

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

## Complicaciones De Preeclampsia: Actualización

[Preeclampsia Complications: Update]

Jorge Arturo Collantes Cubas<sup>1,2</sup>, Edwub Román Guzmán Aybar<sup>1</sup>, Paulino Vigil-De Gracia<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Cajamarca, Hospital Regional Docente de Cajamarca, Perú; <sup>2</sup>RENACYT, Perú; <sup>3</sup>Complejo Hospitalario Dr. AAM, Caja de Seguro Social; <sup>4</sup>SNI, SENACYT, Panamá.

### Resumen

En esta actualización se definen las complicaciones de pre-eclampsia empezando por los cambios en la definición que incluyen 6 órganos blanco incluyendo el edema pulmonar y el compromiso utero-placentario. En eclampsia se precisa su fisiopatología como pérdida de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, edema y posible hemorragia, se presentan los esquemas de sulfato de magnesio y se define su no probada necesidad en el postparto. En edema pulmonar se contemplan las 3 causas como presión incrementada, sobre-hidratación y daño endotelial precisando en el manejo a veces los diuréticos y a veces la intubación. En ruptura hepática, se precisa su etiología que inicia con daño endotelial extravasación de glóbulos rojos, trombosis, hemorragia, formación de hematoma y su ruptura. Se precisa los segmentos del lóbulo derecho como los mayormente comprometidos, la precisión del grado de daño hepático con dos clasificaciones y sus múltiples manejos basados en el empaquetamiento hepático. En síndrome HELLP, se precisa su etiología como la suma del compromiso hepático y hematológico, la necesidad de precisar los grados de severidad y se muestra que su presencia más de origen temprano agrava las demás complicaciones. Se menciona los beneficios de la dexametasona en su manejo. En Injuria renal aguda se muestra en la etiología no sólo la glomeruloendoteliosis si no la podocituria y la trombosis microangiopática, se precisa la presencia de hematuria como signo de alarma, los criterios de los estadios AKI

1, 2 y 3 de la última clasificación y su manejo con terapia de reemplazo y hemodiálisis. Por último, en el compromiso útero placentario, se precisan las últimas definiciones de RCIU que es un dato de severidad de pre-eclampsia y que tomar en cuenta el criterio previene la mortalidad perinatal significativamente que cuando no se considera como criterio.

### ABSTRACT

This update defines complications of preeclampsia starting with changes in definition that include 6 target organs including pulmonary edema and Uteroplacental dysfunction. In eclampsia its pathophysiology is specified as a loss of self-regulation of cerebral blood flow, edema and possible hemorrhage, magnesium sulfate schemes are presented and its unproven need in the postpartum period is defined. In acute pulmonary edema, the 3 causes are contemplated such as increased pressure, overhydration and endothelial damage, sometimes requiring diuretics and sometimes intubation in the management. In hepatic rupture, its etiology is specified that begins with extravasation endothelial damage of red blood cells, thrombosis, he-

#### **Autor corresponsal**

Paulino Vigil-De Gracia  
pvigild@hotmail.com

#### **Palabras claves**

eclampsia, edema pulmonar, injuria renal aguda, Síndrome HELLP, ruptura hepática, restricción del crecimiento intrauterino.

#### **Key words**

eclampsia, pulmonary edema, acute kidney injury, HELLP syndrome, hepatic rupture, fetal growth restriction.

#### **Fecha de Recibido**

14 de agosto de 2022

#### **Fecha de Publicación**

25 de agosto de 2022

#### **Reproducción**

Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivado.

#### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés y haber seguido los protocolos bioéticos.

#### **Financiamiento**

Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

morrhage, hematoma formation and its rupture. It specifies the segments of the right lobe as the most compromised, the accuracy of the degree of liver damage with two classifications and its multiple management based on liver packing. In HELLP syndrome, its etiology is specified as the sum of the hepatic and hematological involvement, the need to specify the degrees of severity and it is shown that its presence more of early origin aggravates the other complications. The benefits of dexamethasone in its management are mentioned. In acute kidney injury, the etiology shows not only glomeruloendotheliosis but also podocyturia and microangiopathic thrombosis, the presence of hematuria as a sign of alarm, the criteria of the AKI stages 1, 2 and 3 of the last classification and its management with replacement therapy and hemodialysis. Finally, in placental uterine involvement, the latest definitions of fetal growth restriction are specified, which is a data of severity of preeclampsia and that taking into account the criterion prevents perinatal mortality significantly than when it is not considered as a criterion.

## Introducción

Pre-eclampsia es una enfermedad multisistémica que afecta al 2-8% de gestantes y provoca una morbimortalidad alta, sobre todo en su presentación temprana [1]. Los criterios para la definición de pre-eclampsia han ido cambiando y al momento su definición incluye un contexto de edad gestacional mayor de 20 semanas y toma de **presión arterial** sistólica  $\geq 140$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mm Hg en dos tomas separadas 4 horas, **proteinuria**: proteína urinaria de 24 horas  $\geq 300$  mg/día; cociente proteína/creatinina  $\geq 30$  mg/mmol o  $\geq 0.3$ , o tira reactiva en orina  $\geq 2+$  [2]; en ausencia de proteinuria, cualquier signo de **compromiso multiorgánico**[1,3].

A nivel cerebral: la eclampsia y la enfermedad cerebrovascular hemorrágica; a nivel pulmonar: edema pulmonar; a nivel renal: injuria renal aguda; a nivel hepático: la ruptura hepática; a nivel hematológico: el síndrome HELLP; a nivel útero-placentario: RCIU, óbito fetal, desprendimiento de placenta; a nivel cardíaco: miocardiopatía periparto. La Sociedad Internacional de Estudio de Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) no considera compromiso pulmonar [2] y el Colegio Americano de Ginecoobstetricia (ACOG) [3] no considera compromiso útero-placentario en la definición, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) [4] considera la disfunción cardíaca y en la definición de pre-eclampsia hay grupos que incluyen sFlt-1/PIGF  $>38$  pg/mL como criterio [5].

Mencionaremos las principales complicaciones con definiciones actualizadas y el estado del arte de cada una en 7 puntos: definición, fisiopatología, incidencia y epidemiología, clínica y diagnóstico, manejo, complicaciones, pronóstico y recurrencia.

## ECLAMPSIA

**Definición:** es definida como la aparición de una o más convulsiones tónico-clónicas generalizadas no relacionada con otras condiciones médicas en mujeres con trastorno hipertensivo del embarazo [6].

**Fisiopatología:** aún no muy clara, aunque la más aceptada es la que propone que hay una pérdida de la autorregulación de la circulación cerebral que lleva a una disrupción de la barrera hemato-encefálica que permite el ingreso de fluidos, iones y proteínas plasmáticas al parénquima cerebral y edema.

Sabemos que el flujo sanguíneo cerebral = (Presión Arterial Media - Presión Intracraneal) / resistencia vasos cerebrales; y mediante la autorregulación, se mantiene constante y preserva la nutrición y oxigenación cerebral. Un incremento de presión arterial progresivo puede provocar la pérdida de autorregulación, daño en la barrera hemato-encefálica y desencadenar edema y convulsiones [7,8].

**Incidencia y Epidemiología:** La incidencia es de 1,6 a 10 por 10000 partos en países desarrollados y de 50 a 151 por 10000 partos en países en desarrollo [6]. Además, en el estudio Magpie trial se demostró que ocurre en 1,9% (96/5055) de mujeres con pre-eclampsia severa sin sulfato de magnesio y 0,8 % (40/5055) en mujeres con sulfato de magnesio [9].

## Clínica y diagnóstico

En una revisión sistemática de 2163 mujeres con eclampsia los síntomas más comunes que precedían la convulsión fueron: cefalea (66%), disturbios visuales (27%), dolor en hipocondrio derecho y epigastralgia (25%) [10].

Inicio de convulsiones: antes del parto en 72,2% de eclampsias; la presión que precede es 160/110 en más del 45 % [11]. La edad promedio en un estudio multicéntrico en Latinoamérica donde había 142 mujeres con eclampsia fue de  $21.5 \pm 6.5$  años [12].

El diagnóstico es clínico y el electroencefalograma no contribuyen aunque en la tomografía se pueden ver imágenes sugestivas de edema que se resuelven rápidamente por lo que se ha sugerido que se comportaría como una PRES (encefalopatía posterior reversible) aunque su predominancia no siempre es en lóbulo posterior, además asociada a HELLP, aparecen hemorragias no reversibles tan rápidamente que pueden comprometer la vida [13].

**Manejo:** protección materna y fetal: decúbito lateral izquierda; mantener la vía aérea: Tubo de Mayo, Oxígeno y Aspiración de secreciones; acceso endovenoso con dos vías; monitoreo de funciones vitales maternas y diuresis con sonda Foley; monitoreo de latidos cardiacos fetales; tratamiento de convulsión con  $MgSO_4$ ; antihipertensivos; análisis de sangre (transaminasas, bilirrubinas, DHL, creatinina, plaquetas, hemoglobina y orina) y posibilidad de Tomografía. Terminar gestación.

**Sulfato de Magnesio:** ( $MgSO_4$ ) es usado en pre-eclampsia con datos de severidad para prevenir convulsiones y para tratar las convulsiones. Ha demostrado en una revisión sistemática que incluyó 15 estudios ser el mejor de los anticonvulsivantes en eclampsia [14]. Actúa bloqueando canales de Calcio y produce disminución de calcio en fibras musculares produciendo vasodilatación, disminución de Aquaporina 4 en astrocitos consiguiendo disminución de edema, compite con Glutamato por receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) inhibiendo la excitabilidad neuronal [15]. Se han comparado varios esquemas tanto en la dosis de ataque, la vía y el tiempo de uso. Lo más usado es Zuspan con dosis inicial de 4g EV lento diluido y luego en infusión a 1g /hora [16] que ha probado ser igual de efectivo que 2g/h con menos efectos adversos [17]. En cuanto al uso en el postparto, hay estudios sobre tiempo de uso necesario a usar comparando las horas postparto a usarse 12 vs 24 [18]; 6 vs 24 horas [19], 0 vs 24 horas postparto con impregnación de 8 horas previas y han demostrado ser similares en el postparto [20].

**Complicaciones:** asociada a síndrome HELLP, aumentan las muertes maternas y perinatales. Las muertes maternas en eclampsia asociada a síndrome HELLP son por hemorragias cerebrales o enfermedad cerebrovascular hemorrágica que debe ser bien definida como: si es subaracnoidea, intraparenquimal, intraventricular y si hay hidrocefalia, además, volumen, ubicación [21,22].

**Pronóstico y recurrencia.** Riesgo de recurrencia es 2% [6].

### EDEMA AGUDO PULMONAR

**Introducción:** La acumulación final de líquido en los alveolos pulmonares es llamado edema pulmonar. Es de dos tipos el de origen cardiogénico (también llamado hidrostático) y no cardiogénico (por aumento de permeabilidad). Es fundamental distinguirlos para el manejo: en el cardiogénico se usan diuréticos para disminuir la post carga y en el no cardiogénico requieren ventilación mecánica con bajo volumen tidal. En el caso de pre-eclampsia podrían estar implicados ambos mecanismos por incremento de la presión arterial media, sobrecarga de volumen y por daño endotelial pulmonar [23].

**Fisiopatología:** El flujo de líquido hacia alveolos depende de la presión en la microcirculación alveolar y de la permeabilidad de la membrana. En pre-eclampsia severa se puede observar 3 mecanismos: primero, la presión incrementada; segundo por presión coloidosmótica intravascular disminuida (por sobre-hidratación o pérdida de proteínas) y tercero por la permeabilidad capilar alterada (daño endotelial causado por desbalance angiogénico y antiangiogénico) [24]. La fórmula para comprender esto es:

$$Q = K[(P_{mv} - P_{pmv}) - (\pi_{mv} - \pi_{pmv})], \text{ donde } Q \text{ es}$$

flujo transvascular, K es la permeabilidad de la membrana,  $P_{mv}$  es la presión hidrostática en los microvasos,  $P_{pmv}$  es la presión hidrostática en el intersticio perimicrovascular,  $\pi_{mv}$  es la presión osmótica de proteínas plasmáticas en la circulación, y  $\pi_{pmv}$  es la presión osmótica proteica en el intersticio perimicrovascular [23]. En un estudio de casos y controles, con 28 casos de edema pulmonar en pre-eclampsia, se demostró que el tipo de edema pulmonar era cardiogénico en 64.3% de los casos, no cardiogénico en 14,3% y no definible en 24,6% [25].

**Epidemiología e incidencia:** Ocurre en 0,08-0,5% de embarazos [26]. La incidencia de edema pulmonar en pacientes con pre-eclampsia severa es de 2,9-5% [27]. Es una complicación de pre-eclampsia no muy frecuente, pero con alta morbilidad y mortalidad materna (30% en Sudáfrica) y perinatal, que usualmente requiere ingreso a unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica (45,5%) [26]. Los factores de riesgo identificados en un estudio de casos y controles con 55 pacientes con pre-eclampsia y edema pulmonar, son: Hipertensión crónica, edad materna avanzada [28], alta paridad, nuliparidad (3.94; 1.44–10.7), embarazo multifetal (5.06; 1.59–16.0), presión arterial media (sistólica o diastólica) aumentada en mm Hg [29], anemia leve y anemia moderada. Embarazo multifetal y nulíparas odds (39.5; 6.2–251) comparadas con gestaciones únicas (3.17; 1.13–8.88) [26]. El 30% inician durante el embarazo y 70% en el postparto [27].

**Clínica y Diagnóstico:** los signos y síntomas son: inicio súbito de disnea, dificultad respiratoria, taquipnea, ortopnea, tos y expectoración de líquido espumoso. Al examen: se auscultan crepitantes, saturación de oxígeno disminuida, pero hay que tratar de identificar si es cardiogénico (por ejemplo un ruido S3 en galope) o no cardiogénico [23]. Hay que comentar que para el cálculo de riesgo de morbilidad materna en fullPIERS han incluido 2 criterios de compromiso pulmonar, como son: saturación de oxígeno y disnea o dolor torácico [30]. Análisis: hipoxemia en el análisis de gases arteriales (AGA) (54,5%), radiografía de tórax compatible (45,5%), ecocardiografía transtorácica.

**Manejo:** es con oxígeno, furosemida, antihipertensivos. Se sugiere usar volúmenes de hidratación en pre-eclampsia entre 60-80 ml/h con cristaloides, monitoreo del flujo urinario, aunque no es buen predictor de respuesta a fluidos. Las pacientes con pre-eclampsia severa pueden experimentar hemorragias severas por desprendimiento prematuro de placenta, atonía uterina severa, CID, ruptura hepática en síndrome HELLP.

Estas pacientes requieren volumen y sangre, tratando de mantener la presión diastólica por encima de 90 mmHg. El índice de shock puede predecir efectos adversos. El seguimiento puede ser con ecocardiografía transtorácica, ecografía pulmonar [31,33].

**Complicaciones:** Ingreso a UCI, ventilación mecánica, muerte materno perinatal.

**Pronóstico y recurrencia:** Tienen mayor riesgo de hipertensión arterial crónica (58%) [27], hemorragias, infartos y enfermedad renal, por lo que requieren un seguimiento adecuado [33].

### **RUPTURA O ROTURA HEPÁTICA O RUPTURA DE HEMATOMA SUBCAPSULAR HEPÁTICO**

**Definición:** La ruptura espontánea de la cápsula de Glisson en mujeres con pre-eclampsia severa y síndrome HELLP, es debida a la distensión y tensión producida por un hematoma o edema subcapsular hepático [34].

**Fisiopatología:** Hemorragia periportal y el depósito intravascular de fibrina juega un papel vital en el sinusoides hepático, obstrucción y congestión intravascular masiva que contribuye al aumento de la presión hepática y la necrosis que conduce a hemorragia subcapsular e intraparenquimal [35,36].

**Epidemiología e incidencia:** Ocurre en el 0,05% de embarazos [35]. Mencionan 1/67000 partos a 1/2000 casos de pre-eclampsia severa/eclampsia/síndrome HELLP. En una revisión sistemática de 180 casos se encontró: edad promedio  $30.9 \pm 5.0$  años y sobre 25 años (86.3%), edad gestacional  $33.2 \pm 4.9$  semanas, mortalidad materna 43,2%, mortalidad perinatal 30,7% [36,37].

**Clínica y Diagnóstico:** Sintomatología previa más frecuente es epigastralgia (90%), dolor en hipocondrio derecho, náuseas y vómitos (19%) y luego de ocurrida la ruptura, shock hipovolémico hemorrágico con hemoperitoneo súbito y de gran intensidad, distensión abdominal, signos de irritación peritoneal, palidez [38,40]. El diagnóstico generalmente luego de ver la estabilidad hemodinámica es con E-FAST (ecografía) y de estar estable, tomografía o resonancia magnética. Hay que clasificar con AAST liver trauma classification (son 6 grados desde el grado I: hematoma subcapsular que ocupa menos del 10% de la superficie del lóbulo hasta el grado VI con avulsión hepática) o de la World Society of Emergency Surgery (WSES) de grado I-IV [41-43]. Sólo el 54,8% es identificado antes de su ocurrencia y el 39,7 % de los casos se diagnostica intraoperatoriamente [35]. Hay que conocer la ubicación

hepática es decir en cuál de los ocho segmentos hepáticos se encuentra el hematoma [44,45], sabemos que en 75 casos publicados, el 75% son en el lóbulo derecho, 11% izquierdo y 14% en ambos [39].

**Manejo:** Hay dos tipos de manejo según el grado de descompensación. Primero, puede darse de manejo expectante cuando no hay descompensación hemodinámica, haciendo seguimiento del hematoma subcapsular.

En segundo lugar, cuando hay descompensación hemodinámica, con equipo multidisciplinario, se dan una serie de medidas para controlar el sangrado masivo a través de diferentes técnicas como: empaquetamiento y compresión hepática (hay una interesante técnica quirúrgica publicada por el equipo en Chile) [46], ligadura de arteria hepática o embolización selectiva, electrocoagulación con argón, sutura hepática atraumática, sustancias hemostáticas, malla hemostaticafactor VIIa, resección hepática y trasplante hepático; además, protocolos de transfusión masiva. El retraso en su diagnóstico es la principal causa de morbimortalidad [47-49].

**Complicaciones:** injuria renal aguda, politransfusiones, reintervenciones quirúrgicas, evisceración, abscesos

subfrénicos, abscesos subhepáticos, tromboembolismos, mortalidad materna y perinatal [35].

### Pronóstico y recurrencia

La mortalidad materna ha disminuido a 7,5% en relación con 39% en publicaciones antes del uso del pack comprensivo hepático [35].

### SÍNDROME HELLP

**Definición:** Descrito en 1954 por Pritchard [51], el acrónimo HELLP fue acuñado por Weinstein en 1982 [52]. Muchos investigadores se han preocupado por entender esta complicación severa de pre-eclampsia como Sibai BM [53-60], Martin JN Jr [61-65], Vigil-De Gracia [66-70]. Es una de las complicaciones más severas de la pre-eclampsia causando gran morbimortalidad materna y perinatal. Luego de haber definido que una paciente tiene pre-eclampsia, debe contar con la triada: (H) Hemólisis, enzimas hepáticas elevadas (EL) y plaquetopenia (LP). Luego es necesario clasificar el grado de síndrome HELLP según Mississippi o Tennessee. Martín demostró que la frecuencia en clase 1 era de 15,15%; clase 2 era 25,25%; clase 3 era 26,87%; HELLP parcial era de 32,73%. La morbilidad materna extrema era significativamente mayor en la clase 1 de síndrome HELLP ( $p < 0,001$ ) [61,62].

Tabla 1. Clasificación del síndrome HELLP [71]

Clase de síndrome HELLP	Plaquetas (L)	AST (TGP) o ALT (TGO) (UI/L)	LDH (UI/L)
1	$\leq 50 \times 10^9$	$\geq 70$	$\geq 600$
2	$\leq 100 \times 10^9$ a $\geq 50 \times 10^9$	$\geq 70$	$\geq 600$
3	$\leq 150 \times 10^9$ a $\geq 100 \times 10^9$	$\geq 40$	$\geq 600$
Mississippi	Síndrome HELLP parcial	Presencia de dos de las tres anomalías de laboratorio mencionadas en paciente con pre-eclampsia severa	
Tennessee	$\leq 100 \times 10^9$	$\geq 70^*$	$\geq 600$

\*La clasificación de Tennessee utiliza sólo AST o TGP

**Fisiopatología:** han sido implicados factores genéticos predisponentes (GCCR, Bell SNP, TLR4, C460T, gen FAS, entre otros), inmunológicos (complemento 5b-9) e inflamatorios como: VEGF, sFlt, sEng, Gal-1, ET-1, Angs-2, AD-MA, inhibina A, inhibina B, activina A, activina B, FasL/Fas, Hsp70, PP 13) [72].

**Hemólisis** (compromiso de glóbulos rojos): los eritrocitos son dañados a su paso por vasos sanguíneos con endotelio dañado y presencia de fibrina, produciéndose anemia hemolítica microangiopática (MAHA) [72]. Esto puede ser detectado con pruebas directas e indirectas como esquistocitos o células Burr (espiculadas) en lámina periférica, bilirrubinas totales aumentadas >1,2 mg/dl a predominio indirecto, deshidrogenasa láctica aumentada en más de 600 UI/L (LDH1 y LDH2) [60] (y haptoglobina sérica disminuida (<1/g/L) [73,74].

**Enzimas hepáticas aumentadas** (compromiso hepático): Las sustancias antiangiogénicas producen daño endotelial hepático (daño de las células endoteliales del sinusoides hepática (LSEC)) que produce síndrome obstructivo sinusoidal (SOS) y posteriormente microangiopatía trombótica (TMA). La pérdida de fenestración e integridad de los sinusoides, produce extravasación de los glóbulos rojos que quedan obstruyendo el espacio de Disse, un área entre los sinusoides hepáticos y los hepatocitos produciendo obstrucción de las vénulas terminales hepáticas, con microtrombos que llevan a isquemia, consumo de plaquetas, necrosis de hepatocitos, células endoteliales y células de Kupffer perivenulares para liberar patrones asociados de daño hepatotóxico (DAMP) y falla hepática. Esto se traduce en transaminasas aumentadas [75].

**Plaquetas disminuidas** (compromiso de plaquetas): las plaquetas se adhieren a las zonas endoteliales vasculares injuriadas causando un alto consumo de plaquetas y plaquetopenia [76].

**Epidemiología e Incidencia:** de 0,2-0,8%. Ocurre en 5-20% de pre-eclampsias con datos de severidad. 70% se da entre 27 y 37 semanas, 10% antes de las 27 y 20% después de las 37 semanas [77]. La Mortalidad materna de 0-24% y Mortalidad perinatal 37% [72].

**Clínica:** la sintomatología más común: en la serie de Sibai de 509 casos, mostró síntomas como dolor en hipocondrio derecho o epigastralgia (63%), náuseas y vómitos (36%), cefalea (33%) [60]; hematuria (22%) predominante en síndrome HELLP clase 1 [67].

**Manejo:** es el mismo de pre-eclampsia severa con Sulfato de Magnesio, antihipertensivos, medidas generales como doble vía endovenosa, sonda vesical y además la dexametasona.

El uso de Dexametasona, en una revisión sistemática, ha demostrado ser beneficiosa en pacientes con síndrome HELLP tanto en la disminución del tiempo hospitalario y en UCI como en los niveles de plaquetas, LDH y transaminasas y en la disminución de transfusiones, no así en la mortalidad materna [79].

Eculizumab bloquea el complemento C5b-9 y se ha visto que podría ser útil en síndrome HELLP como lo es en el síndrome urémico hemolítico parece tener efecto [80-82].

El diagnóstico diferencial es con síndrome urémico hemolítico, hígado graso del embarazo, púrpura trombocitopénica, Lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico entre otros.

**Complicaciones:** Desprendimiento prematuro de placenta (14,7%), falla hepática y renal (8,8%), hemorragia intracerebral (2,9%), prematuridad (70%), RCIU (26%), mortalidad perinatal 2-14 % [83-85].

**Pronóstico:** Riesgo de pre-eclampsia de 20% sobre todo si es síndrome HELLP de inicio temprano. Recurrencia de síndrome HELLP de 2-19% [60,77].

### **INJURIA RENAL AGUDA**

1. **Definición:** The International Organization Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) define Injuria Renal Aguda (AKI) el 2020 como la disminución súbita de la tasa de filtración glomerular (TFG) manifestada por el incremento de la creatinina sérica u oliguria entre 48 horas a 7 días, con la severidad (estadio) de AKI determinada por la severidad del incremento de creatinina u oliguria.

En la clasificación de AKI se usará la propuesta por KDIGO y no RIFLE ni AKIN.

El Colegio Americano de Ginecoobstetricia (ACOG) define el compromiso renal como “insuficiencia renal” y creatinina  $\geq 1,1$ mg/dl (97,24  $\mu$ mol/L) [3], La Federación Internacional de Ginecoobstetricia (FIGO) define como AKI y creatinina  $\geq 1,1$  mg/dl aunque al describir en  $\mu$ mol/L coloca 90 $\mu$ mol/L [1] en concordancia a la Sociedad Internacional de Estudio de Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) que define la creatinina  $\geq 1,0$  mg/dl (90 $\mu$ mol/L) [87]. Los rangos de creatinina durante el embarazo son 45  $\mu$ mol/L (0,51 mg/dl) (percentil 50%), 50  $\mu$ mol/L (0,57 mg/dl) (percentil 75%) y 59  $\mu$ mol/L (0,67 mg/dl) (percentil 95%) hasta las 34 semanas y luego a las 40 semanas el percentil 95% es 70  $\mu$ mol/L (0,79 mg/dl). Es decir, depende de la edad gestacional y de creatinina basal [88].

## 2. Fisiopatología:

Glomeruloendoteliosis: disminución del tamaño glomerular y de diámetro del lumen capilar, aumento de fenestraciones en las células endoteliales que al aumentar de tamaño ocluyen el lumen capilar el cual asociado con edema e hipertrofia de las células endoteliales produce proteinuria [89].

**Podocitopatía:** Los podocitos son células altamente diferenciadas en la superficie externa de la membrana basal glomerular. Los podocitos crean una barrera selectiva de tamaño y carga denominada diafragma de hendidura que regula la permeabilidad de la barrera glomerular actuando como tamiz para limitar la entrada de las proteínas en la orina.

El daño de los podocitos provoca podocituria y presencia de nefrina en orina entre otras proteínas, Microangiopatía trombótica (TAM): el daño endotelial produce coágulos y obstrucción vascular [90], que se observa en los casos más severos asociados a síndrome HELLP y además asociada a hematuria [91-93].

## 3. Epidemiología e incidencia:

De 1547 gestantes con pre-eclampsia, 15,3% tenían AKI según criterios KDIGO. AKI1: 6,9%; AKI 2: 4,3%; AKI3: 4,1% [94].

Tabla 2. Estadios

Estadio	Creatinina sérica	Flujo urinario
1	1,5-1,9 veces la basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dl (26,5 $\mu$ mol/L)	< 0,5 ml/kg/h por 6-12 horas
2	2,0-2,9 veces la basal o $\geq 3,0$ veces la basal o Incremento a $\geq 4,0$ mg/dl ( $\geq 353,6$ $\mu$ mol/L)	< 0,5 ml/kg/h por $\geq 12$ horas o < 0,3 ml/kg/h por $\geq 24$ horas,
3	o Iniciación de terapia de reemplazo renal o en pacientes < de 18 años, disminución en eTFG a < 35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	o anuria por $\geq 12$ horas.

**4. Clínica y diagnóstico:** Se ha visto que AKI es un grupo de pacientes que está incluido en las pacientes con síndrome HELLP y que alguno de sus síntomas como la hematuria son más frecuentes a más severidad de este síndrome [67,91].

La definición de AKI estrictamente responde a la evolución de la diuresis y aumento de creatinina según la nueva clasificación KDIGO, y se ha visto que su presencia aumenta la mortalidad materna de mujeres con síndrome HELLP y además de la perinatal [91,95].

## 5. Manejo:

El manejo exitoso de este cuadro requiere un enfoque multidisciplinario que incluya nefrólogos, obstetras, internistas, intensivistas, entre otros [96].

El tratamiento de AKI incluye tres consideraciones: Medidas de soporte para conservar la función renal, terapia de reemplazo renal (diálisis) y tratamiento de la pre eclampsia [95,97]. Eculizumab se ha planteado poder ser beneficioso en estos casos [98].

## 6. Complicaciones

Múltiples diálisis, estancias largas en unidad de cuidados intensivos, mortalidad materna (11,8%) [95]. Riesgo de Muerte materna 4.3; 95% CI, 1.6–11.4; y muertes perinatal un riesgo de 2.2; 95% CI, 1.8–2.8.) [94].

## 7. Pronóstico y seguimiento

Cerca del 2,4% de los pacientes pueden progresar a enfermedad renal crónica. La recuperación se da en un 89,4% y requiere diálisis hasta en un año 21,2% [99]. Además 33% no se han recuperado al alta [94].

### **COMPROMISO ÚTEROPLACENTARIO: RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO O RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO FETAL**

**Definición:** La definición de pre-eclampsia considerando el compromiso útero placentario manifestado con alteraciones en el doppler o presencia de Restricción del Crecimiento Fetal o Restricción del crecimiento intrauterino, no está considerado en la definición tradicional ni en la definición de ACOG pero sí en la ISSHP y en la de FIGO. Hay un estudio que compara ambas definiciones y demuestra que cuando se toma en cuenta esta definición y los marcadores angiogénicos y anti angiogénicos, puede prevenir mayor morbilidad neonatal [100]. La definición de RCIU está basada en el cálculo del ponderado fetal por ultrasonido tomando en cuenta el Diámetro Biparietal, Circunferencia cefálica, Circunferencia abdominal y el fémur con la fórmula

de Hadlock y la velocimetría doppler de arteria uterina, umbilical, cerebral media [101-104]. Y para ver el grado de compromiso (I-IV), se agrega el ducto venoso [105].

**Fisiopatología:** RCIU es provocada por la insuficiencia uteroplacentaria que puede aumentar la morbilidad y mortalidad perinatal. Pre-eclampsia de inicio temprano, es decir antes de las 34 semanas [106], está mayormente asociada a RCIU. Pre-eclampsia y RCIU se asocian a placenta pequeñas en el parto y muestran combinaciones de hipermadurez de vellosidades, infartos, vasculopatía decidual [107].

**Epidemiología e Incidencia:** se duplica el riesgo de mortalidad perinatal. Hay 80 veces más riesgo de prematuridad iatrogénica antes de las 33 semanas. Hay 3 a 4 veces más riesgo de RCIU en mujeres con pre-eclampsia (108%). En una investigación en la que se compara prematuridad y RCIU en mujeres con eclampsia y mujeres con síndrome HELLP, se encontró 66,6% de prematuridad en síndrome HELLP vs 0% en eclampsia y RCIU con percentil menor de 3 %, en eclampsia 16,7% vs 26,6% en síndrome HELLP; además muerte perinatal en 11,1% de síndrome HELLP vs 0 % en eclampsia [109].

**Clínica y diagnóstico:** El diagnóstico de RCIU en mujeres con pre-eclampsia se realiza por ecografía calculando el ponderado fetal, el doppler de arteria umbilical, arteria

**Tabla 3.** Definición de RCIU según FIGO 2021.

<b>RCIU de inicio temprano (&lt;32 semanas)</b>	<b>RCIU de inicio tardío (≥ 32 semanas)</b>
Peso Ponderado Fetal o Circunferencia abdominal < 3° percentil	Peso Ponderado Fetal o Circunferencia abdominal < 3° percentil
o	o
Arteria umbilical con velocidad de fin de diástole ausente o reversa	o
o	≥ 2 de los siguientes 3 criterios.
Peso Ponderado Fetal o Circunferencia abdominal < 10° percentil, combinado con uno o más de lo siguiente:	Peso Ponderado Fetal o Circunferencia abdominal < 10° percentil
Índice de pulsatibilidad de arteria umbilical > percentil 95°	Peso Ponderado Fetal o Circunferencia abdominal disminuye > de 2 cuartiles en percentiles de crecimiento (Ej. De 70° a 20°)
Índice de pulsatibilidad de arteria uterina > percentil 95°	Índice cerebroplacentario < percentil 5° o Índice de pulsatibilidad de arteria umbilical > percentil 95°



uterina, cerebral media y de requerir, de ducto venoso que permite tomar decisiones en cuánto al momento del parto. Hay comparaciones entre el uso de los puntos de corte pues varían si se usan INTERGROWTH, World Health Organization, o Hadlock y si son embarazos únicos o gemelares [110,111].

**Manejo:** En una paciente con pre-eclampsia, la ecografía y doppler permitirá determinar si el diagnóstico es sólo pequeño para edad gestacional o RCIU, luego determinar el estadio para determinar el momento del parto en combinación con los datos de severidad de pre-eclampsia. Se sugiere usar softwares como el de Barcelona probados en población de Sudamérica [105].

**Complicaciones:** La principal es la muerte perinatal, la prematuridad y las patologías que se asocian a la prematuridad [109,112].

**Pronóstico:** puede ser predecible según los índices de Doppler [113] o de si fueron RCIU tempranos o tardíos en la disfunción cardíaca posterior [114].

### **CONCLUSIONES**

Las complicaciones de pre-eclampsia se dan por el compromiso de 6 órganos blanco que son cerebro, pulmones, hígado, sistema hematológico, riñones y unidad útero-placenta-feto. Causan gran morbilidad materna y perinatal sobre todo en la asociación de eclampsia y síndrome HELLP o síndrome HELLP con injuria renal o ruptura hepática.

El manejo adecuado de la sintomatología, el conocimiento de la fisiopatología, la predicción, el tratamiento adecuado con antihipertensivos, sulfato de magnesio y corticoides y la determinación del mejor momento del parto mejoran la sobrevida materno-perinatal.

### **REFERENCIAS**

- [1] Poon LC, Magee LA, Verloren S, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia: Compiled by the Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee of FIGO (the International Federation of Gynecology and Obstetrics). *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;154 Suppl 1:3-31. doi:10.1002/ijgo.13763.
- [2] Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S835-S843. doi:10.1016/j.ajog.2021.11.1371
- [3] ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):1. doi:10.1097/AOG.0000000000003018
- [4] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-1702. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.014
- [5] Saleh L, Tahitu SIM, Danser AHJ, van den Meiracker AH, Visser W. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2018;14:222-227. doi:10.1016/j.preghy.2018.03.014
- [6] Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Sep 24:S0002-9378(20)31128-5. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.037. Epub ahead of print. PMID: 32980358.
- [7] Cipolla MJ. Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. *Hypertension.* 2007 Jul;50(1):14-24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079442. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17548723.
- [8] Mahendra, V., Clark, S.L., Suresh, M.S., Neuropathophysiology of preeclampsia and eclampsia: a review of cerebral hemodynamic

- principles in hypertensive disorders of pregnancy, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.10.013>
- [9] Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Jun 1;359(9321):1877-90. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08778-0. PMID: 12057549.
- [10] Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(6):831-842. doi:10.1111/jog.12697
- [11] Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):1049-54; discussion 1054-5. doi: 10.1016/0002-9378(90)91123-t. PMID: 2403130.
- [12] Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(3):219-222. doi:10.1016/j.ijgo.2014.11.024
- [13] Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2017 Aug;264(8):1608-1616. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28054130; PMCID: PMC5533845
- [14] Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD000025. Published 2010 Nov 10. doi:10.1002/14651858.CD000025.pub2
- [15] Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1169-75. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.527788. Epub 2009 Feb 10. PMID: 19211496; PMCID: PMC2663594.
- [16] Okusanya BO, Oladapo OT, Long Q, Lumbiganon P, Carroli G, Qureshi Z, Duley L, Souza JP, Gülmezoglu AM. Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG*. 2016 Feb;123(3):356-66. doi: 10.1111/1471-0528.13753. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26599617; PMCID: PMC4737322.
- [17] Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16779. doi:10.1097/MD.00000000000016779
- [18] Unwaha EA, Bello FA, Bello OO, Oladokun A. Intravenous magnesium sulfate in the management of severe pre-eclampsia: A randomized study of 12-hour versus 24-hour maintenance dose. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Apr;149(1):37-42. doi: 10.1002/ijgo.13082. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31833059.
- [19] Vigil-De Gracia P, Ramirez R, Durán Y, Quintero A. Magnesium sulfate for 6 vs 24 hours post delivery in patients who received magnesium sulfate for less than 8 hours before birth: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):241. Published 2017 Jul 24. doi:10.1186/s12884-017-1424-3
- [20] Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, et al. Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study. *BJOG*. 2018;125(10):1304-1311. doi:10.1111/1471-0528.15320
- [21] Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A, Huertas E, Calle A, Turcios E, Chon VY. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Jun;129(3):219-22. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.11.024. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25687238.
- [22] Collantes Cubas JA, Vigil-De Gracia P, Pérez Ventura SA, Morriño Montes OE. Enfermedad

- cerebrovascular hemorrágica en la eclampsia asociada al síndrome HELLP. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018;64(4):555-562 DOI:<https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2123>
- [23] Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2788-2796. doi:10.1056/NEJMcp052699
- [24] Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;152(3):330-334. doi:10.1016/s0002-9378(85)80222-2
- [25] Gandhi S, Sun D, Park AL, Hladunewich M, Silversides CK, Ray JG. The Pulmonary Edema Preeclampsia Evaluation (PEPE) Study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Dec;36(12):1065-1070. doi:10.1016/S1701-2163(15)30383-2. PMID: 25668041.
- [26] Keepanasseril A, Monárrez-Espino J, Vadivelu P, Kumar Maurya D. Risk factors of pulmonary edema in women with preeclampsia from south India: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2020;34(10):727-734. doi:10.1038/s41371-020-0300-1
- [27] Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 May;156(5):1174-9. doi:10.1016/0002-9378(87)90135-9. PMID: 3578433.
- [28] Ram M, Anteby M, Weiniger CF, Havakuk O, Gilboa I, Shenhav M, Yogev Y. Acute pulmonary edema due to severe preeclampsia in advanced maternal age women. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Aug;25:150-155. doi:10.1016/j.preghy.2021.05.019. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34144403.
- [29] Van Heerden P, Cluver CA, Bergman K, Bergman L. Blood pressure as a risk factor for eclampsia and pulmonary oedema in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2021 Dec;26:2-7. doi:10.1016/j.preghy.2021.07.241. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34392166.
- [30] Ukah UV, Payne B, Hutcheon JA, et al. Assessment of the fullPIERS Risk Prediction Model in Women With Early-Onset Preeclampsia. Hypertension. 2018;71(4):659-665. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10318
- [31] da Silva WA, Pinheiro AM, Lima PH, Malbouisson LMS. Renal and cardiovascular repercussions in preeclampsia and their impact on fluid management: a literature review. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Jul-Aug;71(4):421-428. doi:10.1016/j.bjane.2021.02.052. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33845102.
- [32] Hammad Y, Hasanin A, Elsakka A, Refaie A, Abdelfattah D, Rahman SA, Zayed M, Hassabelnaby Y, Mukhtar A, Omran A. Thoracic fluid content: a novel parameter for detection of pulmonary edema in parturients with preeclampsia. *J Clin Monit Comput.* 2019 Jun;33(3):413-418. doi:10.1007/s10877-018-0176-6. Epub 2018 Jun 23. PMID: 29936563.
- [33] Dennis AT, Solnordal CB. Acute pulmonary oedema in pregnant women. *Anaesthesia.* 2012 Jun;67(6):646-59. doi:10.1111/j.1365-2044.2012.07055.x. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22420683.
- [34] Vera M, Eduardo, Pérez C, Alberto, Lattus O, José, Barrera C, Verónica, Campaña V, Gonzalo, Kattan M, José et al. Rotura hepática asociada a preeclampsia severa y síndrome hellp: manejo y tratamiento con taponamiento intraabdominal temporal de compresas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2004 [citado 2022 Abr 20]; 69(4):319-327. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262004000400011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262004000400011&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000400011>.
- [35] Dubey S, Rani J. "Hepatic rupture in preeclampsia and HELLP syndrome: A catastrophic presentation". *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):643-651. doi:10.1016/j.tjog.2020.07.003.
- [36] Vigil-De Gracia, P. and Ortega-Paz, L. (2012), Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *International Journal of Gynecology & Obstetrics,*

- 118: 186-189. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.042>
- [37] Valladares Gutiérrez EA. Factores de riesgo para morbilidad materna extrema por rotura hepática espontánea en preeclampsia severa. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2019;65(4):443-448. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2202>
- [38] Cruz-Santiago J, Meza-Jiménez G, Ayala-López EA, Velázquez-García JA, Moreno-Ley PI, Robledo-Meléndez A, et al. Ruptura hepática en el síndrome de HELLP. Revisión del tratamiento quirúrgico. *Cir Gen.* 2020; 42(1): 31-37. doi: 10.35366/92709.
- [39] González EY, Ávila EJF. Morbimortalidad materna asociada a ruptura hepática o hematoma subcapsular por preeclampsia-eclampsia y síndrome HELLP. *Arch Inv Mat Inf.* 2010;2(2):51-55.
- [40] Meza-Salcedo, R., De-la-Peña-Meniz, W. J., Díaz-Seminario, A. M., Sandoval-Manrique, H., Málaga-Bustamante, P. P., Cano-Loayza, J. C., Delgado-Fuentes, M. A., Calsina-Acuña, C., Cachay-Alor, C., Villalobos-Corrales, K. E., Ramos-Bravo, H., Magallanes-Zuzunaga, I., & Mendoza-Torres, F. Características clínicas de la rotura hepática relacionada con la preeclampsia severa en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *Revista Peruana De Investigación Materno Perinatal*, 2019; 4(1), 20–26. <https://doi.org/10.33421/inmp.21539>
- [41] Coccolini, Federico et al. "WSES classification and guidelines for liver trauma." *World journal of emergency surgery : WJES* vol. 11 50. 10 Oct. 2016, doi:10.1186/s13017-016-0105-2
- [42] Coccolini F, Coimbra R, Ordonez C, Kluger Y, Vega F, Moore EE, Biffl W, Peitzman A, Horer T, Abu-Zidan FM, Sartelli M, Fraga GP, Cicuttin E, Ansaloni L, Parra MW, Millán M, DeAngelis N, Inaba K, Velmahos G, Maier R, Khokha V, Sakakushev B, Augustin G, di Saverio S, Pikoulis E, Chirica M, Reva V, Leppaniemi A, Manchev V, Chiarugi M, Damaskos D, Weber D, Parry N, Demetrashvili Z, Civil I, Napolitano L, Corbella D, Catena F; WSES expert panel. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020 Mar 30;15(1):24. doi: 10.1186/s13017-020-00302-7. PMID: 32228707; PMCID: PMC7106618.
- [43] Bradke, Daniel et al. "Grade III subcapsular liver hematoma secondary to HELLP syndrome: A case report of conservative management." *Case reports in women's health* vol. 25 e00169. 24 Dec. 2019, doi:10.1016/j.crwh.2019.e00169
- [44] Mise, Yoshihiro et al. "Three-dimensional volumetry in 107 normal livers reveals clinically relevant inter-segment variation in size." *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* vol. 16,5 (2014): 439-47. doi:10.1111/hpb.12157.
- [45] Farzaneh, Negar et al. "A deep learning framework for automated detection and quantitative assessment of liver trauma." *BMC medical imaging* vol. 22,1 39. 8 Mar. 2022, doi:10.1186/s12880-022-00759-9
- [46] Pérez A, Martínez W, Loeffler S, Molloa E, Campaña G, Czwiklitzer G. Hematoma subcapsular hepático roto asociado a preeclampsia severa y síndrome de HELLP como urgencia quirúrgica: Técnica quirúrgica. *Rev Chil Cir [Internet]*. 2007 Dic [citado 2022 Abr 20] ; 59( 6 ): 403-407. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-40262007000600003&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000600003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000600003>.
- [47] Moura, Catarina et al. "Hepatic rupture in HELLP syndrome." *Journal of surgical case reports* vol. 2019,10 rjz277. 17 Oct. 2019, doi:10.1093/jscr/rjz277
- [48] Ramírez Cabrera JO, Campos Siccha GJ, Zapata Díaz BM, Mendoza Solórzano PR, Mejía Cabrera FS. Rotura hepática en síndrome de HELLP: electrofulguración y uso de malla. Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2019;65(4):537-540. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2222>
- [49] Grigorakis, Stylianos et al. "Subcapsular Liver Hematoma: A Rare Complication of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets (HELLP) Syndrome Managed Conservatively."

- Cureus vol. 14,2 e22058. 9 Feb. 2022, doi:10.7759/cureus.22058
- [50] Ditisheim A, Sibai BM. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(1):190-197. doi:10.1097/GRF.0000000000000253
- [51] Pritchard JA, Weisman R Jr, Ratnoff OD, Vosburgh GJ. Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and other hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. *N Engl J Med.* 1954;250(3):89-98. doi:10.1056/NEJM195401212500301
- [52] 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(2):159-167. doi:10.1016/s0002-9378(16)32330-4
- [53] Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-1006
- [54] Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:311-6.
- [55] Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie WC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155: 501-9
- [56] Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):125-129. doi:10.1016/0002-9378(95)90099-3
- [57] Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol.* 2004;31(4):807-vii. doi:10.1016/j.clp.2004.06.008
- [58] Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, 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.e1-385.e3855. doi:10.1016/j.ajog.2009.06.033
- [59] Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(2):381-389. doi:10.1097/00003081-199906000-00022
- [60] 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):981-991. doi:10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a
- [61] 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.
- [62] Martin JN Jr, Brewer JM, Wallace K, et al. Hellp syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1201-1206. doi:10.3109/14767058.2013.773308.
- [63] 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):914-934. doi:10.1016/j.ajog.2005.08.044
- [64] Magann EF, Martin JN Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):532-550. doi:10.1097/00003081-199909000-00009
- [65] Keiser SD, Owens MY, Parrish MR, et al. HELLP syndrome with and without eclampsia. *Am J Perinatol.* 2011;28(3):187-194. doi:10.1055/s-0030-1266155
- [66] Helguera-Martínez AM, Tenorio-Marañón R, Vigil-de Gracia PE, García-Cáceres E. Síndrome de HELLP. Análisis de 102 casos [HELLP syndrome. Analysis of 102 cases]. *Ginecol Obstet Mex.* 1996;64:528-533.

- [67] Vigil-De Gracia P. Pregnancy complicated by pre-eclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72(1):17-23. doi:10.1016/s0020-7292(00)00281-2
- [68] Vigil-De Gracia P. Síndrome HELLP [HELLP syndrome]. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(1):48-57.
- [69] Vigil-De Gracia P. Dexamethasone treatment and HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):e10-e12. doi:10.1016/j.ajog.2006.02.038
- [70] Añez-Aguayo MY, Vigil-De Gracia P. Dexamethasone in HELLP syndrome: experience in Bolivia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(1):1-4. doi:10.1080/14767058.2018.1482272
- [71] Wallace K, Harris S, Addison A, Bean C. HELLP Syndrome: Pathophysiology and Current Therapies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(10):816-826. doi:10.2174/1389201019666180712115215
- [72] Petca A, Miron BC, Pacu I, et al. HELLP Syndrome-Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(2):326. Published 2022 Feb 21. doi:10.3390/medicina58020326
- [73] Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:8. Published 2009 Feb 26. doi:10.1186/1471-2393-9-8
- [74] Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(5):1267. doi:10.1016/s0002-9378(87)80308-3
- [75] von Salmuth V, van der Heiden Y, Bekkers I, et al. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:37-43. doi:10.1016/j.preghy.2019.11.012
- [76] Kang, Su-Ya et al. "New indicators in evaluation of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: A case-control study." *World journal of clinical cases* vol. 9,6 (2021): 1259-1270. doi:10.12998/wjcc.v9.i6.1259
- [77] Arigita Lastra, M, and G S Martínez Fernández. "Síndrome HELLP: controversias y pronóstico" [HELLP syndrome: controversies and prognosis]. *Hipertension y riesgo vascular* vol. 37,4 (2020): 147-151. doi:10.1016/j.hipert.2020.07.002
- [78] Takahashi A, Kita N, Tanaka Y, et al. Effects of high-dose dexamethasone in postpartum women with class 1 haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39(3):335-339. doi:10.1080/01443615.2018.1525609
- [79] 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;21:3777-3783. Published 2015 Dec 3. doi:10.12659/msm.895220
- [80] Burwick RM, Feinberg BB. Complement activation and regulation in preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1059-S1070. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.038
- [81] Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013 Feb;34(2):201-3.
- [82] Lu AB, Lazarus B, Rolnik DL, Palmer KR. Pregnancy Prolongation After Eculizumab Use in Early-Onset. Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019 Dec;134(6):1215-8
- [83] Huang, Hui et al. "Clinical Classification, Pregnancy Outcomes and Risk Factors Analysis of Severe Preeclampsia Complicated With HELLP Syndrome." *Frontiers in surgery* vol. 9 859180. 14 Mar. 2022, doi:10.3389/fsurg.2022.859180
- [84] Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A, Baliuliene V, Nadisauskiene R, Macas A. Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(1):109. Published 2019 Jan 3. doi:10.3390/ijerph16010109
- [85] Arigita Lastra, M, and G S Martínez Fernández.

- “Síndrome HELLP: controversias y pronóstico” [HELLP syndrome: controversies and prognosis]. *Hipertension y riesgo vascular* vol. 37,4 (2020): 147-151. doi:10.1016/j.hipert.2020.07.002
- [86] Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117-1129. doi:10.1016/j.kint.2020.02.010
- [87] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24-43. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803
- [88] Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, et al. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. *JAMA.* 2019;321(2):205-207. doi:10.1001/jama.2018.17948
- [89] Mirza FG, Cleary KL. Pre eclampsia and the Kidney. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):173-8.
- [90] Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M. Preeclampsia: A close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:408-416. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.082
- [91] Collantes Cubas JA, Vigil -De Gracia P, Cieza Terrones M, Sagástegui Posignon CG, Pérez Ventura SA, Díaz Machuca EM, Guzmán Aybar ER, Pajares Wong CA, Benites Pajares JM. Injuria renal aguda en mujeres con síndrome HELLP. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2017;63(2):183-189.
- [92] Ye W, Shu H, Yu Y, et al. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(7):1199-1206. doi:10.1007/s11255-019-02111-7
- [93] Liu Q, Ling GJ, Zhang SQ, Zhai WQ, Chen YJ. Effect of HELLP syndrome on acute kidney injury in pregnancy and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):657. Published 2020 Oct 30. doi:10.1186/s12884-020-03346-4
- [94] Conti-Ramsden FI, Nathan HL, De Greeff A, et al. Pregnancy-Related Acute Kidney Injury in Preeclampsia: Risk Factors and Renal Outcomes. *Hypertension.* 2019;74(5):1144-1151. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13089
- [95] Collantes-Cubas JA, Vigil-De Gracia P, Benza-Bedoya JA, Mendo-Aguilar JA, Pérez-Ventura SA, Vigo-Valera S. Eclampsia y síndrome HELLP en los Andes del Perú: complicaciones perinatales. *Ginecol Obstet Mex.* 2018 noviembre;86(11):718-723.
- [96] Rao S, Jim B. Acute Kidney Injury in Pregnancy: The Changing Landscape for the 21st Century. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2): 247-57.
- [97] Jim B, Garovic VD. Acute Kidney Injury in Pregnancy. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):378-85.
- [98] Elabd H, Elkholi M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;12(9):e228709. Published 2019 Sep 5. doi:10.1136/bcr-2018-228709
- [99] Szczepanski J, Griffin A, Novotny S, Wallace K. Acute Kidney Injury in Pregnancies Complicated With Preeclampsia or HELLP Syndrome. *Front Med (Lausanne).* 2020 Feb 7;7:22. doi: 10.3389/fmed.2020.00022. PMID: 32118007; PMCID: PMC7020199.
- [100] Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(5):518.e1-518.e11. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.004
- [101] Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57. doi:10.1002/ijgo.13522
- [102] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339. doi:10.1002/uog.15884

- [103] Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16-e28. doi:10.1097/AOG.0000000000000425
- [104] Salomon LJ, Alfrevic Z, Da Silva CF, et al. ISUOG practice guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):715–23. <https://doi.org/10.1002/uog.20272>
- [105] Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48-58. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.10.006
- [106] Farah O, Nguyen C, Tekkotte C, Parast MM. Trophoblast lineage-specific differentiation and associated alterations in preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2020;102:4-9. doi:10.1016/j.placenta.2020.02.007
- [107] Marasciulo F, Orabona R, Fratelli N, et al. Preeclampsia and late fetal growth restriction. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(4):435-441. doi:10.23736/S2724-606X.21.04809-7.
- [108] Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403. doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
- [109] Collantes-Cubas JA, Vigil-De Gracia P, Benza-Bedoya JA, Mendo-Aguilar JA, Pérez-Ventura SA, Vigo-Valera S. Eclampsia y síndrome HELLP en los Andes del Perú: complicaciones perinatales. *Ginecol Obstet Mex.* 2018 noviembre;86(11):718-723. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i11.2266>.
- [110] Kalafat E, Abiola A, Thilaganathan B, Bhide A, Khalil A. The Association Between Hypertension in Pregnancy and Preterm Birth with Fetal Growth Restriction in Singleton and Twin Pregnancy: Use of Twin Versus Singleton Charts. *J Clin Med.* 2020 Aug 5;9(8):2518. doi: 10.3390/jcm9082518. PMID: 32764227; PMCID: PMC7464003.
- [111] Liauw J, Mayer C, Albert A, Fernandez A, Hutcheon JA. Which chart and which cut-point: deciding on the INTERGROWTH, World Health Organization, or Hadlock fetal growth chart. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 Jan 10;22(1):25. doi: 10.1186/s12884-021-04324-0. PMID: 35012473; PMCID: PMC8751336.
- [112] Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early Hum Dev.* 2016;102:47-50. doi:10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007.
- [113] Coenen H, Braun J, Köster H, et al. Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies [published online ahead of print, 2021 Oct 2]. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;10.1007/s00404-021-06268-4. doi:10.1007/s00404-021-06268-4.
- [114] Alici Davutoglu E, Ozel A, Oztunc F, Madazli R. Modified myocardial performance index and its prognostic significance for adverse perinatal outcome in early and late onset fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(2):277-282. doi:10.1080/14767058.2018.1489534.