior a dosis diarias intramusculares de betametasona. En 2001 Isler et al.,³⁷ compararon la efectividad de la dexametasona *versus* la betametasona en el tratamiento del

síndrome HELLP anteparto con esquemas de dexametasona 10 mg intravenosa cada 12 horas y de betametasona 12 mg intramuscular cada 24 horas en 40 pacientes con síndrome HELLP clase uno y dos; donde encontraron relaciones estadísticamente significativas en la disminución de la presión arterial, aumento del gasto urinario, disminución de AST y reducción del porcentaje de pacientes que requirieron otra medicación antihipertensiva en el grupo tratado con dexametasona comparado con el grupo con betametasona. No hubo diferencias significativas en los resultados neonatales; presentándose dos casos de sepsis neonatal en el grupo tratado con dexametasona y ninguno en el grupo con betametasona.

Tabla 5. Desenlaces materno-fetales

Estudio	Complicaciones maternas	Condición neonatal	Conclusiones
Magann EF et al. 1994(40)	Deterioro postparto de todas las pacientes (disminución del conteo plaquetario y aumento de las transaminasas) pero inicio tardío en (E) de inicio 12-36 horas después de la última dosis de dexametasona con resolución 96 horas después.	No diferencias significativas en el peso al nacer (C= 1511 ± 233 g versus E= 1758 ± 230 g). En (C): tres muertes neonatales, tres con apgar <7 a 5 minutos y uno con SDR severo. En (E): una muerte neonatal, tres con SDR leve-moderado, uno por parto vaginal con IVH y tres con apgar <7 a 5 min.	Los resultados permiten especular que dosis altas de corticoides anteparto en síndrome HELLP pueden aumentar el cuidado materno fetal posponiendo el parto en algunos fetos previables, reduciendo la necesidad de transfusiones maternas, reduciendo la morbilidad neonatal facilitando la transferencia de la madre enferma a un sitio de cuidado terciario para garantizar el adecuado manejo.
Fonseca JE et al. 2005(41)	Cuatro muertes maternas, 3 (E) versus 1 (C); tres por falla hepática severa (AST >2600) más hemólisis severa (LDH >6450) y una muerte por ACV. Eclampsia: 10 (C) versus 8 (E) (p=0,8); infecciones: 10 (C) versus 5 (E) (p=0,5); transfusión plaquetaria: 10(C) versus 12 (E) (p=1,2)	No dato	Los resultados de la administración de dexametasona en pacientes con síndrome HELLP completo clase 1 y 2 comparados con pacientes similares que recibieron placebo no reduce el número de complicaciones o la necesidad de productos sanguíneos o la disminución plaquetaria y la recuperación LDH.
van Runnard PJ et al. 2006(43)	Complicaciones en (C): 1 hematoma hepático, 1 ruptura hepática + CID, 1 ruptura hepática, CID y muerte materna.	EG al momento del parto 28,4±1,1 semanas en (E) versus 28,8±1,7 semanas en (C). Apgar <7 a los cinco minutos: 1 (E) versus 2 (C). Cuatro muertes perinatales en (C) versus tres muertes neonatales en (E). SDR grado III-IV: 6 (E) versus 8 (C). IVH grado III-IV: 4 (E) versus 2 (C). Enterocolitis necrosante grado 2-3: 0 (E) versus 2 (C). Duración en UCIN: 19,4±11,9 días (E) versus 33,2±30,9 días (C)	Cuando el manejo expectante es necesario en pacientes selectos con síndrome HELLP remoto al término, la administración prolongada de prednisolona reduce el riesgo de exacerbaciones recurrentes del síndrome HELLP.
Ozer A et al. 2009(42)	Edema pulmonar: uno en cada grupo; hematológicas seis (E) versus 13 (C) p=0,01; renales nueve (E) versus 6 (C) p=0,48; metabólicas cero (E) versus cinco (C) p=0,04. Necesidad de transfusión: (E): 4/30 vs (C): 13/30.	No hubo diferencias entre el peso al nacer (E=1681,3±625,8 g versus C=1640,5±591,7 g). No datos sobre desenlaces neonatales.	El tratamiento con betametasona ha terminado con alteraciones insignificantes en los desenlaces clínicos y los datos de laboratorio en mujeres con síndrome HELLP. Sin embargo este tratamiento tiene efectos benéficos en las complicaciones metabólicas y la necesidad de transfusiones plaquetarias. Se requieren más investigaciones para demostrar la eficiencia de la betametasona en el manejo del síndrome HELLP.

(E): grupo experimental; (C): grupo control; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; IVH: Hemorragia Intraventricular (por sus siglas en inglés); ACV: ataque cerebrovascular; CID: coagulación intravascular diseminada; EG: edad gestacional; UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal.

Fuente: Autor

Tres de los cuatro estudios⁴⁰⁻⁴³ presentaron en sus resultados el tiempo ventana de inicio terapia-parto pero sólo en el estudio de Magann se encontraron diferencias significativas en la prolongación del embarazo con el uso de betametasona, no obstante esta prolongación no fue superior a tres días, sólo reportes anecdóticos han demostrado que podría prolongarse el embarazo hasta por 33 días²⁷. Este beneficio interrogado podría permitir la estabilización temporal y el traslado de una paciente con estas características hasta una institución de mayor complejidad que permita mejores desenlaces maternos y neonatales.

En dos estudios (Magann 1993 y Fonseca 2005) se usó el mismo esquema de dexametasona de Isler³⁷. Al comparar sus resultados, el estudio de Fonseca con 132 pacientes estudiadas no demostró diferencia estadística en la mejoría de los parámetros paraclínicos del HELLP (plaquetas, LDH, AST-ALT), no obstante no se mencionan los efectos sobre la presión arterial y el gasto urinario; dentro de las discrepancias de este estudio se encuentra que incluyó 72 pacientes con HELLP posparto y no se mencionó el tiempo de prolongación promedio del embarazo en las 60 pacientes con HELLP preparto. Por otra parte el estudio de Magann que incluyó 25 pacientes con HELLP preparto, reportó mejoría significativa de los paraclínicos en el grupo tratado con esteroides respecto al grupo control, con disminución de la presión arterial media ($p=0,029$) y aumento del gasto urinario ($p=0,013$); empero no incluyó pacientes con HELLP clase 1 como si lo hizo Fonseca.

A pesar de las discrepancias encontradas en los resultados a favor y en contra de los beneficios de la corticoterapia en esta población, se ha estudiado la utilidad de la dexametasona en la atenuación de los factores proinflamatorios y las variables clínicas y paraclínicas. Wallace *et al.*,³⁰ estudiaron 17 embarazos complicados con síndrome HELLP pre y posparto, donde encontraron reducción de la hemólisis ($p=0,002$) y de las enzimas hepáticas ($p=0,003$) e incremento de las plaquetas ($p=0,0001$) en las primeras 24 horas luego de la administración de dexametasona a dosis similares; lo que indicaría que existen potenciales beneficios y podrían existir sesgos en el tamaño de muestra o errores sistemáticos. Dentro de los errores metodológicos que podrían afectar los resultados, en el 2006 una carta al editor al estudio de Fonseca menciona posibles factores que pudieron afectar sus resultados, tales como el volumen de líquidos de soporte (± 4500 mL) el cual

fue mayor al recomendado en síndrome HELLP, lo que aumentaría el volumen de distribución de la dexametasona obteniendo un decremento en las concentraciones pico esperadas y por lo tanto una subdosificación⁴⁴.

Con el uso de prednisolona Van Runnard⁴³ encontró un menor tiempo para lograr plaquetas mayores a $100.000/\mu\text{L}$ en las mujeres tratadas con esteroide versus aquellas tratadas con placebo ($p=0,006$), sin embargo, no encontró diferencias en el tiempo de recuperación de transaminasas o disminución de LDH. Además observó que la prednisolona disminuyó el número de pacientes con exacerbaciones recurrentes ($p=0,029$) y necesitó tratar 2,4 pacientes para lograr disminuir las recurrencias en una de ellas lo que pudiera ser un potencial beneficio del uso de corticoides. Por otra parte con el uso de betametasona, Ozer⁴² no halló diferencia estadística en los porcentajes de cambio de plaquetas, transaminasas y LDH en ambos grupos; únicamente encontró disminución de las complicaciones hematológicas como sangrado severo que requirió transfusiones ($p=0,01$) y presencia de ascitis y edema generalizado ($p=0,04$) en el grupo experimental.

COMPLICACIONES MATERNO-FETALES

Entre las principales complicaciones maternas del síndrome HELLP, Sibai en 1986 encontró ruptura del hematoma hepático, falla renal aguda, coagulación intravascular diseminada, abrupcio placentario y edema pulmonar⁴⁵. Este espectro puede llevar a la muerte materna, independiente del uso de corticoides, por un evento cerebrovascular, paro cardíaco, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, falla renal, sepsis, ruptura hepática y encefalopatía hipóxica⁴⁶. Esto contrasta con lo encontrado en los cuatro estudios revisados⁴⁰⁻⁴³ donde hubo complicaciones maternas sin diferencias significativas entre los grupos experimental y control, lo que indica que los desenlaces son independientes al uso de esteroides.

Con respecto a las muertes maternas en la presente revisión se encontraron cinco reportes, una en el estudio de van Runnard⁴³ en el grupo control y cuatro en el estudio de Fonseca⁴¹ donde tres fueron en el grupo tratado con dexametasona y una en el grupo control, tres por falla hepática y una por evento cerebrovascular lo que genera incertidumbre respecto a si estas son atribuibles al uso de dexametasona o forman parte de la historia natural de la enfermedad. Así mismo, Fonseca reportó 18

casos de eclampsia a pesar del uso de sulfato de magnesio, lo que ha sido puesto con Vigil de García⁴⁴ y el ensayo Magpie⁴⁷ quienes demostraron una reducción significativa de la eclampsia con el uso de este esquema (RR: 0,42).

En el periodo neonatal ocurrieron cuatro muertes en los grupos experimentales con esteroide debido a complicaciones de la prematuridad, mientras que las muertes en el grupo placebo, cuatro estuvieron relacionadas a insuficiencia placentaria y tres a complicaciones de la prematuridad. Los desenlaces neonatales adversos se han correlacionado con la prematuridad⁴⁸, no obstante se ha asociado con la incidencia de complicaciones maternas⁴⁸⁻⁵⁰. Abramovici⁵¹ comparó los desenlaces neonatales de 269 embarazos con PE severa, síndrome HELLP completo y síndrome HELLP incompleto y encontró menor edad gestacional y peso al nacer y mayor prevalencia de APGAR menor de seis a los cinco minutos en neonatos de los grupos con síndrome HELLP *versus* los del grupo con PE Severa. Al estratificar por edades gestacionales no encontró diferencias en las complicaciones neonatales. En esta revisión, no se hallaron diferencias entre los grupos experimental y control en desenlaces adversos neonatales, encontrándose resultados similares a los descritos: hemorragia intraventricular grado, enterocolitis necrosante, síndrome de dificultad respiratoria neonatal y APGAR menor de siete a los cinco minutos.

En 1998 Van Pampus⁵² al comparar los resultados materno-fetales del manejo expectante de la PE sin síndrome HELLP y la PE con síndrome HELLP, encontró que los desenlaces maternos fueron similares en ambos grupos y los desenlaces fetales dependieron principalmente de la edad gestacional, por lo que se puede inferir que los desenlaces adversos materno-fetales podrían estar relacionados con la historia natural de la enfermedad y no atribuibles al uso de esteroides.

En dos metaanálisis, Matchaba y Moodley⁵³ y Woudstra⁵⁴ al revisar la utilidad del uso de corticoides como la dexametasona *versus* el placebo en síndrome HELLP, no encontraron diferencias en muertes maternas y morbilidad materna severa; tampoco hallaron diferencias estadísticamente suficientes entre muertes perinatales y complicaciones neonatales como síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y cuidado crítico mayor o igual a siete días. Concluyen

que hay baja evidencia en la administración de corticoides para determinar si los resultados fueron mutuamente excluyentes.

RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS

La corticoterapia con dexametasona podría recomendarse para la estabilización de pacientes con síndrome HELLP preparto (48 – 72 horas) y embarazos pretérmino para garantizar el traslado a centros de mayor complejidad y el acceso a unidades de cuidado intensivo neonatal y materno⁴⁰. Emplear betametasona en pacientes con síndrome HELLP preparto podría tener efectos benéficos al reducir el edema, la ascitis y la necesidad de transfusiones por complicaciones hematológicas por sangrado⁴². El uso de prednisolona podría estar indicado para reducir las recurrencias del síndrome HELLP en el manejo expectante en embarazos pretérmino⁴³.

Existen controversias respecto a la utilidad de la corticoterapia en el síndrome HELLP preparto, sin embargo no hay suficiente población homogénea para estimar sus beneficios potenciales, por lo que es necesario realizar estudios que evalúen sus efectos en la prolongación de embarazos en mujeres con trombocitopenia severa o hemólisis y en HELLP anteparto³³. En este sentido, en el 2013, Katz L et al.,⁵⁵ dieron a conocer el estudio COHELLP, un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de 400 pacientes con síndrome HELLP clase I, que pretende comparar la efectividad de la dexametasona pre y postparto *versus* placebo en la mejoría clínica y paraclínica, la disminución de complicaciones y la disminución del tiempo de estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

Pocos trabajos han estudiado la utilidad de la corticoterapia en pacientes con embarazos pretérmino complicados con HELLP, en parte por los aspectos metodológicos y de infraestructura que se requieren, y también a la falta de uniformidad de criterios entre los ensayos clínicos. La presente revisión pone a consideración los posibles efectos benéficos de los corticoides en este grupo poblacional partiendo desde una perspectiva fisiopatológica; aunque se le escapa realizar una estimación analítica del impacto estadístico de los diferentes estudios. Se pone a consideración una línea para el desarrollo de futuras preguntas de investigación teniendo en cuenta el tamaño y heterogeneidad de muestras, así como algunas recomendaciones para el uso

potencial de corticoides en embarazos pretérmino complicados con síndrome HELLP preparto, entre ellas permitir la estabilización materna para su traslado a unidades especializadas para su manejo desde lugares remotos de difícil acceso en países en vías de desarrollo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Diego Rincón Castillo, MD – MSc, Profesor de la Sección de Farmacología Médica del departamento de Ciencias Básicas de la Universidad Industrial de Santander, y al Dr. Luis Alfonso Díaz Martínez, Pediatra – Epidemiólogo del Departamento de Pediatría de la Universidad Industrial de Santander por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):543-9.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005;330(7491):565-7.
- López-Carbajal MJ, Manríquez-Moreno ME, Gálvez-Camargo D, Ramírez-Jiménez E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012;50(5):471-6.
- Reyes LM, García RG, Ruiz SL, Camacho PA, Ospina MB, Aroca G, et al. Risk factors for preeclampsia in women from Colombia: a case-control study. *PLoS One.* 2012;7(7):e41622.
- Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening. *J Pregnancy.* 2011;2011:481095.
- Ganesan C, Maynard SE. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J Nephrol.* 2011;24(5):554-63.
- Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;118(3):186-9.
- Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):385.e1-5.
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):1000-6.
- Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(2):90-4.
- Ertan AK, Wagner S, Hendrik HJ, Tanriverdi HA, Schmidt W. Clinical and biophysical aspects of HELLP-syndrome. *J Perinat Med.* 2002;30(6):483-9.
- Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. 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(6 Pt 1):1373-84.
- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):914-34.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):311-6.
- Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514.e1-9.
- Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):807-33.
- Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981-91.
- Sibai BM, Akl S, Fairlie F, Moretti M. A protocol for managing severe preeclampsia in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):733-8.
- Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003106.
- Aloizos S, Seretis C, Liakos N, Aravosita P, Mystakelli C, Kanna E, et al. HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):331-7.
- Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD003106.
- Wang YQ, Wang J, Ye RH, Zhao YY. Investigation of diagnosis and treatment of hemolysis-elevated liver enzymes-low platelet counts (HELLP) syndrome: clinical analysis of 59 cases. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(10):1273-7.
- Thiagarajah S, Bourgeois FJ, Harbert GM, Jr., Caudle MR. Thrombocytopenia in preeclampsia: associated abnormalities and management principles. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(1):1-7.
- Magann EF, Martin RW, Isaacs JD, Blake PG, Morrison JC, Martin JN Jr. Corticosteroids for the enhancement of fetal lung maturity: impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993;33(2):127-31.
- Schlembach D, Munz W, Fischer T. Effect of corticosteroids on HELLP syndrome: a case report. *J Perinat Med.* 2000;28(6):502-5.
- van Runnard Heimel PJ, Kavelaars A, Heijnen CJ, Peters WH, Huisjes AJ, Franx A, et al. HELLP syndrome is associated with an increased inflammatory response, which may be inhibited by administration of prednisolone. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27(3):253-65.
- van Runnard Heimel PJ, Franx A, Schobben AF, Huisjes AJ, Derks JB, Bruinse HW. Corticosteroids, pregnancy, and HELLP syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(1):57-70.
- Wallace K, Martin JN Jr, Tam Tam K, Wallukat G, Dechend R, Lamarca B, et al. Seeking the mechanism(s) of action for corticosteroids in HELLP syndrome: SMASH study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):380.e1-8.
- Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, Jha V. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2012;26(4):236-41.
- Whitehead CL, Palmer KR, Nilsson U, Gao Y, Saglam B, Lappas M, et al. Placental expression of a novel primate-specific splice variant of sFlt-1 is upregulated in pregnancies complicated by severe early onset pre-eclampsia. *BJOG.* 2011;118(10):1268-71.
- Sibai BM, Barton JR. Dexamethasone to improve maternal outcome in women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1587-90.
- van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. *Placenta.* 2005;26(10):842-5.
- Katz L, Amorim MM, Miranda GV, Pinto e Silva JL. Clinical and laboratorial profile and complications of patients with HELLP syndrome admitted in an obstetric intensive care unit. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(2):80-6.
- Mould S, Paruk F, Moodley J. High-dose dexamethasone in the treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(2):140-1.
- Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN,

- Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1332-7; discussion 7-9.
38. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):921-4.
 39. Vigil-De Gracia P, Garcia-Cáceres E. Dexamethasone in the postpartum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59(3):217-21.
 40. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN, Jr. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):1148-53.
 41. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(5):1591-8.
 42. Ozer A, Kanat-Pektas M, Ozer S, Tapisiz OL, Zulfikaroglu EE, Danisman N. The effects of betamethasone treatment on clinical and laboratory features of pregnant women with HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(1):65-70.
 43. van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;128(1-2):187-93.
 44. Vigil-De Gracia P. Dexamethasone treatment and HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):e10; author reply e1-2.
 45. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):501-9.
 46. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr. Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):924-8.
 47. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877-90.
 48. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(2):113-8.
 49. Celik C, Gezginç K, Altintepe L, Tonbul HZ, Yaman ST, Akyürek C, et al. Results of the pregnancies with HELLP syndrome. *Ren Fail.* 2003;25(4):613-8.
 50. Zuberi NF, Arif K, Khan FM, Pal JA. A comparison of severe pre-eclampsia/eclampsia in patients with and without HELLP syndrome. *J Pak Med Assoc.* 1998;48(2):29-32.
 51. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 1):221-5.
 52. van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76(1):31-6.
 53. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD002076.
 54. 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;(9):CD008148.
 55. Katz L, Amorim M, Souza JP, Haddad SM, Cecatti JG. COHELLP: collaborative randomized controlled trial on corticosteroids in HELLP syndrome. *Reprod Health.* 2013;10:28.