



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“DISFUNCIÓN HEPÁTICA COMO COMPLICACIÓN DE LA PREECLAMPSIA
CON DATOS DE SEVERIDAD”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

LAURA ELENA ROMERO VÁZQUEZ

ASESOR:

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
ASESOR PRINCIPAL

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida, salud, sabiduría y bendiciones a lo largo de mi formación médica.

A mis padres Julián y Chely que sin ellos no hubiera logrado una meta más en mi vida profesional, por sus consejos, por su amor y paciencia.

Gracias por haber creído en mi y por sacarme adelante, dándome el ejemplo de tenacidad y perseverancia que han sido clave durante mi formación como médico.

Gracias a ustedes hoy puedo ver alcanzado este logro, ya que siempre estuvieron impulsándome y motivándome en los momentos más difíciles.

A mi hermano José Julián por darme ánimos y apoyarme, por estar pendiente de mi en todo momento y hacerme ver el lado bueno de las cosas, a pesar de que no vayan bien.

A mi familia quiero darles las GRACIAS por todo, me siento orgullosa de pertenecer a la familia que tengo, por ser mi inspiración, mi motivación diaria para lograr mis sueños, por no soltarme nunca y por siempre confiar en mi para impedir rendirme.

A cada uno de los profesores fuera y dentro del Hospital, por sus consejos, exigencias, conocimientos transmitidos, experiencias y oportunidades que me han brindado para mi formación, por motivarme a dar lo mejor y retarme día a día.

A mis amigos y compañeros quienes durante cuatro años fueron parte de este camino llamado residencia, por las risas, llantos, enojos, frustraciones, satisfacciones y cada una de las enseñanzas, los cuales quedarán guardadas por siempre.

A mi asesor de tesis Dr. Mauricio Pichardo por la orientación, consejos y conocimientos que me ha transmitido, por estar presente desde el primer día, por las llamadas de atención, por depositar en mi la confianza y una mano amiga. Gracias por tener las palabras exactas cuando más lo necesitaba y por hacerme aterrizar en la realidad.

ÍNDICE

RESUMEN	6
<i>I. INTRODUCCIÓN</i>	7
<i>II. MARCO TEÓRICO</i>	8
<i>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	19
<i>IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</i>	20
<i>VI. OBJETIVOS</i>	22
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	22
<i>VII. MATERIAL Y MÉTODOS</i>	23
7.1 Tipo y diseño del estudio	23
7.2 Población de estudio	23
7.3 Periodo de estudio	23
7.4 Criterios de inclusión.....	23
7.5 Criterios de no inclusión	23
7.6 Criterios de exclusión	24
<i>VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....</i>	25
8.1 Variables	25
<i>IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</i>	28
<i>X. ASPECTOS ÉTICOS.....</i>	29
<i>XI. RESULTADOS</i>	30
<i>XII. DISCUSIÓN.....</i>	42
<i>XIII. CONCLUSIONES.....</i>	44
<i>XIV. BIBLIOGRAFÍA</i>	45

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la disfunción hepática como complicación de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad en el momento del diagnóstico inicial, 24 horas posteriores a la interrupción del embarazo y al finalizar el puerperio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo, a través de cohorte de pacientes con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad. Variables más importantes: hallazgos ultrasonográficos hepáticos, pruebas de funcionamiento hepático, plaquetas y tiempo de protrombina. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 24. Las variables cualitativas categóricas, dicotómicas y politómicas se describieron como frecuencias y porcentajes y la asociación de estas variables mediante prueba de Chi cuadrada. Para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov y la distribución de los datos mediante un histograma.

RESULTADOS: Se estudiaron 101 pacientes, observándose disfunción hepática bioquímica en el 55.4% de los casos, con valores de ($p < 0.05$), Los hallazgos en el ultrasonido hepático fueron esteatosis hepática, colecistitis crónica litiásica y hepatomegalia. La edad gestacional promedio fue de 36.3 semanas. El 54.5% de las pacientes presentaba sobrepeso.

CONCLUSIÓN: Nuestro estudio demostró disfunción hepática como complicación de la preeclampsia con datos de severidad en el 55.4% de los casos. Una limitante en nuestro estudio fue el contar únicamente con ultrasonido como estudio de imagen. La valoración integral de estas pacientes debe realizarse ante la posibilidad de alteraciones graves, como un hematoma o la ruptura hepática.

I. INTRODUCCIÓN

Dentro de las complicaciones más graves que puede presentarse durante el embarazo se encuentran la hemorragia, la sepsis y los estados hipertensivos del embarazo, en especial la preeclampsia, siendo esta la primera causa de muerte materna, fetal y perinatal en México, según la Organización Mundial de Salud (OMS) y la Secretaría de Salud durante los primeros meses del año 2019.

La preeclampsia representa un compromiso multisistémico en la gestante, generando complicaciones maternas como: insuficiencia renal, coagulopatía, edema agudo pulmonar, convulsiones (eclampsia) y disfunción hepática como el síndrome de HELLP. Además de el daño en la unidad coriodecidual ocasionando graves complicaciones en el feto como puede ser la Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), sufrimiento fetal agudo, prematuridad y muerte fetal.

El compromiso en la función hepática inicia con cambios propios del embarazo, a través de alteraciones bioquímicas principalmente. Otras alteraciones pueden no tener relación con la Preeclampsia como es el caso de la hiperemesis gravídica o la colestasis intrahepática, mientras que existen otras mucho más graves relacionadas con la preeclampsia como puede ser el síndrome de HELLP y/o el hígado graso agudo del embarazo.

Ante el diagnóstico de Síndrome de HELLP se debe sospechar la presencia de cualquier complicación mayor, aunque de presentación poco frecuente, como es el caso del hematoma subhepático, el cual en ocasiones puede llegar a romperse (ruptura hepática) y producir finalmente una insuficiencia hepática aguda severa, ocasionando una elevada morbimortalidad materno fetal. En México esta complicación es responsable de un número importante del total de las muertes maternas.

Debido a que aún no se conoce una etiología de la preeclampsia, es muy importante dirigir los esfuerzos a la detección de pacientes de alto riesgo de desarrollar la enfermedad y enfatizar el manejo oportuno en estas pacientes, determinar el daño temporal o incluso permanente en órganos tan importantes como la glándula hepática y tratar de prevenir las complicaciones antes mencionadas, las cuales en un tercio de las pacientes puede presentarse de igual forma durante el puerperio o en etapas posteriores.

II. MARCO TEÓRICO

El embarazo constituye un estado en el cual la mujer experimenta una serie de cambios fisiológicos en diversos aparatos y sistemas y a nivel hormonal, con la finalidad de favorecer el crecimiento y desarrollo del feto y mantener un equilibrio entre el binomio.

Estas modificaciones de una u otra forma pueden llegar a contribuir a que se presente una alteración en la hemostasia materno - fetal y presentar complicaciones durante el embarazo.

Una de las complicaciones que puede presentarse durante el embarazo junto con la hemorragia y la sepsis, son los estados hipertensivos del embarazo, siendo esta la primera causa de muerte materna, fetal y perinatal en México, según la OMS y la SSA en lo que va del año 2019, mientras que en el 2018 fue la segunda causa de muerte materna en un 27.1%^{1,2}. Se estima que se presenta en el 4.6% de los embarazos a nivel mundial con una mortalidad de 14%³.

Los estados hipertensivos del embarazo pueden presentarse de diferentes formas, desde una hipertensión crónica (antes de las 20 semanas de gestación), una hipertensión gestacional, la cual se caracteriza por cifras tensionales por arriba de 140/90 mmHg, en dos ocasiones en un periodo de 4 horas, a partir de las 20 semanas de gestación en toda paciente con cifras tensionales normales previamente, sin datos de proteinuria. Se considera hipertensión gestacional severa cuando los niveles de TA se encuentran por arriba de 160/110 mmHg⁴.

La mayoría de las pacientes con hipertensión gestacional pueden desarrollar proteinuria o algún dato de severidad (>50% de las pacientes), por lo que tienden a evolucionar a una preeclampsia, ocurriendo de manera más frecuente cuando el diagnóstico se realiza antes de las 32 semanas de gestación, este puede ser alrededor de 1 a 3 semanas posterior al diagnóstico⁴.

Por otro lado, la preeclampsia como definición, es una de las complicaciones asociadas al embarazo que ocurre de la misma manera a partir de las 20 semanas de gestación, aunque con mayor frecuencia cerca del término, representando el 2 al 8% de los embarazos⁵.

La OMS reporta cada siete minutos la muerte de una mujer por esta causa, calculándose anualmente 50,000 muertes por preeclampsia en el mundo; mientras que la Secretaría de Salud estima el 34% del total de muertes maternas anuales (cuatro mil mujeres y 20 mil bebés) en nuestro país⁵.

La prevalencia para la OMS en México oscila entre 5 al 10%, existiendo variación entre los países de acuerdo con la distribución de la edad materna, a la proporción de embarazadas nulíparas, además de la variación según la edad gestacional, siendo menos frecuente antes de las 34 semanas de gestación (prevalencia del 0.3) con respecto a embarazos después de las 34 semanas de gestación (prevalencia de 2.7%)⁵.

Diversas teorías para determinar la fisiopatología de la enfermedad han sido descritas, entre ellas, el desequilibrio de factores angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia, como es la disminución de factores angiogénicos, como el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF), y aumento de la placenta soluble similar a tirosina cinasa 1 (sFlt-1), de esta forma impide la unión de los factores angiogénicos a sus receptores, impidiendo la síntesis de óxido nítrico (ON) por lo tanto la vasodilatación y remodelación vascular se ve afectada⁶. La isquemia uteroplacentaria crónica, la toxicidad de lipoproteínas de muy baja densidad, mala adaptación inmunitaria, impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis del trofoblasto, entre otras.

A pesar de que no se tiene bien dilucidado el origen de la preeclampsia, se sabe que existen diversos factores de riesgos asociados, como son la nuliparidad, paciente con edad mayor a 35 años, la presencia de preeclampsia en embarazos previos, embarazo múltiple, hipertensión crónica, diabetes pregestacional y gestacional, trombofilias, lupus eritematoso sistémico (LES), índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF), daño renal, reproducción asistida, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), entre otras. Sin embargo, es importante saber que la mayoría de los casos de preeclampsia ocurre en pacientes sin comorbilidades asociadas y en nulíparas (ACOG, 2019).

La proteinuria puede estar presente o no en los casos de preeclampsia, sin embargo, esta puede ser medible de forma cualitativa o cuantitativa de 3 maneras: a través de una tira reactiva, cuando requerimos un resultado inmediato y no contamos con otro método cuantitativo, siendo positiva a la presencia de dos cruces en la misma, sin datos de

infección de vías urinarias o hematuria en la muestra. La relación proteína creatinina en una muestra de orina, la cual debe ser por arriba de 0.3 mg/dl, y por último el gold standard para el diagnóstico es la recolección de orina de 24 horas, la cual debe reportar 300 mg o más de proteínas⁷.

Existen dos formas de presentación de la enfermedad: la preeclampsia sin datos de severidad, la cual se caracteriza por presentar hipertensión arterial por arriba de 140/90 mmHg, proteinuria (300 mg en orina de 24 horas) sin ningún otro dato de severidad; y la preeclampsia con datos de severidad, la cual tiene como manifestación cifras tensionales por arriba de 160/110 mmHg, en dos ocasiones en un periodo de 4 horas (aunque el manejo se da de inmediato), trombocitopenia (niveles por abajo de 100 000), elevación de enzimas hepáticas al doble de lo normal, dolor en hipocondrio derecho y/o epigastrio que no responde a medicamento y que se descarte otro diagnóstico (gastrointestinal por ejemplo), daño a nivel renal con aumento de niveles de creatinina (por arriba de 1.1 mg/dl o el doble de la basal de la paciente)⁹, edema pulmonar, cefalea y alteraciones visuales, que no responde a medicamentos o que no se encuentre asociado a otro diagnóstico. Los casos en los que la paciente cuenta con el diagnóstico de preeclampsia sin datos de severidad puede evolucionar a una preeclampsia con datos de severidad en días⁷.

Actualmente no existen datos contundentes con respecto a la prevención de la preeclampsia, solamente se tienen estudios en los últimos años del consumo de aspirina a dosis bajas antes de las 16 semanas de gestación (rango de las 12 a las 28 semanas de gestación), a una dosis de 81 mg/día y continuarla hasta el parto, presentando buenos resultados en la preeclampsia con datos de severidad y en la restricción de crecimiento intrauterino (RCIU). Existen otros estudios en los cuales se reporta el consumo de L-arginina junto con antioxidantes como preventivo, aunque no se cuenta con la cantidad suficiente de pacientes para confirmarlo. Sin embargo, es importante recalcar el estilo de vida como profilaxis de los estados hipertensivos, con un adecuado aporte de nutrientes a base de una dieta rica en frutas, verduras, ácidos grasos esenciales en las pacientes embarazadas⁸.

Uno de los órganos que más se afecta en la preeclampsia, además de la renal, neurológica, es la función hepática en un 10%. La Alanina aminotransferasa (ALT) y la Aspartato aminotransferasa (AST). La disrupción del endotelio permite una reducción de

los niveles de prostaciclina y un incremento en los tromboxanos, lo cual provoca una vasoconstricción a nivel hepático, ocasionando hipoxia, necrosis periportal y degeneración de los hepatocitos con la elevación consecuente de la AST. Mientras que la liberación de diferentes mediadores hepáticos y del endotelio vascular, como es la fibronectina, trombosmodulina, endotelina - 1 y tromboxano, producen vasoconstricción e hipoxia a nivel de hígado propiciando la elevación de la ALT⁹.

El hecho de que la AST se eleva mucho más que la ALT, por lo menos inicialmente, puede ayudar a distinguir la preeclampsia de otras causas potenciales de enfermedad hepática parenquimal, en las cuales la ALT es más elevada que la AST. El incremento de la deshidrogenasa láctica (DHL) sérica en la preeclampsia es causada por disfunción hepática, ya que deriva de la isquemia o necrosis tisular o ambas, así como de la destrucción de células sanguíneas rojas durante la hemólisis. El aumento de bilirrubinas secundariamente a hemólisis significativa puede desarrollarse únicamente en los estados finales de la enfermedad. De manera similar las alteraciones en la función de síntesis hepática reflejadas en el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y fibrinógeno, se desarrollan frecuentemente en la preeclampsia severa. La evaluación de estos parámetros de coagulación es probablemente útil solo en casos de un recuento plaquetario menor de $150\,000 \times 10^9/L$, disfunción hepática severa o sospecha de desprendimiento placentario⁹.

Una de las formas más severas de manifestarse la preeclampsia y que eleva el riesgo de morbilidad materna es el Síndrome de HELLP el cual fue descrito por primera vez desde 1982 por Weinstein, posteriormente Sibai describió los criterios para establecer el diagnóstico

(Clasificación de Tennessee), caracterizado por la presencia de hemólisis (DHL por arriba de 600 UI/L), elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT el doble de lo normal) o mayor a 70 UI/L) y trombocitopenia ($<100\,000 \times 10^9/L$). A la vez Martin propuso la clasificación de Mississippi en base a los niveles de plaquetas (CLASE 1: $<50\,000$, CLASE 2: de 50,000 a 100,000 y CLASE 3 $>100\,000$)^{10,11}.

La tendencia en el conteo de plaquetas y niveles séricos de DHL son predictivos de la velocidad de recuperación. Otras causas de simulación del síndrome de HELLP pueden ser la hepatitis viral aguda, el síndrome urémico hemolítico, la púrpura trombocitopenica

trombótica y el síndrome antifosfolípido. La lesión hepática clásica asociada con el síndrome de HELLP es la necrosis periportal o necrosis focal del parénquima.

En la actualización de la ACOG 2019, refiere que las manifestaciones en ocasiones pueden presentarse de manera insidiosa, y en la mayoría de los casos (>90%) con dolor en cuadrante superior derecho y malestar general, náusea y/o vómito (estos en un 50%).

Existe otra manifestación grave pero poco frecuente, la Eclampsia, presente en el 3.2% de las pacientes con preeclampsia severa¹², con una mortalidad importante, que se puede presentar antes, durante o después del parto, caracterizada por la presencia de novo de convulsiones de tipo tónico- clónicas, focales o multifocales, sin encontrar alguna otra asociación patológica.

Las convulsiones pueden condicionar la presencia de hipoxia materna, traumatismos o neumonía por aspiración, por otro lado, es poco frecuente las secuelas neurológicas, principalmente cuando se presentan crisis convulsivas recurrentes o el cuadro hipertensivo no ha podido ser corregido, ocasionando infarto o edema cerebral.

No se sabe a ciencia cierta la fisiopatología de la eclampsia, pero se cuenta con dos teorías en relación con la hipertensión preexistente, basado en el sistema de autorregulación, ya sea que se encuentre alterado o activado, provocando una vasoconstricción cerebral y esta lleve como consecuencia a una hipoperfusión, disfunción endotelial y edema vasogénico.

En estos casos, los fetos pudieran presentar bradicardia como respuesta a la hipoxia materna, esta puede tener una duración de 3 a 5 minutos, y posteriormente resolver, sin necesidad de interrupción de emergencia, sin embargo, en los casos que la bradicardia persista por 10 a 15 minutos a pesar de dar las medidas de reanimación materno fetal, se debe sospechar un desprendimiento de placenta e interrupción inmediata del embarazo¹².

Es por eso que es indispensable dar manejo inmediato a estas pacientes para prevenir daño a órganos vitales, manteniendo primeramente una vía aérea permeable, con adecuada suplementación de oxígeno (de 8 a 10 litros/minuto) para prevenir hipoxia, otros manejos son con la finalidad de prevenir trauma, mantener cifras tensionales estables,

como prevención de un evento cerebrovascular y prevenir las convulsiones con Sulfato de Magnesio.

En un 78 a 83% de las pacientes con eclampsia presentan signos premonitorios de la crisis, como puede ser la cefalea occipital o frontal, visión borrosa, alteración mental, fotofobia, náusea, vómito, pero existe otra proporción de pacientes quienes no presentan estos datos, ni datos de preeclampsia previos a la convulsión (20-38%)¹². De la misma manera un 90% de las pacientes pueden presentar el mismo cuadro durante el puerperio (de 2 días a 10 semanas) o presentarse en el síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES)¹³.

El síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES), consiste en la presencia de alteraciones neurológicas como alteraciones visuales (déficit o pérdida), convulsiones, cefalea, confusión, alteraciones cognitivas; solo en un 20% se asocia la hipertensión (más frecuente en TA diabólica de 120 mmHg). Aunque clínicamente se asocia con diversos factores, la eclampsia es una de las principales (90% o más)¹³, por su posible relación con el fracaso en la autorregulación del flujo sanguíneo y la disfunción endotelial, provocando la destrucción de la barrera hematoencefálica, siendo de predominio posterior (vertebrobasilar).

Debido a la menor resistencia en dichos vasos por contar con menor cantidad de células de músculo liso, aunada la influencia de vasodilatadores de tipo óxido nítrico, la velocidad de flujo sanguíneo se ve aumentada, lo que propicia aumento en la perfusión y el paso de líquido a nivel encefálico, lo que condiciona a su vez edema vasogénico y daño neurológico. El diagnóstico del PRES se realiza por imagen, a través de una Resonancia Magnética, observándose zonas de hiperintensidad occipitoparietal potenciada a nivel de T2.

Es importante valorar en las pacientes con asociación de eclampsia y PRES, otras alteraciones bioquímicas como, aumento en los niveles de enzimas hepáticas, creatinina elevada, hipomagnesemia, trombocitopenia, albúmina sérica disminuida, DHL elevado, proteinuria y albúmina presente en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Otra condición neurológica que puede presentarse en las pacientes con preeclampsia - eclampsia que puede llegar a confundirse con el diagnóstico, es la vasoconstricción cerebral reversible (VCR), la cual se caracteriza por un estrechamiento multifocal en las

arterias cerebrales, reflejando como síntoma principal la cefalea, y en menor proporción convulsiones, déficit neurológico y edema. Ante lo anterior es importante dar un seguimiento neurológico en las pacientes a largo plazo.

En conclusión, el tratamiento en las pacientes con estados hipertensivos del embarazo en sus diferentes presentaciones (preeclampsia, síndrome de HELLP, eclampsia) se basa principalmente en controlar las cifras tensionales, prevenir las convulsiones y daños a diversos órganos.

El manejo antihipertensivo consiste en disminuir la incidencia de presentar cuadro de severidad (hasta un 20%) y/o complicaciones de la misma patología, manejándose de acuerdo con las condiciones maternas, tratando de mantener cifras tensionales de 133-150 mmHg de TA sistólica y entre 80 y 105 mmHg de TA diastólica¹⁴(GPC, 2017).

El Sulfato de Magnesio (SO_4Mg), es el medicamento de elección para profilaxis de eclampsia (convulsiones) sobre el uso de diazepam o fenitoína, los cuales se llegarán a utilizar cuando el sulfato de magnesio este contraindicado en la paciente. Este debe de iniciarse previo a la cesárea, durante la cesárea y 24 horas posterior a la misma. Si el parto es vía vaginal continuarlo 24 horas posteriores¹⁴.

Es importante tomar en cuenta que el control de las pacientes no solo consta en la vigilancia materna con el control de cifras tensionales, laboratorios semanales, si no también debemos llevar un control de la vigilancia fetal, la cual consiste en ultrasonidos de control para vigilar el crecimiento fetal (cada 3 a 4 semanas), cantidad de líquido amniótico (una vez por semana), estudios anteparto semanales como el RCTG para valorar el estado fetal, principalmente en los casos de embarazo pretérmino, debido al aumento de complicaciones del embarazo como la preeclampsia con datos de severidad, Síndrome de HELLP, RCIU o DPPNI (ACOG, 2019).

El momento ideal para interrupción del embarazo dependerá de las condiciones maternas, fetales y de la edad gestacional. En los casos de preeclampsia sin datos de severidad se aconseja manejo conservador cuando se encuentran entre las semanas 28 a 33.6⁹; cuando la paciente cuenta con 37 semanas de gestación o más se decide interrupción del embarazo sobre el manejo expectante, pudiendo presentar complicaciones de un 25 a

41%⁹. Sin embargo, se encuentra entre las semanas 32 a 36.6 sin compromiso materno fetal, se retrasa la interrupción de 24 a 48 horas permitiendo el manejo con inductores de madurez pulmonar. Por otro lado, las pacientes con preeclampsia con datos de severidad, se decide interrupción del embarazo a las 34 semanas de gestación o más, si presenta trabajo de parto o ruptura de membranas agregado, por las complicaciones materno-fetales que pudieran presentarse, en estos casos no se retrasa el mismo para la administración de inductores de madurez pulmonar (GPC, 2017- ACOG, 2019).

Como ya lo hemos mencionado anteriormente esta enfermedad conlleva un compromiso multisistémico, afectando a diferentes órganos de la economía materna, sin embargo, la función hepática es una de las complicaciones importantes tanto en las pacientes sin datos de preeclampsia, como es el caso de la hiperemesis gravídica (presente en el primer trimestre del embarazo y con alta mortalidad materna) o la colestasis intrahepática (presente en el segundo y tercer trimestre) así como las pacientes con preeclampsia asociada, como es el síndrome de HELLP (ya descrito anteriormente) o el hígado graso agudo del embarazo (HGAE), siendo el daño debido principalmente a una necrosis periportal afectando a la paciente clínica y bioquímicamente^{15,16}.

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE), se caracteriza por la infiltración de grasa a nivel de los hepatocitos, preferentemente en la zona central. La causa específicamente se desconoce, pero se han establecido la relación con una alteración congénita en la beta oxidación de los ácidos grasos, específicamente déficit de la 3-hidroxyacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) en los fetos.

La alteración en dicha enzima conlleva a un aumento de los metabolitos provenientes de la madre o el feto (que presenten mutación), lo que propicia un estado de intoxicación a nivel de los hepatocitos maternos, dicha enfermedad puede provenir de igual forma del aumento en la producción de ácido araquidónico a nivel placentario, propiciando mayor hepatotoxicidad y apoptosis de los hepatocitos.

Existen factores de riesgo relacionados con dicha patología como lo son la multiparidad, sexo masculino, trastornos metabólicos como la Diabetes Mellitus tipo 2, o el hígado graso no alcohólico, asociación con otras enfermedades del embarazo como la preeclampsia y

el síndrome de HELLP, como ya se mencionó anteriormente y en menor proporción y de forma rara la asociación con la colestasis intrahepática del embarazo.

La presentación clínica se da en el tercer trimestre, principalmente entre las semanas 32 a la 36, aunque se han reportado casos a las 38 semanas de gestación, con datos de náusea, vómito, fiebre, malestar general (80%), ictericia (70%), dolor en hipocondrio derecho o epigastrio (50 a 80%), con alteraciones a nivel bioquímico de las enzimas (transaminasemia), hiperbilirrubinemia, disminución del fibrinógeno, tiempo de coagulación alterados e hipoglicemia (en un 90%)¹⁶. A pesar de ser una patología enfocada en un órgano, puede presentar daño a otros órganos cuando el cuadro es más severo, presentando falla renal aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), trombocitopenia, encefalopatía hepática^{15,16}.

Cuando no se cuenta con disponibilidad de biopsia, se consideran las manifestaciones antes mencionadas (clínicas y bioquímicas) llamados criterios de Swansea, para determinar el diagnóstico tomando en consideración un puntaje arriba de 6 para determinarlo. Estos criterios cuentan con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 57%^{16,17}, sin embargo, si se cuenta con ultrasonido existe compatibilidad con el diagnóstico de hígado graso en un 80%, aunque no es tan específico; pero finalmente el diagnóstico definitivo se realiza con biopsia la cual reportará infiltración grasa hepática.

Al ser considerada una enfermedad rara y mortal, es importante considerar la interrupción inmediata del embarazo, para evitar las complicaciones graves, ya sea vía vaginal o abdominal, dependiendo de las condiciones obstétricas maternas.

La mejoría en las pacientes se ve reflejado una vez que se interrumpe el embarazo, siendo el tiempo de protrombina el primer signo de mejoría hepática, aunque por otro lado se establece que alrededor del tercer a cuarto día las manifestaciones clínicas van desapareciendo y hasta el séptimo día se ven normalizando los niveles bioquímicos. En aquellos casos en los que no se presente mejoría posterior a la resolución del embarazo, se debe sospechar que la paciente presente insuficiencia hepática, por lo que el trasplante hepático es una opción terapéutica.

Es importante tener en cuenta que toda paciente con este diagnóstico se debe sospechar que el feto presenta misma patología buscando de forma dirigida la mutación genética, o prevenirlo antes del parto con asesoramiento genético.

Por otro lado, pueden existir complicaciones menos frecuentes, pero no menos importantes, principalmente por la gravedad y mortalidad (del 50%)¹⁸ que pudiera presentar la paciente, como es el caso de un hematoma subhepático (en el 1%)¹⁹ o una ruptura hepática, que se encuentra asociado principalmente a preeclampsia severa o al síndrome de HELLP.

El hematoma subhepático - ruptura hepática se debe a la presencia de depósitos de fibrina a nivel sinusoidal y en el espacio periportal, caracterizado por datos de hipovolemia e hipertensión, como consecuencia del daño endotelial, lo que conlleva a una coagulación intravascular diseminada (CID), provocando así la ruptura del espacio entre las venas portales y los sinusoides^{18, 19, 20}. Su presentación se da alrededor de las 27 y 37 semanas de gestación y en ocasiones en el puerperio (pico máximo a las 48 horas postparto). Es más frecuente en el lóbulo derecho, con zonas de necrosis con laceraciones múltiples, así como áreas de necrosis periportal.

El cuadro clínico de las pacientes con sospecha de hematoma subhepático, puede presentarse con epigastralgia (en el 90% de los casos) o dolor en hipocondrio derecho que se irradia a hombro derecho (debido a la distensión de la cápsula de Glisson), o al espacio interescapular derecho, acompañado de náuseas y/o vómito, distensión abdominal o datos de irritación peritoneal, taquicardia, en ciertos casos puede presentarse edema pulmonar (80%), con datos de disnea e hipoventilación^{20,21,22}.

Ante la sospecha de un hematoma subhepático el estudio de imagen que podemos utilizar y que se tiene mayor disponibilidad por la rapidez es una ecografía, aunque presenta una sensibilidad y especificidad baja, por lo que lo ideal es realizar una TAC contrastada para ubicar zonas de hemorragia y la extensión del hematoma, la angiografía es de mucha utilidad ya que ofrece con mayor detalle la ubicación de la hemorragia intrahepática, además que se puede realizar una embolización; a pesar de los estudios antes mencionados sigue siendo el estudio de elección la resonancia magnética por su sensibilidad y especificidad mayor para determinar la extensión hemorragia, localizar hematomas crónicos y de la

misma manera se puede valorar órganos vecinos, además que el feto no se expone a radiación^{20,21,,22}.

El tratamiento hasta el momento no es específico, aunque la interrupción del embarazo es definitiva por vía abdominal para evitar la ruptura de dicho hematoma, también es importante mantener monitorizada a la paciente, con disposición de hemoderivados, con aporte adecuado de volumen, si es posible la administración de factor recombinante VIIa, de la misma manera llevar un control con estudios de imagen (antes mencionados). Solo en los casos que la paciente se encuentra hemodinámicamente inestable, con datos de infección, ruptura del hematoma, se decide intervención quirúrgica del mismo; por otro lado, el pensar en un trasplante hepático se reserva a los casos en los cuales la hemorragia no puede controlarse con las intervenciones quirúrgicas convencionales^{20, 21, 22}.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que la preeclampsia es un tema controversial y muy frecuente en nuestro país, aun existe poca educación en nuestra población en la atención oportuna para llevar un adecuado control prenatal; ya que la mayoría de las pacientes que ingresan a nuestra institución con esta patología se encuentra en un embarazo a término, sin control prenatal, haciendo el diagnóstico a su ingreso, siendo este el motivo principal por el cual acuden al servicio de urgencias. Dándole mayor importancia al manejo agudo de la preeclampsia, como es el control de las cifras tensionales, la prevención de las convulsiones o neuroprotección, y se deja de cierta manera a un lado la repercusión en otros órganos en este caso en especial el hígado, el cual consideramos que no se le ha dado la importancia para su estudio, las repercusiones a nivel local y sistémico de la paciente.

Lo mismo ocurre cuando se encuentran las pacientes preeclámpticas en el puerperio, no se les da un seguimiento de las posibles complicaciones a corto o largo plazo que pudieran presentar en los diversos órganos, pero especialmente enfocándonos en el área hepática, sabiendo que esta enfermedad no es exclusiva en el periodo del embarazo.

Es importante hacer hincapié que la institución no cuenta con los recursos suficientes de equipos de imagenología, o en ocasiones no se cuenta con los reactivos completos en el área de laboratorio, por lo que podría limitar nuestro estudio, se busca que con los recursos que contamos en la institución podamos estudiar a las pacientes y siendo mas específicos, estudiar las alteraciones hepáticas. Todo esto refleja un reto para nosotros para estudiar a las pacientes con recursos limitados y valorar los resultados obtenidos.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la magnitud de la disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad?

V. JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia, es una de las causas principales de morbilidad materna. A pesar de ser un tema muy estudiado en todo el mundo, no ha sido posible determinar su origen o establecer las posibles medidas preventivas para impedir que se presente la enfermedad o la presentación de complicaciones severas tanto para la madre como para el feto. La preeclampsia con datos de severidad tiene una afectación multisistémica, en donde existe un daño endotelial en los órganos afectados. Uno de los órganos blanco de esta patología es el hígado. Las alteraciones a nivel hepático afortunadamente son poco frecuentes, sin embargo, cuando se presentan, pueden significar complicaciones muy graves en las pacientes con preeclampsia.

Con este estudio se busca estudiar de forma más específica la disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad y sus variedades y poder determinar la eficacia de los métodos diagnósticos con los que contamos en el Hospital de la Mujer, las limitantes que podríamos tener y el manejo oportuno, al igual que poder vigilar dicha disfunción no solo en el embarazo si no durante el puerperio y de esta manera poder establecer un protocolo de estudio en las pacientes que son atendidas en nuestra institución.

VI. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la disfunción hepática como complicación de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad en sus diferencias manifestaciones de forma bioquímica y por imagenología y determinar la frecuencia de la misma.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las manifestaciones clínicas y paraclínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad.
- Evaluar el manejo y tratamiento establecido para la disfunción hepática en pacientes con preeclampsia con datos de severidad.
- Conocer los resultados obstétricos y fetales en las pacientes con alteración hepática con preeclampsia con datos de severidad.
- Evaluar la función hepática de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad durante el puerperio y al final del mismo.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo, de cohortes anidadas en casos y controles realizado en pacientes que ingresan al hospital de la mujer con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.

7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que ingresen por el servicio de urgencias, o tratadas en el servicio de embarazo de alto riesgo (EAR) del hospital de la mujer, con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.

7.3 PERIODO DE ESTUDIO

Periodo comprendido del 1 de agosto del 2019 al 31 de diciembre del 2020.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que ingresen al servicio de urgencias embarazadas con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.
- Pacientes que se encuentren en el servicio de Embarazo alto riesgo con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad.
- Pacientes que además cursen con diferentes grados de obesidad
- Pacientes con antecedente de alcoholismo o uso de drogas.

7.5 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que cuenten con patología hepática crónica.
- Embarazos menores a las 22 semanas de gestación.
- Pacientes embarazadas sin datos clínicos de preeclampsia con datos de severidad.

7.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que suspendieron el seguimiento de estudio en el hospital de la mujer.
- Pacientes que hayan fallecido por alguna complicación durante su estancia en la institución.
- Pacientes que no vuelvan a revisiones posteriores en el puerperio.

VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Se reclutarán a las pacientes que ingresen por el servicio de urgencias y las que formen parte del servicio de embarazo de alto riesgo del hospital de la mujer con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad. Se les realizará estudio de seguimiento del funcionamiento hepático para determinar la repercusión de la preeclampsia en dicho órgano con pruebas de funcionamiento hepático (con bilirrubinas, enzimas hepáticas (AST, ALT), deshidrogenasa láctica (DHL)) a su ingreso, 24 horas post nacimiento y al finalizar el puerperio y estudio de imagen como es el ultrasonido hepático. Además de dar seguimiento posterior a la resolución del embarazo.

8.1 VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	VALORES NORMALES	TIPO DE VARIABLE
Bilirrubina	Pigmento biliar resultado de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. Su elevación es causada por enfermedades hepáticas en las que hay insuficiente capacidad de excretarse.	mg/dl	Bilirrubina Total: 1.2 mg/dl Bilirrubina directa: 0 - 0.3 mg/dl Indirecta: 0.2 – 0.7 mg/dl	Cuantitativa continua
Alaninoaminotransferasa (ALT/TGP)	Indicador de lesión hepática por destrucción de hepatocitos. Tiene una vida media en sangre de 18 horas.	U/L	7 - 55 U/L	Cuantitativa continua
Aspartatoaminotransferasa (AST/TGO)	Enzima que se encuentra a nivel cardiaco, hepático y muscular. Su elevación refleja inflamación o irritación hepática	U/L	8 - 48 U/L	Cuantitativa continua

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	VALORES NORMALES	TIPO DE VARIABLE
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Enzima del metabolismo intermedio, presente en todas las células. Se utiliza para determinar la extensión de la muerte celular y por lo tanto la severidad de la enfermedad. También puede ser útil para el diagnóstico y la toma de decisiones con relación a las estrategias de manejo del síndrome hipertensivo del embarazo.	U/L	122 - 222 U/L	Cuantitativa continua
Albúmina	Es una de las diversas proteínas producidas en el hígado. Si los niveles de albúmina y de proteína total son más bajos de lo normal, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño.	g/dl	3.5 - 5 mg/dl	Cuantitativa continua
Citometría hemática (Plaquetas)	desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento.	Por microlitro (mcL)	150 000 - 400 000 por microlitro	Cuantitativa continua
Fibrinógeno	proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, responsable de la formación de coágulos en la sangre, formados por cadenas las cuales se sintetizan en el hígado.	mg/dl	200 - 400 mg/dl	Cuantitativa continua
Tiempo de protrombina (TP)	Es el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Un aumento puede indicar daños en el hígado, pero también puede deberse a la toma de determinados medicamentos anticoagulantes.	Segundos	9.5 - 13.8 seg	Cuantitativa continua

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	VALORES NORMALES	TIPO DE VARIABLE
Ultrasonido hepático	<p>El aspecto ecográfico del hígado es homogéneo con ecos finos mínimamente hiperecoico ó isoecoico con relación a la corteza renal. Las estructuras que se valoran son: el parénquima hepático, conductos intrahepáticos, vesícula biliar, conductos extrahepáticos (colédoco) y la vena porta.</p> <p>Podemos observar otras estructuras vasculares como la vena cava o las venas suprahepáticas.</p>			Cualitativa

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 24 para Windows.

Las variables cualitativas categóricas, dicotómicas y politómicas se describieron como frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas de normalidad Kolmogorov-Smirnov y se analizará la distribución de los datos mediante un histograma. Los datos que presentaron una distribución normal se describieron como medias \pm desviación estándar, pero si se trató de datos sesgados sin distribución normal, se describieron como mediana \pm rango intercuartil (RIQ).

La asociación entre variables cualitativas se investigó mediante la prueba Chi cuadrada. Las variables cuantitativas se analizaron mediante las pruebas estadísticas paramétricas ANOVA de una vía y no paramétricas Kruskal-Wallis y el Test de Friedman. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

El valor predictivo, sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas se analizaron mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) al 95% del intervalo de confianza, obtenido a partir de curvas ROC (receiver operating characteristic curve), a medida que el AUC se acercara al valor 1.00 (test diagnóstico perfecto), mayor fue su capacidad discriminativa.

X. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud Art. 17.

Se considera que esta investigación tiene un riesgo mínimo.

XI. RESULTADOS

Disfunción hepática en pacientes con preeclampsia con datos de severidad

La población de estudio consistió en 101 pacientes femeninas que ingresaron al servicio de urgencias embarazadas con diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad (PCDS). El diagnóstico de estas pacientes fue: 90.1% PCDS, 8.9% PCDS más síndrome de Hellp y 1.0% PCDS más eclampsia (Tabla 1).

Tabla 1. Diagnóstico de la población de estudio (n=101)		
Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Eclampsia	1	1.0
Preeclampsia con datos de severidad	91	90.1
Síndrome de Hellp	9	8.9

En las pacientes con preeclampsia con datos de severidad encontramos disfunción hepática en el 55.4% de los casos (n=56 pacientes)(Figura 1).

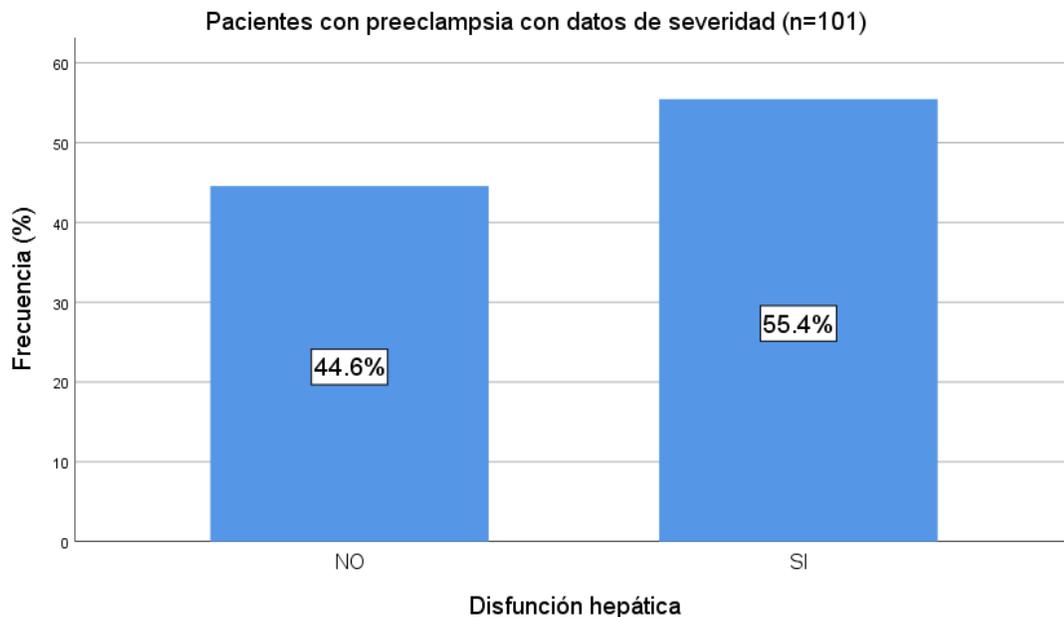


Figura 1. Disfunción hepática en pacientes con preeclampsia con datos de severidad.

Resultados obstétricos y fetales en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad con y sin alteración hepática

En la tabla 2 se describen los resultados obstétricos de pacientes con preeclampsia con datos de severidad (n=101 pacientes) y se comparan estos resultados entre pacientes con y sin disfunción hepática. En la población total de mujeres con PCDS, la mediana de semanas de gestación fue 36.30 semanas. En cuanto al estado nutricional, la mayoría de las pacientes (54.5%) tuvieron sobrepeso y el 10.9% tuvo peso normal. El 85.1% de los casos no tuvo comorbilidades asociadas, mientras que, las comorbilidades más frecuentes fueron: hipotiroidismo 5.0%, DM2 2.0% y diabetes gestacional 2.0%. El 71.3% de las pacientes no tenían antecedentes de parto ni cesárea, respectivamente. En embarazo ectópico se observó solo en un caso (1.0%). En todas las mujeres no se tuvieron antecedentes de consumo de alcohol o drogas. Sólo un caso refirió hábito tabáquico (1.0%). La resolución del embarazo fue por cesárea en el 88.1% de los casos y parto en el 11.9% de los casos (Tabla 2). Al comparar las variables de la tabla 2 entre los grupos de estudio se encontró que la edad presenta diferencias significativas entre pacientes con y sin disfunción hepática ($p=0.013$) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados obstétricos de pacientes con preeclampsia con datos de severidad (n=101)				
Variable	Total	Con disfunción hepática	Sin disfunción hepática	Valor de p*
Edad materna (años)^a	27.12 ± 7.25	28.73 ± 7.53	25.13 ± 6.43	0.013
Talla (m)^a	1.57 ± 0.060	1.57 ± 0.065	1.56 ± 0.054	0.841
Peso (kg)^b	73.54 ± 13.8	74.4 ± 14.22	72.4 ± 13.44	0.469
IMC (kg/m²)^b	29.69 ± 4.68	30.01 ± 4.75	29.29 ± 4.625	0.446
SDG (semanas)^b	36.30 ± 3.14	36.03 ± 3.00	35.77 ± 3.351	0.701
Clasificación IMC ^c				0.570
Normal	11 (10.9)	11 (10.9)	0 (0.0)	
Obesidad grado I	19 (18.8)	18 (17.8)	1 (1.0)	
Obesidad grado II	13 (12.9)	11 (10.9)	2 (2.0)	
Obesidad grado III	3 (3.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	
Sobrepeso	55 (54.5)	48 (47.5)	7 (6.9)	
Comorbilidades ^c				0.299
Ninguna	86 (85.1)	77 (76.2)	9 (8.9)	
Hipotiroidismo	5 (5.0)	5 (5.0)	0 (0.0)	
DM2	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	
DG	2 (2.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	
Adolescente	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Asma	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
DG/HAS	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
ICHOS	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
IVP/Miomatosis	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Número de partos ^c				0.007
Ninguno	72 (71.3)	67 (66.3)	5 (5.0)	
Uno	16 (15.8)	13 (12.9)	3 (3.0)	
Dos	9 (8.9)	9 (8.9)	0 (0.0)	
Tres	3 (3.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	
Cuatro	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Número de cesáreas ^c				0.929
Ninguna	73 (72.3)	65 (64.4)	8 (7.9)	
Uno	26 (25.7)	24 (23.8)	2 (2.0)	
Dos	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Tres	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Número de abortos ^c				0.636
Ninguno	76 (75.2)	68 (67.3)	8 (7.9)	
Uno	20 (19.8)	19 (18.8)	1 (1.0)	
Dos	4 (4.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	
Cuatro	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Embarazo ectópico ^c				0.739
No	100 (99.0)	90(89.1)	10 (9.9)	
Si	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Tabaquismo				0.739
No	100 (99.0)	90(89.1)	10 (9.9)	
Si	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	
Resolución del embarazo				0.221
Cesárea	89 (88.1)	79 (78.2)	10 (9.9)	
Parto	12 (11.9)	12 (11.9)	0 (0.0)	

a. Los resultados se presentan como medias ± desviación estándar.

b. Los resultados se presentan como mediana ± rango intercuartil (RIQ).

c. Los resultados se muestran como frecuencias y porcentajes.

* Los datos categóricos se compararon mediante la prueba Chi cuadrada. Los datos cuantitativos se compararon mediante la prueba ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis. Un valor de p <0.05 fue considerado significativo.

En la tabla 3 se muestran los resultados neonatales de pacientes con preeclampsia con datos de severidad con y sin disfunción hepática). En la población de estudio el 50.6% de los recién nacidos fueron de sexo femenino y el 49.5% de sexo masculino, con peso medio de 2.39 kg y talla de 47 cm (Tabla 3). Al comparar los resultados neonatales entre los grupos con y sin disfunción hepática no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados neonatales de pacientes con preeclampsia con datos de severidad (n=101)

Variable	Total	Sin disfunción hepática	Con disfunción hepática	Valor p*
Peso (gr) ^a	2390.9 ± 822.0	2417.59 ± 916.1	2366.6 ± 735.0	0.439
Talla (cm) ^b	47.0 ± 7.7	47.0 ± 6.2	47.0 ± 9.2	0.610
Apgar ^b	8/9 ± 1/1	8/9 ± 1/2	8/9 ± 1/1	0.455
Capurro ^b	37.0 ± 4.1	37.0 ± 4.4	37.0 ± 4.0	0.731
Sexo ^c				0.793
Masculino	45 (49.5)	22 (24.2)	23 (25.3)	
Femenino	46 (50.6)	20 (22.0)	26 (28.6)	

a. Los resultados se presentan como medias ± desviación estándar.

b. Los resultados se presentan como mediana ± rango intercuartil (RIQ).

c. Los resultados se muestran como frecuencias y porcentajes.

* Los datos categóricos se compararon mediante la prueba Chi cuadrada. Los datos cuantitativos se compararon mediante la prueba ANOVA de una vía o Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Manifestaciones clínicas y paraclínicas en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad

Con respecto a las manifestaciones clínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad, encontramos que, en el USG hepático el 63.4% de las pacientes fue normal, mientras que el diagnóstico más frecuente por USG fue esteatosis hepática grado I (13.9%), colecistitis crónica litiásica (4.0%) y hepatomegalia (3.0%) (Tabla 4; Figura 2).

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad (n=101)

Diagnóstico por USG hepático	Frecuencia	Porcentaje
Colecistitis aguda alitiásica	1	1.0
Colecistitis crónica litiásica	4	4.0
Edema perivesicular	1	1.0
Esteatosis grado I/coleocistitis alitiásica	1	1.0
Esteatosis hepática difuso leve	3	3.0
Esteatosis hepática grado I	14	13.9
Esteatosis hepática grado II	1	1.0
Esteatosis hepática moderada	1	1.0
Hepatomegalia	3	3.0
Hepatomegalia /esteatosis hepática grado I	1	1.0
Hepatomegalia /esteatosis hepática grado II	1	1.0
Hepatomegalia /litiiasis vesicular	1	1.0
Litiiasis vesicular	2	2.0
Lodo biliar	2	2.0
Nódulo hepático (hamartoma)	1	1.0
Normal	64	63.4

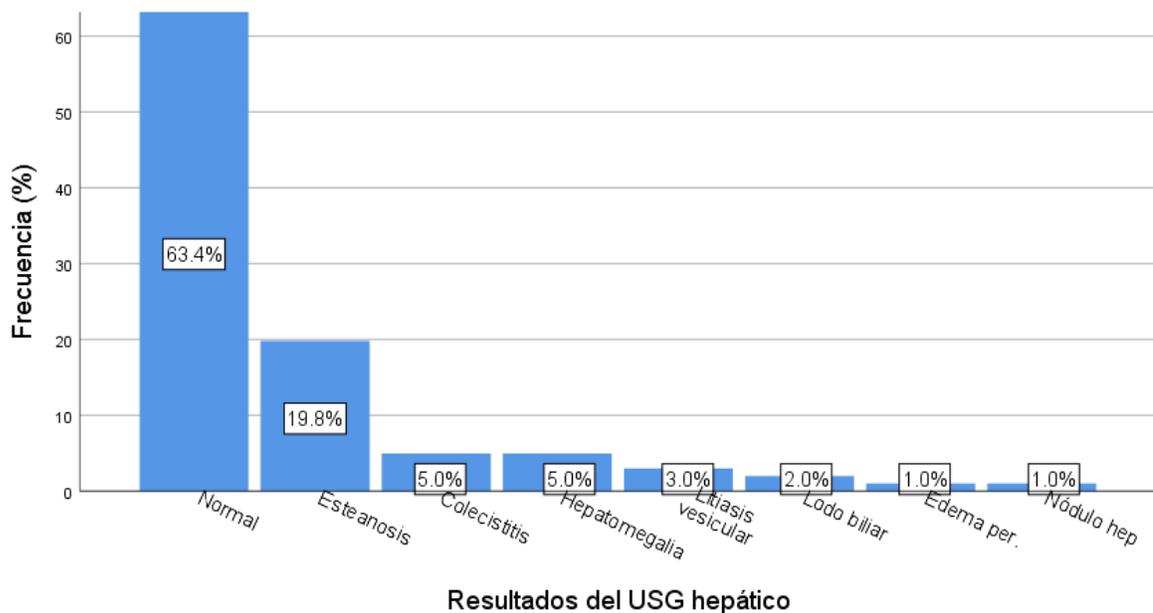


Figura 2. Resultados de la ultrasonografía hepática en pacientes con preeclampsia con datos de severidad.

Al analizar los resultados de laboratorio, encontramos que la manifestación clínica más frecuente fue hiperbilirrubinemia en el 78.0% de los casos. Las enzimas TGO y TGP se encontraron elevadas en el 33.0% de los casos. Se observó principalmente trombocitopenia clase II y III (26.4% y 30.9%, respectivamente). El tiempo de protrombina prolongado sólo se describió en el 2.0% de los casos (Tabla 5).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad

A las 24 hrs	Frecuencia	Porcentaje
Hiperbilirrubinemia	71	78.0
DHL >600 UI/L	3	3.3
TGO o AST elevada	30	33.0
TGP o ALT elevada	30	33.0
Trombocitopenia clase I	1	1.0
Trombocitopenia clase II	24	26.4
Trombocitopenia clase III	29	30.9
TP prolongado	2	2.0

En cuanto a los datos paraclínicos observados durante el puerperio y al final de este, en la tabla 6 se observa los resultados del análisis de medidas repetidas en variables cuantitativas obtenidas en el tiempo 0 (inicio del puerperio), a las 24 hrs y a las 6 semanas (final del puerperio). Los valores medios de bilirrubinas se encontraban en la mayoría de los casos por encima de los valores de referencia. Las bilirrubinas totales iniciales fueron de 0.41 mg/dl, a las 24 hrs 0.44 mg/dl y a las 6 semanas 0.36 mg/dl. En el caso de bilirrubina directa, inicialmente se detectó un valor medio de 0.08 mg/dl, a las 24 hrs 0.09 mg/dl y a las 6 semanas 0.08 mg/dl, la bilirrubina indirecta fue de 0.33 mg/dl inicialmente, a las 24 hrs 0.37 mg/dl a las 24 hrs y 0.28 mg/dl a las 6 semanas. En el 78.0% de los casos se mostró hiperbilirrubinemia (Tabla 6; Figura 3).

El valor medio de TGP inicial fue de 25.5 U/L, a las 24 hrs 18.5 U/L y a las 6 semanas 24.5 U/L, mientras que los valores de TGO inicial fueron de 30.0 U/L, 29.0 U/L a las 24 hrs y 25.0 U/L a las 6 semanas (Tabla 6; Figura 3).

Tabla 6. Manifestaciones paraclínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad durante el puerperio y al final del puerperio

Paraclínicos	Inicial ^a	24 hrs ^a	6 semanas ^a	Valor de P ^b
BT	0.41 (0.32)	0.44 (0.40)	0.36 (0.22)	0.000
BD	0.08 (0.13)	0.09 (0.14)	0.08 (0.08)	0.000
BI	0.33 (0.21)	0.37 (0.22)	0.28 (0.17)	0.000
TGP	25.5 (50.25)	28.5 (41.0)	24.5 (13.0)	0.000
TGO	30.0 (37.00)	29.0 (41.0)	25.0 (13.0)	0.018
DHL	229.5 (109.43)	234.0 (118.93)	234.6 (88.83)	0.448
Plaquetas	162,000 (102,750)	134,500 (84,250)	190,000 (70,000)	0.000
TP	9.9 (0.83)	10.0 (0.90)	10.2 (0.95)	0.000

Abreviaturas: BT, bilirrubinas totales; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; TGP, alanina aminotransferasa; TGO, aspartato aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; TP, tiempo de protrombina.

a. Los resultados se presentan como mediana \pm rango intercuartil (RIQ).

b. La prueba no paramétrica de Friedman para muestras relacionadas se usó para comparar entre los grupos, un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Con respecto al DHL, el valor inicial fue de 229.5 U/L y se mantuvo en 234.0 a las 24 hrs y durante 6 semanas posteriores. En la determinación inicial de plaquetas se obtuvo un conteo medio de 162 mil, a las 24 hrs bajó a 134 mil y a las 6 semanas 190 mil. El tiempo de protrombina inicial fue de 9.9 segundos, y 10 segundos a las 24 hrs y 6 semanas posteriores (Tabla 6).

Los valores de bilirrubinas, transaminasas, plaquetas y tiempo de protrombina mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores obtenidos inicialmente, a las 24 hrs y a las 6 semanas ($p < 0.05$) (Tabla 6; Figura 3).

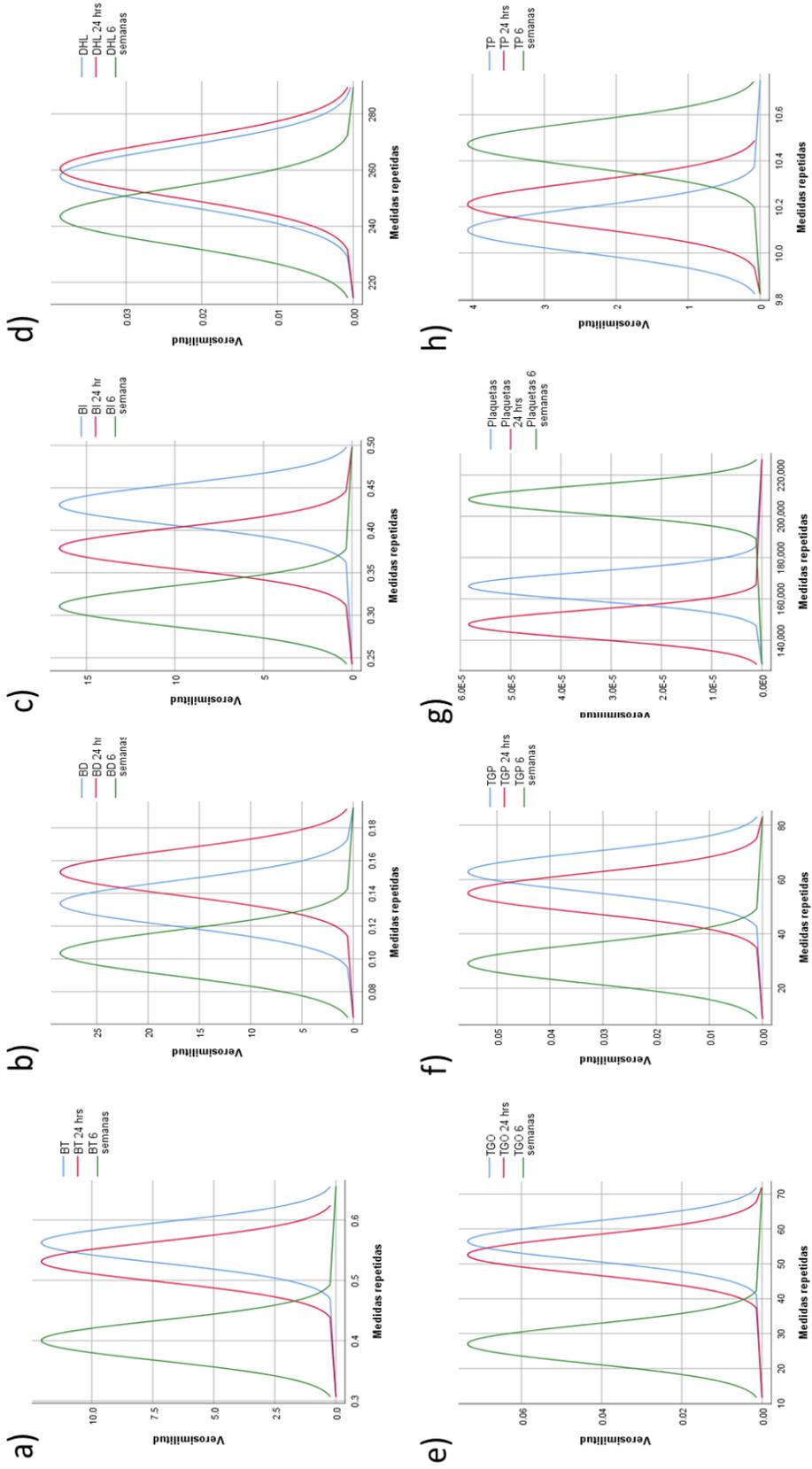


Figura 3. Distribución de medias de las pruebas de función hepática. Determinación basa, a las 24 hrs y a las 6 semanas de: a) bilirrubinas totales, b) bilirrubina directa c) bilirrubina indirecta d) deshidrogenasa láctica e) alanina aminotransferasa f) aspartato aminotransferasa g) conteo de plaquetas h) tiempo de protrombina.

Tabla 7. Manifestaciones paraclínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad (n=101)

Paraclínicos	Sin disfunción hepática ^a	Con disfunción hepática ^a	Valor de P ^b
BT	0.40 (0.29)	0.88 (0.34)	0.004
BD	0.07 (0.09)	0.11 (0.16)	0.010
BI	0.30 (0.18)	0.36 (0.24)	0.018
TGP	21.5 (46.5)	27.0 (86.5)	0.000
TGO	27.5 (35.5)	36.0 (56.7)	0.000
DHL	257.8 (119.4)	703.7 (443.7)	0.000
Plaquetas	143,000 (82750)	130,500 (74500)	0.003
TP	10.0 (1.25)	10.0 (0.70)	0.592

Abreviaturas: BT, bilirrubinas totales; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; TGP, alanina aminotransferasa; TGO, aspartato aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; TP, tiempo de protrombina.

a. Los resultados se presentan como mediana \pm rango intercuartil (RIQ).

b. La prueba no paramétrica Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Manifestaciones paraclínicas de disfunción hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad

El 55.4% de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad presentaron disfunción hepática (n=56). Al comparar los hallazgos de laboratorio en estas pacientes con y sin disfunción hepática encontramos que, en las pacientes con disfunción hepática los valores de bilirrubinas, transaminasas y deshidrogenasa láctica se encuentran elevados con respecto a los pacientes sin disfunción hepática, al comparar entre estos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Además, en los casos con disfunción hepática se observa trombocitopenia estadísticamente significativa con respecto a los pacientes sin disfunción hepática ($p=0.003$).

Los valores de TP no mostraron diferencias significativas entre pacientes con y sin disfunción hepática ($p=0.592$)(Tabla 7).

En la Figura 4 se observa la distribución de medias de los paraclínicos de mujeres con PCDS incluidas en el estudio. Se muestran los datos de pacientes que desarrollaron disfunción hepática contra las pacientes sin disfunción hepática.

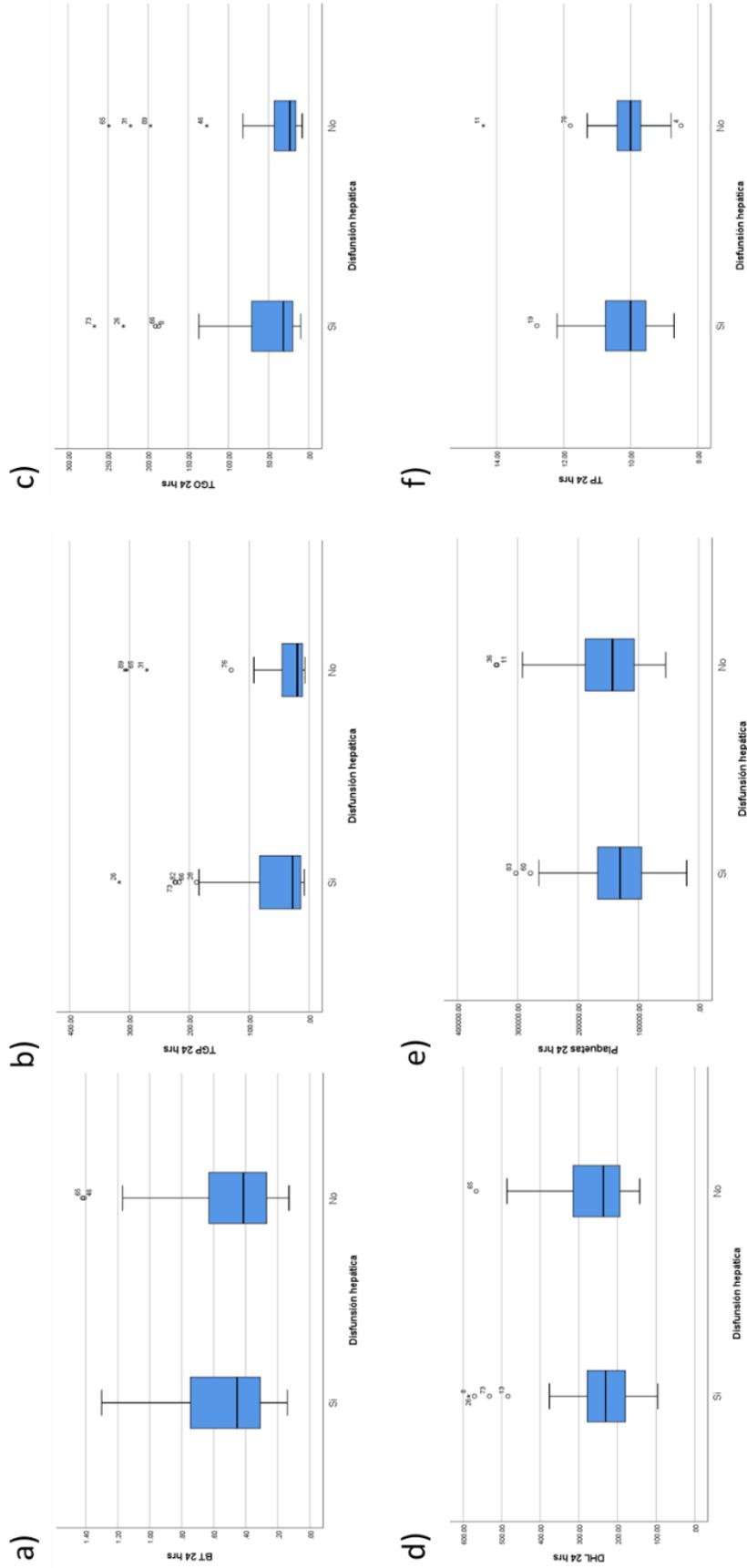


Figura 4. Distribución de medias en pacientes con preeclampsia con datos de severidad con y sin disfunción hepática. Determinación a las 24 hrs de: a) bilirrubinas totales, b) aspartato aminotransferasa, c) alanina aminotransferasa d) deshidrogenasa láctica e) conteo de plaquetas f) tiempo de protrombina.

Control prenatal de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad

Con respecto al manejo de las pacientes con PCDS y disfunción hepática, se observó que el 4.0% de las pacientes permanecieron sin controlar, mientras que, la mayoría de las pacientes realizó el control en el centro de salud (36.6%), seguido de atención particular (39.6%) y atención en el área de embarazo de alto riesgo en el Hospital de la Mujer (16.8%) (Tabla 8).

Tabla 8. Control prenatal de las pacientes incluidas en el estudio (n=101)

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Sin control	4	4.0
Centro de salud	37	36.6
Hospital de la Mujer*	17	16.8
IMSS	2	2.0
Particular	40	39.6
Similares	1	1.0

*Área de embarazo de alto riesgo.

Exactitud diagnóstica de las pruebas funcionales hepáticas en pacientes con preeclampsia con datos de severidad

El desempeño clínico de las pruebas diagnósticas de función hepática en pacientes con preeclampsia con datos de severidad se midió en términos de precisión diagnóstica a través de curvas ROC (Figura 5). Los valores obtenidos del análisis del área bajo la curva ó AUC son los siguientes:

Tabla 9. Área bajo la curva de las pruebas diagnósticas

Variables	AUC	Significación	95% del IC	
			L. inferior	L. superior
BT	0.598	0.108	0.481	0.715
BD	0.568	0.267	0.449	0.687
BI	0.593	0.128	0.475	0.710
TGP	0.579	0.193	0.461	0.698
TGO	0.622	0.046	0.506	0.738
DHL	0.459	0.501	0.340	0.578
Plaquetas	0.418	0.177	0.300	0.535
TP	0.507	0.905	0.388	0.627

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva; BT, bilirrubinas totales; BD, bilirrubina directa; BI, bilirrubina indirecta; TGP, alanina aminotransferasa; TGO, aspartato aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; TP, tiempo de protrombina.

Los paracrínicos más relevantes en el diagnóstico de disfunción hepática en mujeres con preeclampsia con datos de severidad fueron: bilirrubina total con AUC 0.59 (0.481-0.715) y un punto de corte de 1.19 mg/dl; y TGO con un AUC 0.622 (0.506-0.738) y un punto de corte de 94.0 U/L (Figura 5).

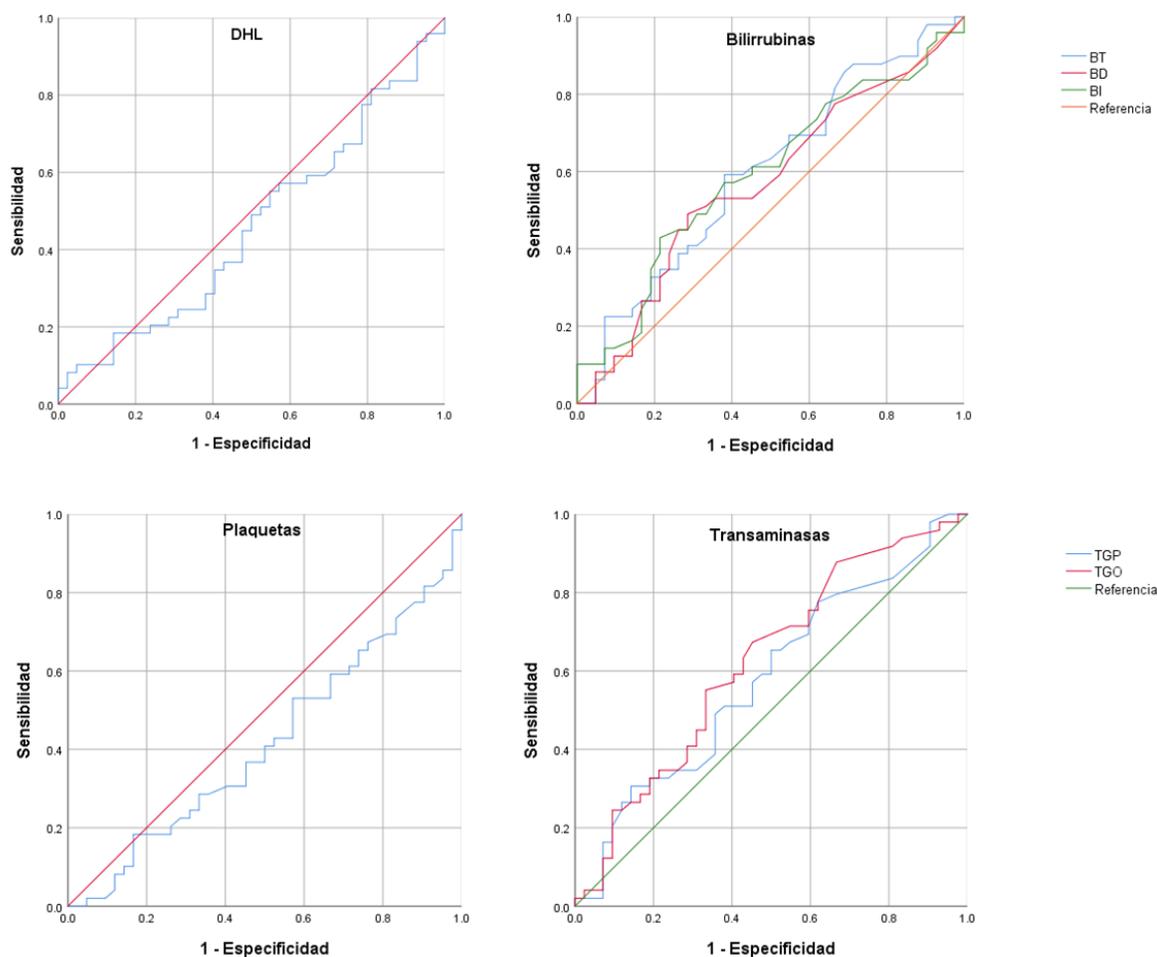


Figura 5. Curvas ROC de las pruebas de función hepática. Cada punto de la curva ROC corresponde a un posible punto de corte del test diagnóstico, y nos informa su respectiva sensibilidad (eje Y) y 1-especificidad (eje X). Ambos ejes del gráfico incluyen valores entre 0 y 1 (0% a 100%).

XII. DISCUSIÓN

La presencia de preeclampsia con datos de severidad aún sigue siendo un desafío para el obstetra, al ser una patología progresiva y que implica una gama de complicaciones tanto maternas como fetales.

El estudio que se realizó en 2016 por Ramadan Dacaj y colaboradores⁹, valoraron a 120 embarazadas, de las cuales 60 presentaban preeclampsia con datos de severidad, con una media de edad de 30.0 ± 6.1 , con diferencia a este estudio de 27.12 ± 7.25 años. La edad gestacional promedio fue de 37 semanas muy similar a nuestro estudio de 36.3 semanas. La media de peso de los recién nacidos fue de 2,220 g y 2,390 g en cada estudio respectivamente.

Si bien la incidencia de alteración hepática en la preeclampsia con datos de severidad es del 10%, en el estudio de Dacaj⁹ se presentó elevación de enzimas hepáticas TGO de 27 U/L en comparación de 30 U/L en nuestro estudio y TGP de 27 U/L y 25.5 U/L en ambos estudios respectivamente.

Vázquez Rodríguez y colaboradores¹⁰ realizaron un estudio en donde se incluyeron 50 pacientes donde la media de los valores de TGO 225.53 ± 45.3 U/L, y BT 0.73 ± 0.07 mg/dL, siendo en nuestro estudio los niveles de bilirrubinas totales de de 0.41 mg/dl.

El reporte de cuatro casos de Francisco Sanchez-Bueno en España¹⁹, hace referencia como vía de resolución del embarazo la vía abdominal (100%), siendo el porcentaje más alto de vía de resolución en nuestro estudio de 88.1% y por vía vaginal 11.9%, sin embargo la muestra del estudio de Sánchez Bueno no es tan representativa y las compliaciones presentadas fueron mas graves. Por otro lado el estudio realizado por Vázquez Rodríguez¹⁰ con un total de 50 pacientes se interrumpió el embarazo mediante cesárea en el 96% y por vía vaginal el 4%.

Una de las limitaciones que se presentaron en el estudio, fue que el motivo de ingreso al servicio de urgencias fue el diagnóstico de preeclampsia con datos de severidad, con la determinación de resolver el embarazo en las siguientes horas una vez que se estabilizara

a la paciente, al igual de no contar con más estudios complementarios para el seguimiento de la disfunción hepática en las pacientes.

La disfunción hepática es una de las complicaciones maternas que podemos enfrentar ante esta enfermedad, siendo nuestro estudio una muestra adecuada de 101 pacientes de las cuales en más de la mitad se demostró disfunción hepática bioquímicamente (55.4%). Aunque los estudio de imagen, en este caso el ultrasonido que fue el único método que teníamos al alcance no demostró de forma significativa un porcentaje elevado de alteraciones, se debe tener en cuenta para la valoración, por las posibilidades de alteraciones graves, como un hematoma.

Si bien esta investigación confirma la repercusión de la función hepática en las pacientes con preeclampsia con datos de severidad, coincidencia de acuerdo a lo documentado en la bibliografía nacional e internacional y con los desenlaces descritos en la población.

XIII. CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró disfunción hepática como complicación de la preeclampsia con criterios de severidad en el 55.4% de los casos, siendo más de la mitad de las pacientes incluidas en el estudio (total 101 pacientes).

Dentro de las manifestaciones en las pacientes con disfunción hepática fueron alteraciones bioquímicas, presentando principalmente aumento de las transaminasas (ALT, AST) y en la deshidrogenasa láctica (DHL).

Una limitante en nuestro estudio fue el contar únicamente con ultrasonido como método de imagen para la evaluación de la disfunción hepática, sin embargo, la valoración integral de estas pacientes debe realizarse ante la posibilidad de alteraciones graves, como un hematoma o ruptura hepática, aunque no fue el caso de ninguna de nuestras pacientes.

En cuanto a la resolución del embarazo en las pacientes con disfunción hepática fue a través de cesárea en el 78.2% y en el 11.9% de los casos por parto, ambas resueltas a las pocas horas de haberse realizado el diagnóstico y que las pacientes se encontraran estabilizadas. No se obtuvieron resultados fetales adversos durante nuestro estudio, con un apgar en todas nuestras pacientes reportadas en promedio de 8/9.

La evolución de nuestras pacientes bioquímicamente durante el puerperio y al finalizar el mismo fue satisfactoria, sin necesidad de requerir estudios complementarios.

A pesar de que las enfermedades hipertensivas son una de las principales causas de muerte materna en nuestro país, las acciones médicas deben ir siempre encaminadas a la prevención con las medidas que se conocen al momento (uso de aspirina, L-arginina, antioxidantes, cambio en el estilo de vida), además de determinar un diagnóstico de manera temprana para evitar las complicaciones durante la gestación mediante el control de cifras tensionales, determinaciones bioquímicas, ultrasonido obstétrico, con la finalidad de lograr un embarazo a término y evitar morbilidad materna y fetal.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guzmán Aguilar Fernando, Preeclampsia, primera causa de muerte materna, Proyecto UNAM, Gaceta UNAM. 2018. Dirección URL: <<https://www.gaceta.unam.mx/preeclampsia-primera-causa-de-muerte-materna/>>.
- 2.- Observatorio de Mortalidad Materna en México; Boletines de mortalidad materna 2018 – 2019, <<http://www.omm.org.mx/>>.
- 3.- WHO recommendations, Drug treatment for severe hypertension in pregnancy, 2018.
- 4.- Espinoza Jimmy, Vidaeff Alex, et al. Gestational Hypertension and Preeclampsia, *Obstet Gynecol*, 2020, Vol. 135 (6): e237 – e260, DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.
- 5.- Sánchez Rodríguez Elly, Nava Salazar Sonia, et al. Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares; Hospital de Ginecología Número 4 IMSS. *Revista de Investigación Clínica*; 2010, Vol. 62 (3): 252-260.
- 6.- Braunthal Stephanie, Brateanu Andrei; Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment; *SAGE Open Medicine*, 2019, Vol. 7: 1 - 15. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>.
- 7.- Guía de Práctica Clínica, Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, 2017, IMMS 020- 08.
- 8.- Ben W J Mol, Claire T Roberts, et al. Pre-eclampsia, *Lancet*, 2016, Vol 387 (10022): 999–1011. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00070-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00070-7).
- 9.- Dacaj R, et al. Elevated Liver Enzymes in Cases of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction, *Med arch*. 2016, 70(1): 44-47. DOI: <https://dx.doi.org/10.5455%2Fmedarh.2016.70.44-47>

- 10.- Vázquez Rodríguez JG, et al. Frecuencia y complicaciones maternas de los criterios de hemólisis en pacientes con preeclampsia y Síndrome de HELLP tratadas en una unidad de cuidados intensivos, *Ginecol Obstet Mex.* 2016, 84 (1): 19-26.
- 11.- Sepulveda Martínez Alvaro, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo, *Rev Med Chile*, 2015, 143: 627-636. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872015000500011>.
- 12.- Errol R. Norwitz. Eclampsia, Uptodate (en línea). Dirección URL: <http://www.uptodate.com/> (Consulta: marzo 2019).
- 13.- Masai Kaori;Yayoi Ueda, et al, Atypical case of posterior reversible encephalopathy syndrome related to late onset postpartum eclampsia: A case report, *Medicine*, 2019, 98 (16): e15187. DOI: 10.1097/MD.00000000000015187.
- 14.- Yasser Y. El-Sayed, Ann E. Borders. Emergent therapy for acute onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*, 2019, Vol. 133 (2): e174 – e180. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003075.
- 15.- Ghassan M. Hammoud, et al. Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP Syndrome, and Acute Fatty Liver of Pregnancy, *Clinical Liver Disease*, 2014, Vol 4 (3): 69 - 73. DOI: 10.1002/cld.409.
- 16.- Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *American Journal of Gastroenterology*, 2017; 112(6):838-846. DOI: 10.1038/ajg.2017.54.
- 17.- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *American Journal of Gastroenterology*, 2016, 111(2):176-194. DOI: 10.1038/ajg.2015.430.
- 18.- Rachel H. Westbrook, et al. Pregnancy and liver disease, *Journal of Hepatology*, 2016 Vol. 64(4):933–945. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>.
- 19.- Sánchez Bueno F, et al. Síndrome de HELLP con disfunción hepática severa:

presentación de cuatro casos, *Cirugía Española*, 2012, 90(1):33–37. DOI: 10.1016/j.ciresp.2011.07.008.

20.- Herrera Ortiz A, et al. Hematoma hepático subcapsular como complicación del síndrome de HELLP: reporte de caso, *Clin Invest Gin Obst*, 2019, Vol. 46(3): 131-133, DOI: 10.1016/j.gine.2019.01.004.

21.- Acosta-Martínez M, Covarrubias-Haiek F, et al. Embarazo a término posterior a ruptura hepática secundaria a síndrome de HELLP, *Ginecol Obstet Mex*, 2017, 85 (3): 212-215.

22.- González Espinosa Y, Ávila Esquivel JF. Morbimortalidad materna asociada a ruptura hepática o hematoma subcapsular por preeclampsia-eclampsia, *Archivos de Investigación Materno Infantil*, 2010, Vol. II(2): 51-55.