

**UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS  
TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA.**

**DIAGNOSTIC ALGORITHM FOR THROMBOTIC MICROANGIOPATHIES  
USEFULNESS IN CRITICALLY ILL PREGNANT WOMEN.**

**ADALBERTO PACHECO PACHECO  
MD Residente de Anestesiología y Reanimación**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES  
PROGRAMA DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2017**

**UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS  
TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA.**

**Trabajo de investigación para optar al título de  
Especialista en Anestesiología y Reanimación**

**ADALBERTO PACHECO PACHECO  
MD Residente de Anestesiología y Reanimación**

**Asesor  
JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ  
MD Esp. Medicina Interna, MSc en Epidemiología**

**Asesor  
BERNARDA SORAYA CUADRADO CANO  
MD MSc en Microbiología y en Biotecnología**

**Asesor  
ROBERTO PALOMINO ROMERO  
Esp. Anestesiología y Reanimación**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO QUIRÚRGICO  
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2017**

Nota de aceptación

---

---

---

---

Presidente del jurado

---

Jurado

---

Jurado

**Cartagena, D. T y C. Mayo de 2017**

Cartagena, D. T y C. 24 de mayo de 2017

Doctora  
VIRNA CARABALLO OSORIO  
Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Ciudad

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del residente de anestesiología y reanimación ADALBERTO PACHECO PACHECO, bajo mi asesoría; el trabajo se titula:” **UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA**”.

Nota cualitativa: \_\_\_\_\_

Nota cuantitativa: \_\_\_\_\_

Atentamente,

---

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ MD MSc  
Docente de Cuidados Criticos obstétricos.  
Facultad de medicina  
Universidad de Cartagena

Cartagena, D. T y C. 24 de mayo de 2017

Doctor  
ZENEN CARMONA MEZA  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Ciudad

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: "UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA". Bajo la tutoría de los doctores JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ, BERNARDA CUADRADO Y ROBERTO PALOMINO, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior cumpliendo exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría Académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente.

---

ADALBERTO PACHECO PACHECO MD  
Residente de Anestesiología y Reanimación III Año

---

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ MD MSc  
Docente de Cuidados intensivos obstétricos.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Cartagena

Cartagena, D. T y C. 24 de mayo de 2017

Doctor  
ZENEN CARMONA MEZA  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Ciudad

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: "UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA" a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

---

ADALBERTO PACHECO PACHECO. MD  
Residente de Anestesiología y Reanimación III Año  
C.C 73159499

---

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ. MD MSc  
Docente de Cuidados intensivos obstetricos  
Universidad de Cartagena

Cartagena, D. T y C. 24 de mayo de 2017

Doctor  
ZENEN CARMONA MEZA  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Ciudad

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: "UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA". Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público. Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar partes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,

---

ADALBERTO PACHECO PACHECO. MD  
Residente de Anestesiología y Reanimación III Año  
C.C. 73159499

---

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ MD MSc  
Docente de Cuidados intensivos obstetricos  
Facultad de medicina  
Universidad de Cartagena

Cartagena, D. T y C. 24 de mayo de 2017

Señores  
REVISTA CIENCIAS BIOMÉDICAS  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
Ciudad

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: “UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA”, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

- SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CARTAGENA.
- NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CARTAGENA.

---

ADALBERTO PACHECO PACHECO MD  
Residente de Anestesiología y Reanimación III Año  
C.C. 73159499

---

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ MD MSc  
Docente de cuidados críticos obstétricos  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena

---

BERNARDA SORAYA CUADRADO MD MSc  
Docente del departamento de Investigaciones  
Universidad de Cartagena



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de estudiar el Arte-Ciencia de la Medicina, permitirme contribuir a la sociedad realizando la más noble labor que puede realizar un ser humano la cual es aliviar el sufrimiento, y guiarme a través de este difícil camino. A mi familia por apoyarme irrestricta e incondicionalmente desde el inicio, a los amigos de verdad. A todos los docentes que a través de mis años de formación me han ayudado constituirme como un mejor profesional y ser humano. A la Facultad de Medicina que me formó desde las bases, a su personal administrativo y directivo sin cuyo apoyo nada de esto sería posible.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar

FINANCIACIÓN: Recursos propios de los autores

## UTILIDAD DE ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS EN LA EMBARAZADA CRÍTICAMENTE ENFERMA.

Pacheco Pacheco Adalberto (1)  
Rojas Suarez José Antonio (2)  
Cuadrado Cano Bernarda Soraya (3)  
Palomino Romero Roberto (4)

- (1) Médico. Residente nivel III Anestesiología y Reanimación. Facultad de medicina. Universidad de Cartagena.
- (2) Médico Esp. Medicina Interna, MSc epidemiología. Docente de Cuidados intensivos obstétricos. Facultad de medicina. Universidad de Cartagena.
- (3) Md MSc en Microbiología y en Biotecnología. Docente del departamento de investigaciones. Facultad de medicina. Universidad de Cartagena.
- (4) Medico Esp. Anestesiología y Reanimación. Jefe de sección Anestesiología. Departamento quirúrgico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

### RESUMEN

Las Microangiopatías trombóticas (MAT) primarias hacen referencia a las variantes de la púrpura trombocitopénica trombótica y del síndrome hemolítico urémico, estas son patologías poco frecuentes pero con alta morbi-mortalidad y cuando se presentan, se requiere alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico ya que pueden ser fácilmente confundidas con otros trastornos que suelen ser mucho más comunes y de presentación similar. Esto suele tomar especial relevancia en el escenario de la paciente embarazada en general y de la obstétrica crítica en particular, ya que muchos de los trastornos propios del embarazo, pueden eventualmente ser confundidos con una MAT primaria. En años recientes se propusieron dos algoritmos con el objetivo de facilitar el enfoque diagnóstico en los pacientes que se piense pueden estar padeciendo dichas patologías, sin embargo ninguno de los mismos ha sido validado.

**OBJETIVO:** Evaluar la utilidad del algoritmo diagnóstico para Microangiopatías propuesto mediante consenso por un grupo colombiano de expertos cuando se aplica a una población de obstétricas críticas.

**METODOLOGIA:** Estudio de investigación aplicada, con enfoque cuantitativo, analítico, de concordancia, transversal y retrospectivo. La muestra consistió en historias de pacientes obstétricas con edades comprendidas entre 14 y 49 años, de cualquier edad gestacional y hasta 42 días postparto admitidas a cuidados intensivos de un solo centro durante un periodo de 5 años. Se realizó mediante la revisión de historias clínicas, la información fue recopilada en una base de datos Microsoft Excel y sobre dicha información se aplicó el algoritmo propuesto por el grupo colombiano de expertos, basados en los criterios de disfunción establecidos tanto por la Organización mundial de la salud (OMS), como por el Instituto Nacional de salud (INS). Se analizó la concordancia entre los diagnósticos arrojados por el algoritmo tomando las definiciones de las dos instituciones anteriores y los diagnósticos clínicos primarios realizados por los tratantes al ingreso y tomados como prueba de oro. La concordancia se estableció mediante la determinación del índice Kappa y la fuerza de dicha concordancia mediante la gradación propuesta por Landis y Koch.

**RESULTADOS:** El total de pacientes admitidas a cuidados intensivos durante el periodo a estudiar fue de 724, de las cuales 555 ingresaron fueron incluidas en el estudio luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Un total de 101 (18.2%) cumplieron los criterios del algoritmo para anemia microangiopática, de ellas, 63 (11.3%) fueron clasificadas como Microangiopatía trombótica por el algoritmo aplicando las definiciones de la OMS para disfunción orgánica, en tanto que 98 (17.6%) clasificaban como MAT cuando se aplicaban los criterios para disfunción orgánica de Instituto Nacional de Salud (INS). La fuerza de concordancia para diagnóstico de MAT fue aceptable cuando se usaron los criterios del INS. Respecto a los diagnósticos específicos, 16 pacientes (2.88% IC95% 1.77 - 4.66) llenaron criterios para ser clasificadas como SHUa por criterios OMS y 29 pacientes (5.22%) IC95% 3.65 – 7.42 con diagnóstico SHUa cuando se aplicaban los criterios del INS para disfunción. Ninguna paciente cumplió criterios para PTT.

El análisis de la mortalidad mostró que aunque en los subgrupos con diagnóstico de MAT la mortalidad fue mayor, esta no era estadísticamente significativa excepto en el subgrupo de SHUa por criterios INS.

**CONCLUSIONES:** El análisis de los índices de concordancia muestra que el desempeño del algoritmo en el diagnóstico de MAT general es aceptable, pero falla al intentar diferenciar las alteraciones primarias de las propias del embarazo, y si bien, este se mejora cuando se usan las definiciones para disfunción orgánica recomendados por el INS en comparación con las propuestas por la OMS, dista mucho de cumplir los mínimos de fiabilidad que se esperaría de aplicación de un algoritmo. Creemos por tanto que el algoritmo debe ser modificado para aplicarlo a las embarazadas en especial a las críticamente enfermas con formas severas de patologías propias del embarazo como son los hipertensivos severos y particularmente el síndrome HELLP, debiendo modificarse en sus pasos o puntos de corte.

## SUMMARY

Primary thrombotic microangiopathies (TMA) refer to variants of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. These are rare pathologies but with high morbidity and mortality when they occur, therefore a high clinical suspicion is required to reach their diagnosis, since they can be easily confused with other disorders that are often much more common and with similar presentation. This is especially important in the scenario of the pregnant patient in general and of the critical obstetric patient in particular, since many of the typical disorders of pregnancy may eventually be confused with a primary TMA. In recent years, two algorithms were proposed with the aim of facilitating the diagnostic approach in patients who are thought to be suffering from these pathologies, but none of them have been validated.

**OBJECTIVE:** To evaluate the utility of the diagnostic algorithm for microangiopathies proposed by consensus by a Colombian group of experts when it is applied to a population of critical pregnant women.

**METHODOLOGY:** Applied research study, with quantitative, analytical, concordance, transverse and retrospective approach. The sample consisted of obstetric patients aged between 14 and 49 years, of any gestational age and up to 42 days postpartum, admitted to intensive care of a single center during a period of 5 years. It was performed by reviewing medical records, the information was collected in a Microsoft Excel database and on that information was applied the algorithm proposed by the Colombian group of experts, based on the dysfunction criteria established both by the World Health Organization (WHO), and by the colombian National Health Institute (INS). The concordance between the diagnoses

provided by the algorithm was analyzed by taking the definitions of the two previous institutions, and the primary clinical diagnoses performed by the critical care attendant taken as gold standard. Concordance was established by determining the Kappa index and the strength of such concordance by the gradation proposed by Landis and Koch.

**RESULTS:** The total number of patients admitted to intensive care during the study period was 724, of which 555 admitted were admitted to the study after applying the inclusion and exclusion criteria. 101 (18.2%) met the criteria of the algorithm for haemolytic microangiopathic anemia, 63 (11.3%) were classified as thrombotic microangiopathy by the algorithm applying the WHO definitions for organic dysfunction, while 98 (17.6%) classified as MAT when the criteria for organic dysfunction of a national health institute (INS) were applied. The concordance strength for the diagnosis of MAT was acceptable when the INS criteria were used, and poor when the algorithm was applied with de WHO criteria. For the specific diagnoses, 29 patients (2.88%) 95% CI 1.77 - 4.66 met criteria to be classified as aHUS according, to WHO criteria, 29 patients (5.22%) CI 95% 3.65 - 7.42 were classified with Diagnosis aHUS when the criteria of the INS for dysfunction were applied. No patient met criteria for TTP.

Mortality analysis showed that although in the subgroups with TMA diagnosis the mortality was higher, this was not statistically significant except in the subgroup of aHUS classified by INS criteria.

**CONCLUSIONS:** Analysis of concordance index, shows that the performance of the algorithm in the diagnosis of general TAM is acceptable, but fails to try to differentiate the primary microangiopathies of the pregnancy the pregnancy related disorders, although its performance is improved when the definitions for Dysfunction recommended by the INS are used in comparison with those proposed by the WHO, the algorithm is far from meeting the minimum reliability that would be expected its applied. Therefore we believe that the algorithm should be modified to apply it to pregnant women, especially those one who are critically ill with severe forms of pregnancy-related pathologies such as severe pregnancy related hypertension and particularly HELLP syndrome, and should be modified in their steps or cut-off points.

## **INTRODUCCIÓN.**

La Microangiopatía trombótica o MAT se define como anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia con niveles de hemoglobina por debajo del umbral de normalidad y evidencia de lisis mecánica de los eritrocitos acompañada de daño en órgano blanco. Desde el aspecto técnico denota un hallazgo histológico y constituye un diagnóstico anatomopatológico (1).

El primer reporte de las MAT se remonta a inicios del siglo XX, cuando en 1925, Moschowitz describe la clásica péntada de trombocitopenia, anemia hemolítica no inmune, fallo renal, déficit neurológico y fiebre como reporte de caso en una paciente de 16 años que fallece a causa de la enfermedad (2). En 1952, Symmers patólogo del hospital general de la Universidad de Birmingham Inglaterra, recopila los hallazgos de 31 casos, todos fatales, que cursaron con anemia microangiopática, trombocitopenia, leucocitosis, trastornos hemorrágicos, síntomas neurológicos y ocasionalmente uremia. Los hallazgos en las biopsias mostraron trombosis hialina

de arteriolas y capilares, proponiéndose nuevamente el término Microangiopatía trombótica (3). En 1955 Gasser, emplea el término síndrome hemolítico urémico y reporta un caso con cuadro de anemia hemolítica, trombocitopenia y falla renal con necrosis cortical renal bilateral (4). Posteriormente Habib en 1960 luego del estudio anatomopatológico de 35 casos, describe los hallazgos histológicos de estos pacientes y propone una vez más el término Microangiopatía trombótica (5). Inicialmente se pensó que estas entidades eran diversas manifestaciones de un mismo trastorno lo cual se ha probado errado, encontrándose que la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) se debe al déficit congénito o adquirido de la metaloproteasa ADAMST-13 (*A Disintegrin-like And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 motif* no. 13), en tanto el síndrome hemolítico urémico (SHU) se debe a una desregulación del sistema del complemento (6 - 9).

Las MAT son un diagnóstico histológico, requieren el compromiso de las arteriolas y capilares en el órgano u órganos involucrados, y en los cuales un proceso inflamatorio lleva a daño endotelial, con ensanchamiento subendotelial por acumulación de agregados proteicos, acompañado de estrechamiento de la luz vascular, desprendimiento de células endoteliales y presencia de trombos plaquetarios obstruyendo dichos vasos. La progresiva oclusión de la luz vascular terminal del sistema arterial, es lo que explica la sintomatología y los hallazgos en los análisis sanguíneos. Por otro lado, la obstrucción de la luz vascular por inflamación y agregación plaquetaria lleva eventualmente a que el grado de estrés y deformación a los que son sometidos los eritrocitos sea de tal magnitud, que estos sufren eventualmente lisis, comprometiendo el correcto flujo sanguíneo y por tanto el adecuado aporte de oxígeno a los tejidos (10).

Los anteriores cambios histológicos son el resultado final de trastornos en la regulación de procesos fisiológicos diversos, por lo tanto, dichos hallazgos no se restringen a una enfermedad específica (11,12). El énfasis en lo anterior es relevante porque al definirse por anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia en donde las causas son amplias y variadas, nos encontramos con que el término puede resultar ambiguo e insuficiente. El término tradicionalmente abarca el SHU en sus variantes clásica y atípica (SHUa) y la PTT en sus formas congénita y adquirida, ya que por el desconocimiento previo de su sustrato fisiopatológico, eran consideradas un mismo proceso con una única diferencia en el grado de predominio en la afección de los órganos blancos involucrados, siendo en PTT el compromiso neurológico y SHU-SHUa, a nivel renal, lo cual se ha probado es incorrecto (1, 6, 10).

Estas patologías no son exclusivas del embarazo ni se presentan con alta frecuencia durante el mismo, y por lo tanto, generalmente no se tienen en cuenta durante el diagnóstico diferencial. Sin embargo, cuando se dan y las pacientes no reciben el manejo adecuado, puede darse una mortalidad superior al 80%; identificándose en la población obstétrica un creciente aumento por causas hasta ahora no dilucidadas (11-13).

Por otro lado, es importante resaltar que, aunque el término MAT denomina un hallazgo histopatológico en el ámbito clínico, no se suele tomar una biopsia para realizar el diagnóstico y por lo tanto, este se hace clínicamente por los hallazgos de anemia hemolítica microangiopática con valores de hemoglobina por debajo del umbral de normalidad, evidencia de fragmentación de eritrocitos por niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina indetectable o esquistocitos en sangre periférica, además de trombocitopenia y daño en órgano blanco, siendo confirmada mediante la realización de pruebas específicas definitivas como es la titulación de ADAMST-13 para PTT y titulación de componentes del sistema del complemento para SHU-SHUa, junto con el estudio genético en los centros que cuentan con dicha posibilidad (10, 11). Sin embargo, estas pruebas, en nuestro medio, hasta hace poco tiempo no eran disponibles, aun hoy no son accesibles en la mayoría de las instituciones y, en los lugares en donde se pueden realizar, los reportes de sus resultados no son inmediatos por lo que el diagnóstico se sigue haciendo en gran medida con el juicio clínico y la aplicación de pruebas de laboratorio convencionales.

En el escenario obstétrico se debe tener en cuenta que las patologías que son propias del embarazo como son la preclamsia-eclampsia, síndrome HELLP (de sus siglas en inglés, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia), hígado graso agudo del embarazo y la sepsis severa, pueden cursar con hallazgos clínicos y de laboratorio similares (12) por lo que trastornos propios del embarazo podrían potencialmente cumplir los criterios clasificatorios de las patologías primarias y no resulta fácil y en algunas ocasiones, es casi imposible diferenciarlas de las patologías propias del embarazo (11, 12).

Las MAT son un grupo de trastornos poco frecuentes, pero con alta mortalidad, que pueden presentarse a cualquier edad, y que se ha demostrado que el embarazo puede desencadenarlas o exacerbarlas por lo que potencialmente pueden incrementar la mortalidad materna. Se entiende como muerte materna todo deceso de una mujer embarazada y hasta 42 días postparto, ya sea por causas directas o indirectas, siendo la morbimortalidad materna un indicador de la calidad del sistema de salud y refleja el grado de desarrollo de un país. La Organización Mundial de la salud (OMS) estima que a nivel mundial mueren diariamente 830 mujeres por complicaciones del embarazo y el parto, y en gran parte por causas evitables. En las últimas dos décadas a nivel mundial se ha logrado, la reducción de la mortalidad por causas directas, pero se ha hecho escaso progreso con respecto a las causas indirectas (14,15).

Las MAT son patologías infrecuentes de difícil diagnóstico (16), alta mortalidad y con severas secuelas que deterioran notablemente la calidad de vida en los sobrevivientes; el pronóstico con los tratamientos actuales depende en gran medida de un diagnóstico oportuno y manejo adecuado y es por ello que una adecuada orientación en el estudio de estas pacientes es de crucial importancia (17- 19). En años recientes se publicaron dos algoritmos diagnósticos para MAT, el primero realizado por un grupo español en 2013 y revisado en 2015 (10) y el segundo elaborado en 2015 por un consenso colombiano de expertos (20). Ambos buscan

mejorar la posibilidad de identificar los pacientes aquejados por estas infrecuentes patologías. Los dos algoritmos son muy similares y se podría decir que el instrumento colombiano es una adecuación del español a escenarios del tercer mundo donde existen limitación de tecnología y falencias en los sistemas de salud, la principal diferencia entre ambos es el uso de las pruebas específicas, ya que mientras el español requiere la realización de dichas pruebas, el algoritmo nacional se vale inicialmente de herramientas clínicas basadas en la severidad de la trombocitopenia y del compromiso renal para sugerir el potencial diagnóstico e iniciar manejo colocando dichas pruebas solo al final como confirmatorias de contarse con la infraestructura.

Sin embargo, ninguno de los dos algoritmos ha sido validado en la población general y mucho menos en la población obstétrica. El presente trabajo buscó evaluar la utilidad del algoritmo propuesto por el consenso colombiano de expertos aplicándolo a una cohorte de pacientes obstétricas críticamente enfermas con la intención de mostrar su aplicabilidad a la población obstétrica o en su defecto, mostrar sus falencias y potenciales áreas de mejora para su eventual adecuación a una población con características especiales como es la mencionada.

## **2. METODOLOGIA.**

Investigación aplicada, con enfoque cuantitativo de tipo analítico, de concordancia de prueba diagnóstica y transversal. El grupo objetivo fueron las pacientes embarazadas críticamente enfermas admitidas a la unidad de cuidados intensivos de la clínica Gestión Salud de la ciudad de Cartagena durante un periodo de cinco años comprendido entre 2006 a 2011.

**Criterios Admisión:** Se admitieron todas las pacientes embarazadas en cualquier trimestre y hasta 42 días postparto con edades entre 14 y 49 años, que requirieron ingreso a cuidados intensivos. Se excluyeron las pacientes que tuvieron Hemorragia postparto como causa primaria de ingreso y a las que recibieran transfusión previa a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos independiente de su diagnóstico primario.

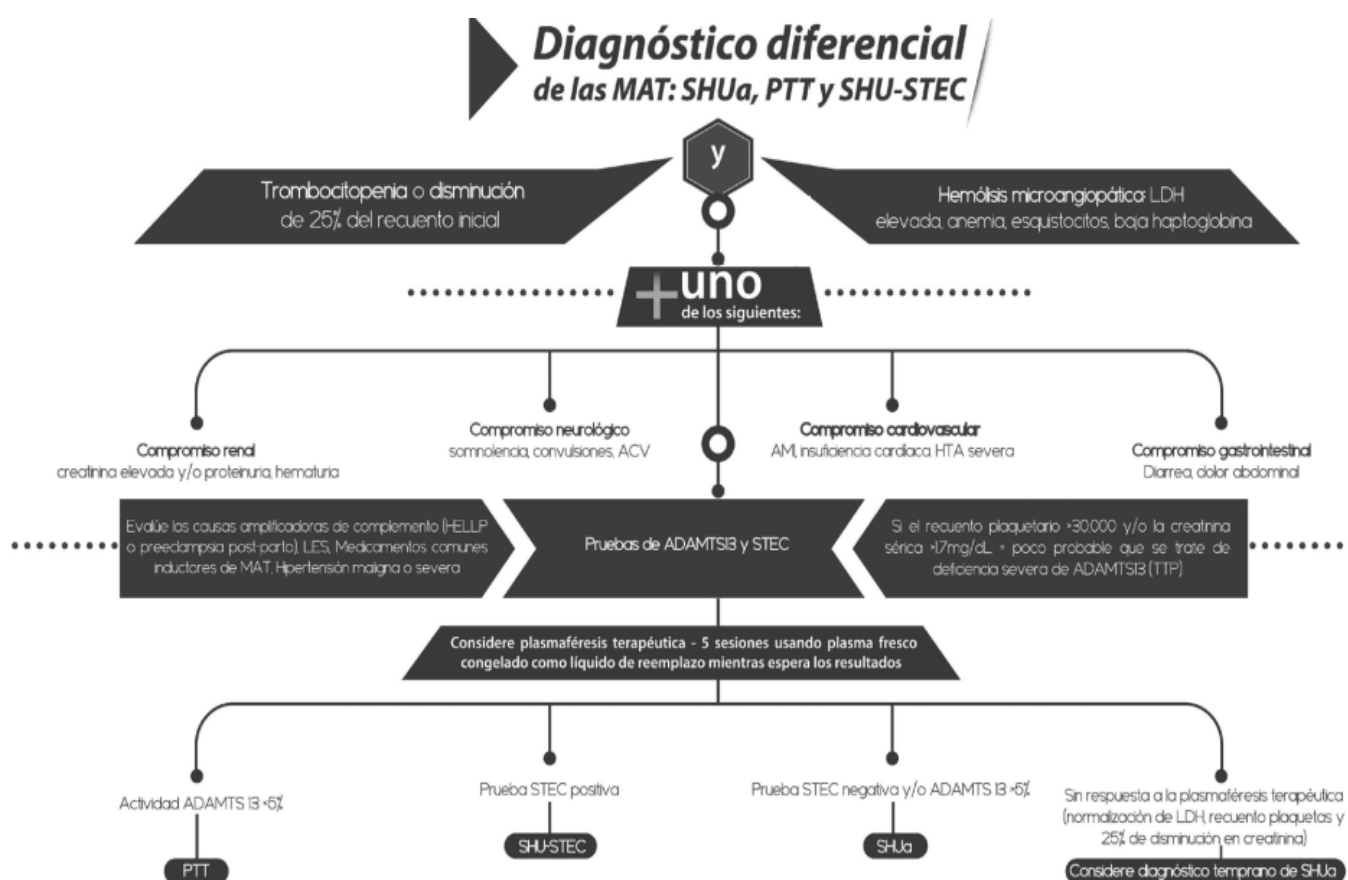
**Información:** Los datos recolectados fueron los relacionados con aspectos demográficos, antecedentes gestacionales, manifestaciones clínicas, resultados de estudios paraclínicos y diagnóstico final de todas las pacientes admitidas. La información relevante se almacenó en la base de datos del grupo GRICIO en Microsoft Excel.

**Aplicación del Algoritmo:** Se aplicaron los pasos propuestos por el Algoritmo del consenso colombiano de expertos (Figura 1).

Paso 1: selección de pacientes que presentaban anemia hemolítica Microangiopática con valores de hemoglobina inferior a 11 mg/dL, LDH mayor de 600 UI/L y plaquetas menores a 150.000 células por microlitro.

Paso 2: en las pacientes con anemia microangiopática se estableció cuantas de estas presentaban al menos una disfunción orgánica lo cual permitió el diagnóstico sindromático de MAT. Dicho ejercicio se repitió con las definiciones para Disfunción de la OMS y del Instituto Nacional de Salud (INS) publicadas en los documentos *The WHO Near-miss approach for maternal health* (21) y protocolo de vigilancia Mortalidad materna extrema (22) respectivamente. En el anexo 1 aparecen las correspondientes definiciones.

**Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto por el grupo colombiano de expertos.**



Fuente: Córdoba JP y cols. Rev. Colomb. Nefrol. 2015; 2(1): 19 – 40

Paso 3: análisis de concordancia del diagnóstico para MAT realizado por el algoritmo comparándolo con el realizado, basados en los diagnósticos clínicos. Se tomó el diagnóstico clínico base realizado por el tratante, como prueba de oro, a fin de establecer en cuantas pacientes el algoritmo fue capaz de discriminar correctamente si presentaba o no MAT.



Paso 4: aquellas pacientes con diagnóstico de MAT, con valores de creatinina mayor de 1,7 mg/dL y plaquetas inferiores a 150000 pero superiores a 30000 células se consideraron como SHUa-SHU. Las pacientes que presentaron trombocitopenia menor 30000 y creatinina inferior a 1,7 mg/dL, se clasificaron como PTT.

Paso 5: establecimiento de mortalidad comparada en los subgrupos relevantes.

### **Análisis estadístico:**

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo, univariado donde se determinaron las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas con sus respectivas medidas de dispersión y para las variables cualitativas se calculó la frecuencia absoluta y relativa.

En cada aplicación del algoritmo diagnóstico se evaluó su validez mediante el cálculo de la sensibilidad, la especificidad, VPP y VPN. La mortalidad se estableció mediante análisis de Fisher.

Se analizó concordancia entre los diagnósticos. La fuerza de dicha concordancia se determinó mediante el cálculo del índice Kappa con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, considerándose estadísticamente significativas aquellas diferencias en las que el valor de p fuera  $< 0.05$ . Para la interpretación cualitativa del índice Kappa, se asignaron calificaciones según lo propuesto por Landis y Koch (34), permitiendo identificar la fuerza de la concordancia así:

- Pobre o débil para valores menores a 0.40,
- Moderada, para valores de entre 0.41 y 0.60,
- Buena, entre 0.61 y 0.80, y
- Muy buena para valores superiores hasta 1.

El análisis estadístico se realizó con los softwares Stata 14 Statistical package (Stata 14 for Windows®; Statacorp, College Station, TX, USA) e IBM SPSS Statistics versión 22.0.

## **RESULTADOS**

Un total de 724 pacientes fueron admitidas durante el periodo tomado para el estudio. Quedando 555 pacientes para el análisis (76,6%) luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

La media para la edad fue de 24,2 años (rango 14-49, DE: 6,6). El 63,4% (352 pacientes) tenían edades entre 19 y 35 años, un 28,2% (157 pacientes) de 14 a 19 años y solo 8% (44 pacientes) por encima de los 35 años. El 62,2% (345 pacientes) procedían del casco urbano de la ciudad en tanto que el 35,9% habían sido

remitidas de otros municipios. Sobre el estado civil, el 69,7% (387) declaró unión libre, el 9,5% (53) como casada y 15% (83) soltera, mientras que el 5,8% (32) no declararon.

Con relación a la ocupación, 460 (82,9%) manifestaron ser amas de casa a tiempo completo, 47 (8,5%) se definieron como estudiantes, solo 4 pacientes (0,7%) reportaron educación universitaria. El 7,9% (n=44) restante se definieron como empleadas realizando diferentes ocupaciones que requieren poca o nula formación académica, en su mayoría, vendedoras independientes o empleadas domésticas. En cuanto a vinculación al servicio de salud, el 73% pertenecía al régimen subsidiado y 5% al contributivo. En el 22% restante no se pudo obtener esta información.

**Tabla 1. Estadísticas descriptivas generales.**

VARIABLE	N	RANGO		MEDIA	DESVIACION STD
Edad	555	14,00	49,00	24,25	6,63
Semanas de gestación	477	4,00	41,00	31,66	7,77
Días estancia	544	1,00	128,00	5,39	8,61
Temp, max	554	34,90	40,20	37,00	0,60
TAS max	555	65,00	221,00	141,79	28,20
TAD max	554	45,00	162,00	97,83	20,61
TAM max	549	61,67	169,33	112,47	21,67
FC max	553	59,00	210,00	105,47	21,99
FR max	555	12,00	60,00	23,03	6,38
Glasgow	555	3,00	15,00	14,53	1,88
Diuresis CC/Kg/Hr	555	0,00	2,50	0,60	0,40
LDH	555	3,76	7115	847,1907	901,2402
Hb	550	1,50	24,25	9,50	2,36
Hto	550	4,50	48,60	28,12	7,01
Plaquetas	545	16900,00	990000,00	232033,60	145630,81
Leuc	549	3400,00	50800,00	15108,38	7292,36
SGOT	498	0,00	1550,00	110,70	186,50
SGPT	497	0,00	1046,00	82,69	135,62
Bilirrubinas	459	0,10	25,70	1,57	2,47
Sodio	541	125,70	157,00	137,85	3,50
Potasio	543	1,15	10,10	4,02	0,70
Cloro	536	89,00	139,00	104,69	4,49
BUN	555	1,02	62,30	11,86	7,51
Creatinina	537	0,10	10,90	0,99	0,80
pH	536	6,91	7,66	7,42	0,09
PO <sub>2</sub>	535	45,40	432,00	121,02	45,48
PCO <sub>2</sub>	536	9,70	93,70	27,38	7,32
HCO <sub>3</sub> _cc1	535	3,80	30,60	17,95	3,72
Base_exceso	537	-24,00	19,75	-4,82	4,31
PaO <sub>2</sub> /fiO <sub>2</sub>	530	47,10	968,00	425,71	158,96

Respecto al número de gestaciones se encontró que el 41,6% estaban embarazadas por primera vez, el 20,9% era el segundo embarazo, 13,5 % estaban en el tercer embarazo, 11,7% en el cuarto, 4.6 % en el quinto embarazo. En el 12,3% de los casos no se logró obtener dicha información. El número de gestaciones no

se correlacionaba necesariamente con la paridad debido a un alto número de abortos. La tabla 1 presenta las estadísticas descriptivas generales consideradas más relevantes.

Los diagnósticos clínicos efectuados por los tratantes al momento del manejo se describen en la tabla 2. Las causas más frecuentes de ingreso fueron formas severas de preclamsia, seguida de sepsis severa y síndrome HELLP, en tanto que el hígado graso agudo del embarazo y la enfermedad autoinmune, específicamente el Lupus eritematoso sistémico (LES) contribuyeron en conjunto con menos del 1% de los casos.

**Tabla 2. Diagnósticos Clínicos realizados por los tratantes.**

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS	FRECUENCIA	%	ACUMULADO	95% CONF. INTERVAL
Preclamsia severa	253	45,6	45,6	40.75 - 49.04
Sepsis severa	120	21,6	67,2	18.38 – 25.25
Síndrome HELLP	109	19,6	86,8	16.53 - 23.16
Eclampsia	68	12,3	99,1	10.41 - 16.04
Hígado Graso Agudo del embarazo	3	0,5	99,6	0.17 – 1.66
LES	2	0,4	100,0	0.08 - 1.43
Total	555	100		

Del total de 101 (18,1%) cumplían con los criterios de anemia microangiopática, 63 pacientes (11,3%) presentaban MAT por criterios OMS y 98 (17.6%) pacientes cumplían condiciones para diagnóstico de MAT por definiciones del INS. Esto en concordancia con el hecho que las definiciones y cortes para disfunción orgánica propuestas por el INS, permiten un mayor captación de pacientes en comparación con los criterios OMS (Tabla 3).

**Tabla 3. Proporción de Disfunciones (INS/OMS)**

VARIABLE	%	95% INTERVALO CONFIANZA
Disfunción Cardiovascular INS	55.13	50.95 – 59.24
Disfunción Respiratoria INS	30.09	26.40 – 34.05
Disfunción Renal INS	52.25	48.07 – 56.39
Disfunción Coagulación INS	56.03	51.86 – 60.12
Disfunción Hepática INS	31.89	28.13 -- 35.90
Disfunción Neurológica INS	20.36	17.20 – 23.92

VARIABLE	%	95% INTERVALO CONFIANZA
Disfunción Uterina INS	1	. .
Disfunción Cardiovascular OMS	16.03	13.20 – 19.33
Disfunción Respiratoria OMS	21.62	18.38 – 25.25
Disfunción Renal OMS	1.80	0.97 – 3.32
Disfunción Coagulación OMS	10.27	7.99 – 13.09
Disfunción Hepática OMS	3.42	2.19 – 5.31
Disfunción Neurológica OMS	3.42	2.19 – 5.31
Disfunción Uterina OMS	6.12	4.40 – 8.46

**Tabla 4. Porcentajes de Diagnóstico de SHUa por criterios INS/OMS**

DIAGNÓSTICO	N	%	95% INTERVALO CONFIANZA
Diagnóstico SHUa INS	29	5.22%	3.65 – 7.42
Diagnóstico SHUa OMS	16	2.88%	1.77 - 4.66

Consecuentemente con lo anterior el diagnóstico de SHUa por criterios INS fue casi el doble cuando se comparó con los resultados para OMS. Se encontró que 16 (2.8%) admitidas cumplían con los criterios para SHU-SHUa por definiciones de disfunción de OMS en tanto que 29 (5.2%) los cumplían si se tenían en cuenta las definiciones del INS (Tabla 4). Ninguna paciente y de acuerdo a los criterios del algoritmo, pudo ser clasificada como PTT.

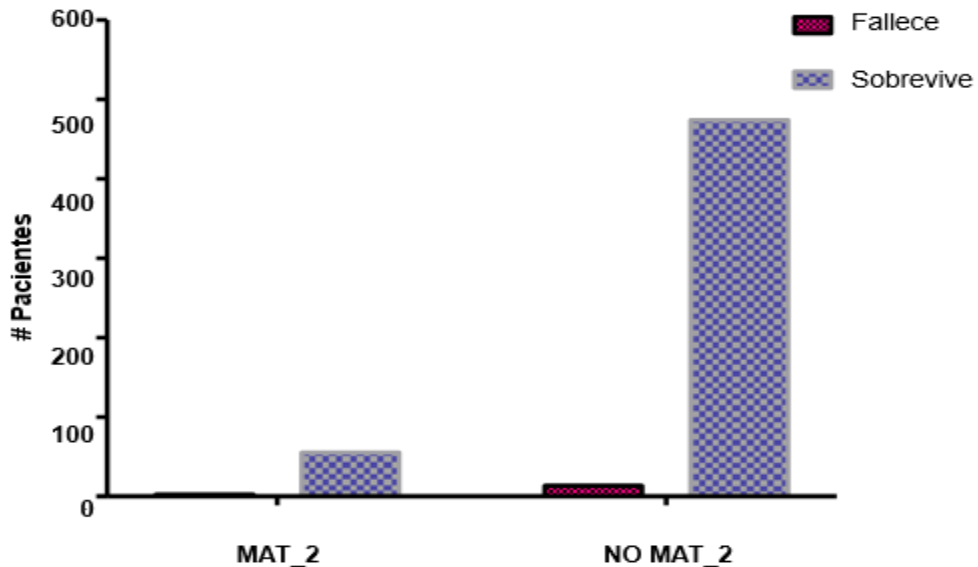
El análisis de la concordancia para diagnóstico de MAT mostró que el algoritmo tiene un desempeño pobre al utilizarse las definiciones OMS, y mejora hasta llegar a un nivel de aceptable, cuando se aplican las definiciones INS (tabla 5).

**Tabla 5. Índices Kappa.** Se acepta como significativo un valor superior al 0.4 según Landis y Koch.

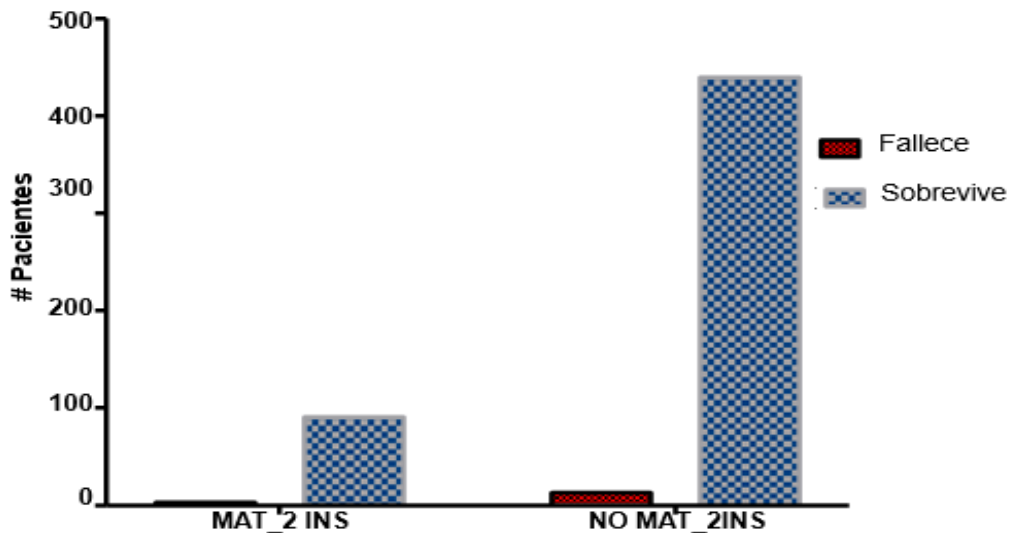
DIAGNÓSTICO	CONCORDANCIA	CONCORDANCIA ESPERADA	KAPPA
MAT: Dx Clínico/Algoritmo(OMS)	81.98%	73.75%	0.31
MAT: Dx Clínico/Algoritmo (INS)	84.32%	69.87%	0.47*
MAT: Dx Clínico/Algoritmo (OMS/INS)	81.98%	73.75%	0.31

La mortalidad por números absolutos se presenta mayor en todos los subgrupos de pacientes con MAT en función de porcentajes totales, sensibilidad, especificidad, VPP y VPN y OR, por otro lado, los intervalos de confianza y los valores de P no son acordes a lo anterior. Los resultados para MAT general se muestran en las figuras 2 y 3.

**Figura 2. Mortalidad comparada en relación a la presencia O no de MAT segun el consenso colombiano y criterios de OMS**

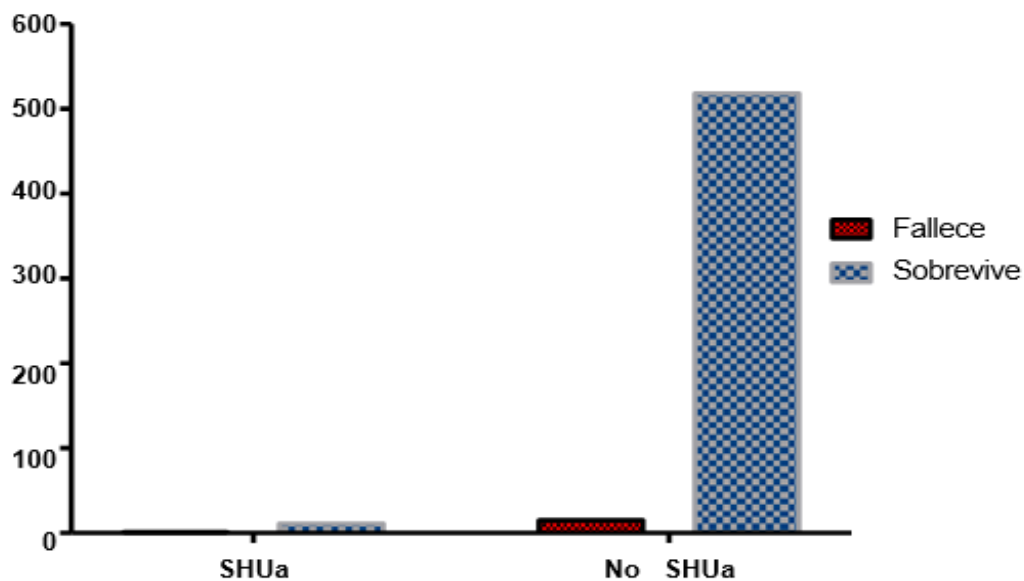


**Figura 3. Mortalidad comparada en relación a la presencia O no de MAT segun el consenso colombiano y criterios de INS**

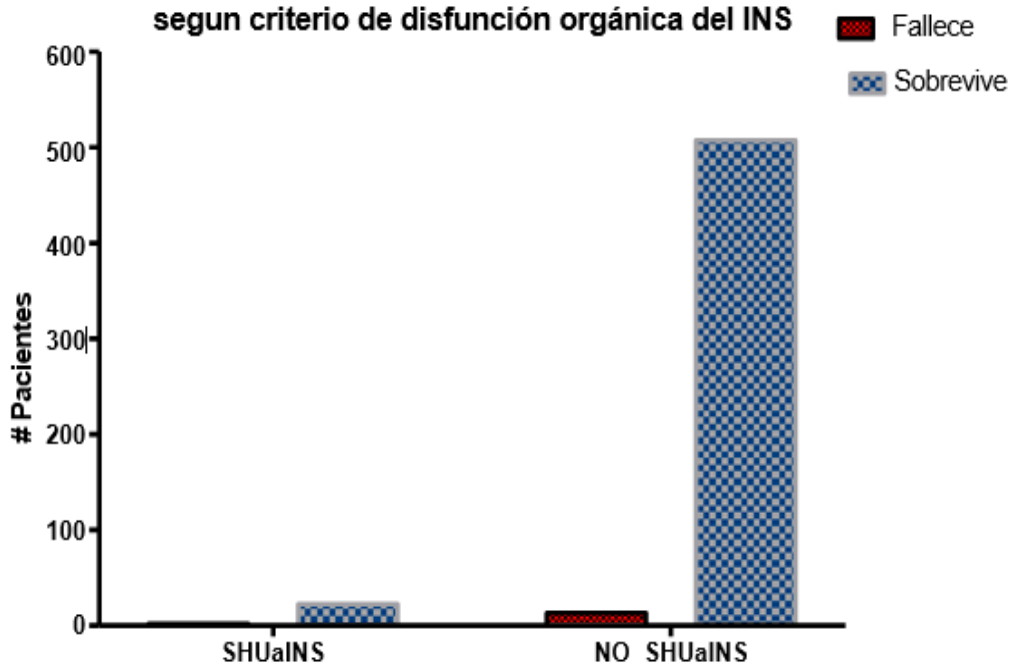


La significancia estadística de la mortalidad se presenta solo en el subgrupo de SHUa por criterios INS. (Figuras 4 y 5)

**Figura 4. Mortalidad comparada para SHUa clasificado según criterio de disfunción orgánica de la OMS**



**Figura 5. Mortalidad comparada para SHUa clasificado según criterio de disfunción orgánica del INS**



La tabla 6 muestra la mortalidad de los diferentes subgrupos y su significancia estadística, en donde se obtuvo un valor p de 0,02 para el subgrupo de SHUa por criterios INS de acuerdo a la prueba de Fisher.

**Tabla 6. Prueba de Fisher para mortalidad**

	Muerte	SENS	ESPECIF	VPN	VPP	OR	IC95%	P
<b>MAT</b>	7.96%							
<b>Algoritmo</b>		0.62	0.64	0.97	0.079	4.135	0.7477 a 11.54	0.1094
<b>MAT Dx</b>	2.80%							
<b>Clínico</b>								
<b>MAT OMS</b>	7,94%							
<b>NO</b>		0,25	0,89	0,97	0,08	<b>2,74</b>	<b>1,06 a 7,231</b>	<b>0,06</b>
<b>MAT_OMS</b>	3,05%							
<b>MAT_INS</b>	5,10%							
<b>NO</b>		0,25	0,83	0,97	0,05	1,58	0,619 a 4,538	0,37
<b>MAT_INS</b>	3,28%							
<b>SHUa_OMS</b>	12,50%							
<b>NO</b>		0,10	0,97	0,97	0,13	4,14	0,875 a 18,42	0,11
<b>SHUa_OMS</b>	3,34%							
<b>SHUa_INS</b>	13,79%							
<b>NO</b>		0,20	0,95	0,97	0,14	<b>5,10</b>	<b>1,737 a 16,02</b>	<b>0,02</b>
<b>SHUA_INS</b>	3,04%							

## DISCUSIÓN.

El análisis sociodemográfico permite apreciar que las pacientes son predominantemente mujeres jóvenes en edad reproductiva, además los porcentajes de las gestantes que se encontraban tanto por encima como por debajo de las edades consideradas ideales para el embarazo, se encontraron con valores menos significativos.

Dicha situación es relevante pues se esperaba encontrar que los porcentajes de pacientes en los grupos etarios de riesgo fuesen mucho más altos, ya que está ampliamente demostrado y aceptado que la frecuencia con la que se presentan complicaciones del embarazo debido a la mayoría de trastornos asociados a este, suele ser superior en los grupos de pacientes con edades inferiores a 20 años así como en las mayores de 35 años (23); y, si bien la distribución de las diferentes patologías no suele seguir a la misma frecuencia en los dos grupos de riesgo antes mencionados, quizás pueda atribuirse al hecho demostrado en estudios recientes,

que con los cuidados adecuados, el riesgo se logra reducir sustancialmente hasta ser muy similar al de las pacientes que se encuentran en los grupos etarios de bajo riesgo (24).

Al continuar el análisis encontramos que la mayoría son amas de casa a tiempo completo, presentan baja escolaridad, no tienen ingresos económicos propios y son beneficiarias de subsidios a la salud. Dicho perfil social se podría argumentar es el esperado en los grupos de pacientes con mayor frecuencia de complicaciones mayores del embarazo (25), pues la tasa de ellas en el embarazo suele estar relacionada con un bajo estatus socioeconómico y educativo debido a mayor frecuencia de paridad elevada, embarazos no deseados, pobre control prenatal y menor acceso a servicios de salud de calidad entre otros (26, 27). Sin embargo no es menos cierto que esto puede potencialmente equivaler a un sesgo de selección respecto a la población general, al provenir un gran número de las pacientes de instituciones estatales (la mayoría fueron remitidas de la clínica de maternidad pública de la ciudad) por lo cual no se pueden hacer conclusiones definitivas al respecto.

En lo concerniente a la fertilidad, de forma interesante se observa un alto número de embarazos con alta tasa de abortos, por lo que la paridad no estaba necesariamente correlacionada con el número de embarazos, infortunadamente en nuestro medio se presentan pacientes con abortos inducidos con gran frecuencia, y en ocasiones de forma repetitiva ya que al ser esta una práctica censurada socialmente y eventualmente penada legalmente, la misma suele negarse, por lo que resulta virtualmente imposible determinar si los abortos fueron autoinducidos o eran pérdidas espontáneas recurrentes del embarazo. Esta información hubiese sido valiosa de haberse podido determinar, pues los trastornos autoinmunes aunque no son la causa más frecuente de las pérdidas espontáneas y recurrentes del embarazo, se encuentran entre las etiologías más relevantes por sus implicaciones pronósticas y de manejo (28, 29) situación que es especialmente importante en las pacientes con potencial diagnóstico de SHU\_SHUa.

El SHU\_SHUa no figura entre las causas de pérdida gestacional recurrente probablemente por su baja frecuencia y por el hecho a que cuando al presentarse suele ocasionar afectación sistémica, por lo que difícilmente podría ocasionar solo pérdidas gestacionales sin ninguna otra sintomatología. Cuando se presenta durante el embarazo (SHUa Relacionado con el embarazo), los reportes suelen asociarle a pérdida de la gestación y a recurrencias en embarazos posteriores (30, 31). Al ser esta una patología infrecuente y subdiagnosticada, poder determinar su implicación en pérdidas espontáneas recurrentes del embarazo permitiría eventualmente ser un punto adicional para elevar las sospechas diagnósticas y así de confirmarse poder ofrecer una consejería adecuada a las pacientes.

Respecto a los casos de síndrome hemolítico urémico, entre todas sus variantes el diagnóstico más factible fue el de síndrome hemolítico urémico atípico SHUa, ya que las formas mediadas por la toxina Shiga, las inducidas por fármacos o las carenciales (1,7) difícilmente se podrían tener en cuenta como diagnósticos



diferenciales por la historia natural de las demás variantes (32) por lo que en lo sucesivo las pacientes clasificadas como síndrome hemolítico se considerarán como una presentación de forma atípica.

El modelo de nuestro protocolo fue similar al utilizado por Coppo y colaboradores del centro de referencia francés para MAT, al realizar su estudio de caracterización de los pacientes con PTT (33), desafortunadamente al no poder contar nosotros con las pruebas confirmatorias y al bajo número de pacientes obtenidos, es imposible intentar una caracterización de los pacientes con MAT general SHUa, por lo que sería necesario un estudio prospectivo a largo plazo e iniciativas como *The French TMA Reference Center Experience* o *The Harvard TMA research collaborative*” iniciativas que se han probado ser valiosas ya que ambos estudios contribuyeron con avances en el enfoque del diagnóstico de las MAT, los primeros con los puntos de corte para determinación probable de déficit severo de ADAMTS 13, y los segundos proponiendo un score clínico para evaluación rápida de adultos con MAT (PLASMIC score) desarrollado por Bendapudi y colaboradores (34, 35).

En lo concerniente a los diagnósticos realizados al momento del ingreso, encontramos que la frecuencia de los mismos era acorde con las estadísticas nacionales (22.) Al entrar a analizar el desempeño del algoritmo, encontramos que dicho desempeño no fue el ideal como se preveía desde el inicio del estudio, pero se comportó mejor de lo esperado, de manera interesante, el desempeño del mismo fue superior cuando se aplica teniendo las definiciones del INS como referencia para la determinación de disfunción orgánica en comparación con las definiciones de la OMS. Esto muy probablemente sea debido a que los criterios definitorios establecidos por el INS, suelen ser más sensibles en el diagnóstico de disfunción orgánica en comparación con los criterios OMS, probablemente por los puntos de cortes definitorios de disfunción, en especial de lesión renal que son más elevados en el documento de la OMS (Tabla3).

El diagnóstico de MAT aceptado internacionalmente está dado básicamente por el reconocimiento de trombosis microvascular, destrucción de glóbulos rojos y consumo de plaquetas, asociado a disfunción orgánica; dado que no existe una guía ampliamente aceptada que permita de forma clara definir y determinar la severidad de cada una de las MAT (36) puesto en evidencia al comparar las definiciones de *National Cancer Institute* para SHU y PTT (37, 38) y a que en términos prácticos lo que define cada una de las patologías es el o los tipos de disfunción presentados, pensamos que en pro de una actitud de alta sospecha diagnóstica, la utilización de los criterios de INS con puntos de corte más bajos, en especial de disfunción renal sería lo adecuado para el abordaje de las pacientes obstétricas, pues como sabemos, la embarazada sufre cambios fisiológicos que la llevan a tener niveles séricos de creatinina mucho menores respecto a la no embarazada (39).

El algoritmo no arroja ninguna de las pacientes con MAT como potencial PTT. Al revisar los puntos de corte de Coppo en Francia y de Bendapudi en EEUU, para lesión renal, estos son mucho más bajos que los presentados por el algoritmo colombiano y por la definición de disfunción renal de la OMS, aun con el agravante

que no han sido diseñados para ningún grupo poblacional específico, probablemente porque su objetivo era captar entre las pacientes con MAT en especial de aquellas con diagnóstico potencial de PTT en que la lesión renal es menos pronunciada. Frente a ello, el algoritmo colombiano está diseñado también para las MAT en general, pero orientado a la población con presencia de SHUa en los cuales el daño renal suele ser más pronunciado. La anotación anterior cobra especial relevancia si tenemos en mente lo comentado previamente respecto a los cambios fisiológicos propios del embarazo, y sus niveles séricos de creatinina, ya que al tener las pacientes obstétricas niveles de creatinina basales mucho más bajo, la mayoría no alcanzarán dichos puntos de corte aun con daño renal significativo. Por lo anterior creemos que sería útil una eventual modificación de los puntos de corte y normatizar la toma de decisiones para la gradación como lo propuesto Blake-Haskins y colaboradores (36) para la estatificación de severidad.

Cabe resaltar que los criterios definitorios de Anemia Hemolítica Microangiopática para el inicio de la tipificación de SHUa utilizados por el algoritmo colombiano son similares a los utilizados por la mayoría de investigadores, están respaldados por estudios internacionales y son ampliamente conocidos aceptados y validados en población general, al punto que son los utilizados por Fakhouri, Campistol y colaboradores (24) en su estudio para aprobación del Eculizumab® por la Administración de Drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés).

Sin embargo, no encontramos estudios que avalen los criterios definitorios de disfunción para población obstétrica por lo que se necesitaría la realización de dichos estudios para la validación de los mismos. Consideramos esto de vital importancia ya que las diferencias de pacientes obtenidos aplicando los criterios del INS fueron casi del doble respecto a los obtenidos por criterios OMS.

Adicional a lo anterior, consideramos que en los criterios definitorios de SHUa a aplicar en las pacientes obstétricas se debe incluir la edad gestacional, ya que esta patología suele presentarse en el tercer trimestre del embarazo y con mayor frecuencia en el periodo postparto (11, 13, 31). Al revisar detalladamente la información obtenida, entre las pacientes que el algoritmo reconoce como positivas para SHUa, se encontraron tres pacientes que estaban en el primer trimestre del embarazo y presentaban cuadros infecciosos con sepsis severa y falla orgánica múltiple, haciendo muy improbable el diagnóstico de SHUa pero que cumpliéndose a lo establecido por el algoritmo no se pueden excluir de antemano.

La mayoría de pacientes captadas por el algoritmo como MAT presentaban diagnóstico de ingreso de síndrome HELLP, en especial formas severas del mismo, en algunas se podría eventualmente reevaluar su diagnóstico debido a los notables deterioros en la función renal la cual no suele ser tan elevada en las formas típicas de HELLP como lo reportan Sibai y Morton (12, 17), así como a los pobres desenlaces pese al oportuno manejo obstétrico, y que además un diagnóstico de síndrome HELLP no excluye un eventual SHU\_SHUa (18, 42).

En lo concerniente a la mortalidad, como mencionamos en los resultados, esta fue mayor por números absolutos en todos los grupos con diagnóstico de MAT respecto a las pacientes que no clasificaban según los criterios del algoritmo. Al analizar los datos iniciales, se observa una diferencia aparentemente sustancial con respecto a los porcentajes de mortalidad entre los subgrupos; la sensibilidad, la especificidad, los VPP y VPN arrojados son a primera vista más que aceptables, pero al analizar los resultados de los intervalos de confianza y de los valores de P, encontramos que en la mayoría no se alcanzó significancia estadística, muy probablemente por el bajo número de pacientes obtenidos lo cual no permite por ende alcanzar una baja variabilidad entre la media obtenida y la media real por lo cual los límites de dichos intervalos son muy amplios, en la gran mayoría cercanos o menores de uno, lo cual los acerca a la posibilidad de no relación o incluso relación inversa, llevando esto a que los valores de P a pesar de los datos aparentemente muy buenos, carezcan de significancia estadística. Por otro lado, de manera sorpresiva la mortalidad para MAT por criterios OMS en comparación con criterios INS, aunque marginal resulto de mayor significancia estadística. Conceptuamos que lo anterior se debe a que al ser este grupo de menor número de pacientes cada uno de los desenlaces fatales eleva de manera considerable la mortalidad respecto al control. La mortalidad para SHUa fue mayor y estadísticamente significativa cuando se utilizaron los criterios del INS.

## **CONCLUSIONES**

El algoritmo resulta útil para la clasificación de MAT en obstétricas críticas como muestra la fuerza concordancia diagnóstica, cuando se utilizan los criterios del INS, pero que el algoritmo como está diseñado actualmente, carece de la fiabilidad requerida a la hora de discriminar las MAT primarias en la población obstétrica, por tanto debe ser revisado y reestructurado para poder adecuarlo a esta población. Consideramos el algoritmo aunque con deficiencias, es útil en población general y con las modificaciones necesarias puede convertirse en una valiosa herramienta en la población obstétrica crítica.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. George J. Nester C. Syndromes of thrombotic microangiopathy. New England journal of Medicine.2014;371:654-666.
2. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc N Y Pathology society 1924;24:21-24
3. Symmers W. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia. British Medical Journal.1952;10:897-903.

4. Gasser et al. Hemolytic-Uremic Syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955 sept.20;85: 38-39.
5. Habib et al. Anatomic-pathologic study of 35 cases of hemolytic and uremic syndrome in children *Arch Fr pediatric* 1969 April;26(4):391-416
6. Furlan M, Robles R. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood* 1996;87:4223-34
7. Karmali M et al. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; 1:619-620.
8. Stahl A L: et al. Factor H dysfunction in patients with atypical hemolytic uremic syndrome contributes to complement deposition on platelets and their activation. *Blood* 2008;111:5307-15
9. Thompson RA. Winter M. Hypocomplementemia due to a genetic deficiency of beta 1H globulin. *Clinic exp immunology.* 1981;46:110-11
10. Campistol J y cols. Actualización en Síndrome Hemolítico Urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. documento de consenso. *Nefrologia* 2015;35(5):421-447
11. Saad et al. Pregnancy-Associated Atypical Hemolytic Uremic Syndrome *Am J Perinatol Rep* 2016;6:125–128.
12. Contreras E. et al. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clinica.*2015;144(7):331 e1-e13.
13. Sibai B. Imitators severe preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology.*2007;109(4):956-966
14. D'Angelo et al. Thrombotic Microangiopathies in pregnancy. *Thrombosis Research .* 2009; 123(2):56-62.
15. United Nations Secretary-General. Global Strategy for Women's and Children's Health. New York: United Nations, 2016. [http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/fulldocument\\_globalstrategy/en/](http://www.who.int/pmnch/knowledge/publications/fulldocument_globalstrategy/en/)
16. Shatzel JJ, Taylor JA. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):395-415.

17. Morton A. Imitators of preeclampsia: a review. *Pregnancy hypertension: An international journal of women's Cardiovascular health*.2016;(9):1-6.
18. Perez- Calatayud et al. Síndrome hemolítico urémico atípico en el embarazo. *Cirugia y cirujanos*.2016;84(4):344-349.
19. Purrat O. et al. Differentiation between severe HELLP Syndrome and thrombotic microangiopathy, Thrombotic thrombocytopenic purpura and others imitators. *European journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2015;189
20. Cordoba J y cols. Síndrome Hemolítico Urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. enfoque diagnóstico y tratamiento. *Rev colomb.nefrol*. 2015;2(1):19-40.
21. Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications: The WHO Near-miss approach for maternal health. Geneva Switzerland United Nations, 2016.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44692/1/9789241502221\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44692/1/9789241502221_eng.pdf)
22. Vigilancia y Análisis Del Riesgo en Salud Pública, Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Morbilidad Materna Extrema. MinSalud. Instituto Nacional de Salud (INS) Versión 02;2016. Mar29:1-70.  
[http://www.hosusana.gov.co/sites/default/files/u1/capacitacion/PRO%20Morbilidad%20Materna%20Extrema\(11\).pdf](http://www.hosusana.gov.co/sites/default/files/u1/capacitacion/PRO%20Morbilidad%20Materna%20Extrema(11).pdf)
23. Karabulu A. et al. Perinatal outcomes and risk factors in adolescent and advanced age pregnancies: Comparison with normal reproductive age women *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013 33(4)
24. Fakhouri F. et al. Terminal complement inhibitor Eculizumab in adults patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A single arm, open label trial. *American journal of kidney diseases* 2016;68(1):84-93.
25. Favilli A. et al. Pregnancy outcome in women aged 40 years or more. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012;25(8).  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2011.643327>
26. Analisis De La Situación De Salud (ASIS) COLOMBIA 2016. MinSalud. Dirección de Epidemiología y Demografía. Bogotá, noviembre de 2016.  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PS/P/asis-colombia-2016.pdf>
27. Malarcher, S.; Olson, L. G.; Hearst, N. Unintended pregnancy and pregnancy outcome: equity and social determinants. *Equity, social determinants and public health programmes* 2010 pp.177-197 ref.122

28. Campbell E. et al. Socioeconomic status and adverse birth outcomes: a population-based canadian sample. *J Biosoc Sci.* 2017 Mar 8:1-12 [Epub ahead of print] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270256>
29. Esteve-Valverde y cols. Síndrome antifosfolípido Obstétrico. Revisión. *Revista Clínica Española.* 2016, 216(3):135-145
30. Kacprzak M. et al. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 2016;87(10):722-726
31. Chua J, Paizis K, He SZ, Mount P. Suspected atypical haemolytic uraemic syndrome in two post-partum patients with foetal-death in utero responding to eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2017 Feb;22 Suppl 1:18-22
32. Gately R, San A, Kurtkoti J, Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2017 Feb;22 Suppl 1:32-35.
33. Ciobanu A. et al. Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica a Journal of Clinical Medicine* 2016; 11(5): 55-60
34. Coppo P, Schwarzingler M, Buffet M, Wynckel A, Clabault K, et al. Predictive Features of Severe Acquired ADAMTS13 Deficiency in Idiopathic Thrombotic Microangiopathies: The French TMA Reference Center Experience. *PLoS ONE* (2010) 5(4): e10208
35. Bendapudi, P. et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *The Lancet Haematology* 2017:10.1016/S2352-3026(17)30026-1
36. Bendapudi, P. et al. Impact of severe ADAMTS13 deficiency on clinical presentation and outcomes in patients with thrombotic microangiopathies: the experience of the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol.* 2015 Dec; 171(5):836-44.
37. Blake-Haskins et al. Thrombotic Microangiopathy with Targeted Cancer Agents. *Clin Cancer Res.* 2011 September 15; 17(18): 5858–5866
38. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. 2006. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
39. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009

40. Maynard SE, Thadhani R. Pregnancy and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):14-22.
41. Sperati C.J, Moliterno A.R. Thrombotic microangiopathy: focus on atypical hemolytic uremic syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Jun;29(3):541-59.
42. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS *Blood* 2017 :blood-2016-11-709865; [Epub ahead of print]
43. Laurence J et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2016 Nov;14 Suppl 11(11):2-15.

## ANEXO 1

### **Definiciones de Disfunción orgánica en obstetricia de la OMS (Documento *(WHO near-miss approach for maternal health)*).**

- Neurológica; disminución del estado de conciencia o inconciencia prolongada, coma, ACV, estatus epiléptico o total parálisis.
- Renal; Creatinina > 3,5 mgs/dL, oliguria que no responde a líquidos o diuréticos necesidad de terapia de reemplazo renal.
- Cardiovascular: shock, paro cardiaco, Presión arterial > 160/110 mmHg, falla cardiaca, Infarto agudo al miocardio (IAM), uso de drogas vaso activas, hipoperfusión severa (lactato > 5 mmol/L o 45 mgs/dL) o acidosis severa (pH< 7.1).
- Respiratoria: cianosis, frecuencia respiratoria >40/min o < 6. fallo ventilatorio con necesidad de soporte ventilatorio mecánico saturación de O<sub>2</sub> <90% y/o PAO<sub>2</sub>/FIO <200.
- Gastrointestinal: diarrea dolor abdominal, disfunción hepática con bilirrubina mayor de 6.
- Necesidad de cuidados intensivos.
- Hematológica: Requerimiento de transfusión masiva (>5 uds GRE) o trombocitopenia severa aguda (<50.000 plt/mL)
- Necesidad de intervención de emergencia (laparotomía, radiología intervencionista,)

### **Definiciones para disfunción orgánica del INS. (Documento Mortalidad Materna Extrema. Protocolo de vigilancia)**

- Neurológica: Coma, convulsiones, confusión, desorientación en persona, espacio y tiempo, signos de focalización, lesiones hemorrágicas o isquémicas.
- Renal: Incremento de la creatinina basal de un 50% en 24 horas o elevación de la creatinina sérica por encima de 1.2 mg/dl, oliguria (<0.5 cc/Kg/hora) que no responde al reemplazo adecuado de líquidos y diuréticos endovenosos. trastorno del equilibrio acido básico.
- Cardiovascular: Paro cardiaco, edema pulmonar que requiera diuréticos endovenosos, soporte inotrópico, vasopresor y/o vasodilatador. Ausencia de pulsos periféricos o hipotensión por 30 minutos o más asociada a choque de cualquier etiología (presión arterial <90 mmHg, presión arterial media <60 presión arterial diastólica <40 mmHg, índice cardiaco >3.5 L /min.m<sup>2</sup>, llenado capilar disminuido >2 segundos, necesidad de soporte vasoactivo. TAS >160 o TAD>110 persistente por más de 20 minutos.
- Hepática: Ictericia de piel y escleras, o bilirrubina total mayor de 3.0 mg/dl. AST y ALT mayor de 70 UI/L, o elevación de LDH ≥600 UI/L.
- Metabólica: Hiperlactacidemia>200mmol/L, hiperglicemia >240 mg/dl.
- Respiratoria: Síndrome de dificultad respiratoria Del adulto, con necesidad de soporte ventilatorio invasivo o no.



- Coagulación Criterios de CID, trombocitopenia (<100000 plaquetas) o evidencia de hemólisis (LDH > 600).
- Necesidad de procedimiento quirúrgico de emergencia Procedimientos diferentes a legrado, parto o cesárea.