

## Revista de Revistas

# Dexametasona durante el postparto en mujeres con síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (HELLP): estudio clínico doble ciego, placebo-controlado, randomizado (1)

*Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2008 198(3):283.e1-8.*

*Análisis crítico: Mónica Theodor D., Jorge Carvajal C., PhD. Unidad de Medicina Materno Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

### RESUMEN (1)

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue determinar la efectividad del uso de dexametasona durante el postparto en pacientes con síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (HELLP). **Diseño:** Estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, en el cual 105 mujeres con síndrome de HELLP fueron enroladas y asignadas en forma aleatoria a grupos de tratamiento y placebo posteriormente al parto. La estadía hospitalaria, morbilidad materna y parámetros clínicos y de laboratorio fueron evaluados. **Resultados:** No hubo diferencia entre la morbilidad y mortalidad materna entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencia en la estadía hospitalaria y la necesidad de esquema de rescate o el uso de hemoderivados entre los grupos. Utilizando un modelo de ajuste lineal no se observó diferencia significativa entre los grupos con respecto al patrón de recuperación en el recuento de plaquetas, aspartato aminotransferasa, lactato deshidrogenasa, hemoglobina o diuresis. **Conclusión:** Estos hallazgos no apoyan el uso de dexametasona en el puerperio para la recuperación de pacientes con síndrome de HELLP.

### ANÁLISIS CRÍTICO DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. Relevancia clínica de la investigación

¿En el manejo del síndrome de HELLP, el uso de dexametasona durante el postparto permite una mejor evolución clínica de la mujer puérpera?

**Escenario clínico:** El síndrome de HELLP es una de las complicaciones más severas de la preeclampsia, responsable de importante morbilidad y mortalidad materna (2). El único tratamiento definitivo de este síndrome es la interrupción del embarazo. El control de la presión arterial y la profilaxis de convulsiones forman parte del manejo, pero hasta nuestros tiempos no se conoce ninguna medida específica de tratamiento contra esta complicación. Una de las alternativas que se ha planteado para revertir las alteraciones fisiopatológicas del HELLP es el uso de corticoides. Los resultados de los estudios hasta ahora llevados a cabo han sido contradictorios (3). Algunos han demostrado que su uso permite una recuperación más rápida de parámetros clínicos y de laboratorio, pero ninguno ha demostrado cambios en la morbimortalidad materna o neonatal. Los estudios incluyen pacientes embarazadas o puérperas, dos situaciones que deberían considerarse en forma diferente.

#### B. El estudio (1)

**Diseño:** Se trata de un estudio randomizado, prospectivo, doble ciego, placebo controlado, realizado en el Institute for Maternal and Chile Health Care

(IMIP) Profesor Fernando Ferreira, en Recife, Brasil, durante el período comprendido entre agosto de 2005 y noviembre de 2006. *Pacientes:* Se incluyeron mujeres en período de postparto con diagnóstico de síndrome de HELLP según los criterios propuestos por Sibai (4). Se incluyeron tanto casos parciales como del síndrome completo. Fueron excluidas de este estudio pacientes con terapia corticoesterooidal crónica o mujeres con condiciones crónicas que afectaran los parámetros de laboratorio considerados en el síndrome, tal como portadoras de hepatopatías crónicas o pacientes con púrpura. *Intervención:* El tamaño muestral se calculó considerando una diferencia de 20.000 plaquetas/mm<sup>3</sup> entre los 2 grupos, con un poder estadístico de 80% y nivel de significancia de 5%. Las pacientes necesarias se estimaron en 42 en cada grupo, sin embargo, este número se aumentó en un 20% para compensar posibles pérdidas. Las pacientes fueron randomizadas a tratamiento (56 pacientes) o placebo (49 pacientes). Se prepararon ampollas de 2 ml con 10 mg de dexametasona o con placebo. Las ampollas eran similares en apariencia, tamaño, color y pH. El contenido de la ampolla a administrar era desconocido tanto para los investigadores, pacientes y enfermera que administraba la inyección. Los contenidos de cada caja de ampollas fueron revelados sólo luego del análisis de los datos. Todas las pacientes recibieron una inyección endovenosa de dexametasona o placebo cada 12 horas durante los 4 días siguientes al parto. Después de ese período, si los parámetros de laboratorio y clínicos se encontraban normales el tratamiento concluía. Si no había normalización luego de los 4 días, la necesidad de iniciar tratamiento con dexametasona posterior dependía del criterio de los tratantes. Los datos de las pacientes que debieron recibir dexametasona, en estos casos en forma de rescate, fueron analizados en el grupo al que inicialmente habían sido randomizadas (análisis con intención de tratar). Todas las pacientes además recibieron sulfato de magnesio para prevención de eclampsia durante al menos 24 horas. Durante este período se monitorizó estrictamente la presión arterial, diuresis y fueron medidos cada 24 horas los parámetros de laboratorio. Todas las pacientes recibieron profilaxis de tromboembolismo con heparina. Las crisis hipertensivas fueron manejadas con captopril y cada paciente recibió tratamiento antihipertensivo de mantención según necesidad. *Resultados medidos:* En ambos grupos se midió la frecuencia de complicaciones (oliguria, edema pulmonar agudo, manifestaciones hemorrágicas, falla renal aguda y muerte); la necesidad de terapia de rescate o transfusión de hemoderivados; la duración de la hospita-

lización; la evolución de las pruebas de laboratorio (recuento de plaquetas, AST y LSH) y diuresis por hora. *Resultados del estudio:* ambos grupos fueron comparables. No se encontró diferencia significativa en ninguno de los resultados medidos.

### C. Análisis crítico

*Validez interna:* Se trata de un estudio randomizado, controlado, con un diseño apropiado a la pregunta. Se realizó una correcta randomización, de modo que los grupos obtenidos fueron similares. Hubo doble ciego y el análisis se efectuó según intención de tratar. Hubo cálculo del tamaño muestral y el seguimiento fue apropiado. No se indica cuál es el resultado primario a medir de modo explícito. El cálculo de tamaño muestral se hizo para cambios en el recuento de plaquetas.

*Comentario:* Se trata de un estudio randomizado, doble ciego, placebo control, que corresponde al nivel 1 de evidencia, sin embargo, consideramos que existen fallas en su diseño. El resultado primario a medir no fue claramente explicitado. Impresiona que se trata de un resultado primario compuesto, que incluye: frecuencia de complicaciones, necesidad de terapia de rescate o transfusión; duración de la hospitalización; evolución de las pruebas de laboratorio y diuresis. El uso de un resultado compuesto es muy frecuente en obstetricia, con la idea de evitar la necesidad de grandes tamaños muestrales; sin embargo su uso requiere consideraciones (5). Un resultado compuesto es aceptable si todos sus componentes tiene frecuencia similar y si existe lógica en combinarlos. En este caso se combina múltiples parámetros y muy disímiles entre ellos.

El cálculo del tamaño muestral no se hizo para el resultado compuesto, sino que para cambios en el recuento de plaquetas. Se deduce que las conclusiones del estudio son sólo válidas para ese resultado. De este artículo específicamente, entonces, podemos concluir que la administración de dexametasona en el puerperio de pacientes con síndrome de HELLP no es efectiva en la recuperación de la trombocitopenia.

Otro problema en el diseño es la inclusión de pacientes con HELLP completo e incompleto. Si bien la prevalencia de los síndromes completos en ambos grupos fue similar, esto pudo ser una fuente de sesgo. Se hubiese evitado este riesgo si la randomización hubiera sido estratificada por tipo de HELLP.

*Conclusión:* Se trata de un estudio con un problema metodológico importante que no indica de modo explícito cuál es su resultado primario medido. Debido al modo en que se calculó el tamaño muestral, no

es posible obtener conclusiones válidas respecto del que aparentemente es el resultado primario (compuesto de complicaciones y evolución del laboratorio). Los resultados de este estudio no aportan nueva información al conocimiento previo y su validez externa es mínima.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto e Silva JL. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(3):283.e1-8.
2. Mihiu D, Costin N, Mihiu CM, Seicean A, Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(4):419-24.
3. Vidaeff AC, Yeomans ER. Corticosteroids for the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP): what evidence? *Minerva Ginecol* 2007;59(2):183-90.
4. 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.
5. Composite outcomes in randomized clinical trials: arguments for and against. Ross S. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):119.e1-6.