



**SECRETARIA DE SALUD HIDALGO  
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
AREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y SU ASOCIACIÓN A  
COMPLICACIONES AGUDAS, ESTUDIO COMPARATIVO. EMBARAZO NORMOEVOLUTIVO  
VS ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.**

**TESIS PROFESIONAL  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
CINDY DAMARA ALVAREZ ESPARZA**

**ASESOR CLÍNICO  
DR. JOSÉ LUIS JULIO PÉREZ MEJÍA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y MEDICINA CRÍTICA**

**ASESOR UNIVERSITARIO  
DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**ASESOR UNIVERSITARIO  
DR. JORGE CASTELÁN MELÉNDEZ  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión la Tesis titulada

**“ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y SU ASOCIACIÓN A COMPLICACIONES AGUDAS, ESTUDIO COMPARATIVO. EMBARAZO NORMOEVOLUTIVO VS ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO, QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

**CINDY DAMARA ALVAREZ ESPARZA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE 2017

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

**M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA**  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD DE LA UAEH

**M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**  
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA DEL I.C.Sa

**M.C. ESP. DULCE CAROLINA GONZÁLEZ CARRERA**  
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

**M.C. ESP. MARICELA GUEVARA CABRERA**  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO

**M.C. ESP. JORGE CASTELÁN MELENDEZ**  
PROFESOR INVESTIGADOR  
ASESOR UNIVERSITARIO



POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA  
SECRETARIA DE SALUD DE HIDALGO

**M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO**  
DIRECTOR DE UNIDADES MÉDICAS  
ESPECIALIZADAS Y DIRECTOR DEL HOSPITAL  
GENERAL DE PACHUCA

**M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**M.C. ESP. JOSÉ LUIS JULIO PÉREZ MEJÍA**  
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE  
DE “MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRÍTICO” Y ASESOR DE TESIS



Servicios de Salud  
de Hidalgo  
Hospital General Pachuca  
Dirección de Enseñanza  
e Investigación

## AGRADECIMIENTOS

Me emociona profundamente redactar esta sección, porque es muy fácil decir que se terminó una subespecialidad, cuando lo verdaderamente importante, es decir que se concluyó con éxito, gracias al apoyo, educación, disciplina, aprendizaje continuo, desvelos, consejos, entre tantas otras cosas, de infinidad de personas a mi alrededor, quienes fueron los que me ayudaron a concluir esta nueva etapa de mi vida, sin ellos, nada de esto sería realidad, por lo cual tomarme estos minutos para nombrarlos y agradecerles es un honor.

Primeramente quiero agradecer a Dios por haberme permitido llegar hasta este lugar, bendiciéndome y guiándome para terminar este proyecto.

A mis grandes pilares y ejemplos a seguir, mis padres, Ma. De Lourdes Esparza Méndez y José Alfredo Alvarez Jiménez, como en cada uno de los pasos que he realizado en mi vida, nuevamente están presentes en la culminación de este proyecto, sentir su apoyo, comprensión y amor infinito en cada uno de ustedes, me han ayudado a llegar a este día.

Igualmente agradezco a mi hermano José Alfredo Alvarez Esparza, por darme siempre su apoyo y cuidar a su hermana pequeña. A pesar de tener tu propia familia ahora, sigues apoyándome como siempre.

Al inicio de este recorrido, me sentía muy nerviosa, sin embargo conocer a la gran familia de médicos que forman la Unidad de Terapia Intensiva de este hospital, me llenó de ánimos, seguridad y ganas de aprender. Agradezco infinitamente al Dr. José Luis Julio Pérez Mejía, Dra. Lidia Gutiérrez Hernández, Dra. Diana Aranda Bricaire, Dr. Mario Guillermo Dorantes, Dr. José Juan Martínez García, Dr. Alejandro Vargas García, por el tiempo que se tomaron en enseñarme, siempre con respeto y tolerancia, me hicieron sentir como en casa y fue una bendición haber aprendido de tan grandes maestros.

Finalmente no puedo dejar de mencionar a mis compañeros residentes, que más allá de ser solo compañeros llegaron a ser mis grandes amigos: Andrés, Edwin, Josué, gracias por haber sido parte de ésta travesía.

# INDICE

I. Marco Teórico .....	1
II. Antecedentes .....	4
III. Justificación .....	11
IV. Planteamiento del problema .....	12
IV.1 Hipótesis .....	13
IV.2 Objetivos .....	14
V. Material y Métodos .....	15
VI. Definición de variables .....	17
VII. Descripción general del estudio.....,	21
VIII. Aspectos éticos .....	23
IX. Recursos humanos, físicos y financieros .....	24
X. Hallzgos .....	25
XI. Discusión .....	36
XII. Conclusiones .....	39
XIII. Referencias Bibliográficas .....	41
XIV. Anexos .....	46

## I. MARCO TEÓRICO

El reporte en aumento de alteraciones en el funcionamiento hepático durante el embarazo, se ha documentado de manera sistemática en estudios en Europa y Estados Unidos. Estas alteraciones producen complicaciones severas que traen consecuencias fatales tanto para el feto como para la madre, la mayoría de éstas complicaciones son agudas porque se presentan dentro del tiempo establecido entre las primeras horas hasta los tres primeros meses del puerperio. (1,2)

Las principales alteraciones que se han encontrado en las pruebas de función hepática son bilirrubinas totales arriba de 25 mmol/l, aspartato aminotransferasa mayor de 40U/L, glutamil transpeptidasa mayor a 35 U/L. (3)

La insuficiencia hepática durante el embarazo tiene una incidencia de hasta el 3%, algunos casos pueden evolucionar hacia la recuperación espontánea durante el puerperio, considerando que el factor desencadenante de la misma es el propio embarazo; otras alteraciones severas se manifiestan como hígado graso durante el embarazo, síndrome de HELLP (Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, trombocitopenia) o Preeclampsia Severa, con complicaciones tan graves como enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico, que conllevan a un aumento en la mortalidad materna hasta del 18% y fetal del 23%. (4,5)

El hígado graso del embarazo es una alteración poco común pero potencialmente fatal que se presenta en el 3er trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. Su incidencia es de uno en 10 000 a 15 000 embarazos. Un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno han disminuido su mortalidad. (6,7,8)

Histopatológicamente se caracteriza por infiltrado de ácidos grasos microvesiculares en los hepatocitos, inflamación, en algunos casos necrosis. (9)

La mayoría de las pacientes embarazadas en las que se realiza el diagnóstico de hígado graso, se encuentran en una media gestacional entre 28-40 semanas. (9)

Los hallazgos clínicos son muy variados debido a que los grados de severidad en

cada paciente son diversos y en conjunto a los síntomas del tercer trimestre de gestación, hacen su diagnóstico temprano más difícil. (9)

Las pacientes normalmente presentan síntomas no específicos como anorexia, náusea, malestar general, fatiga, cefalea y dolor abdominal. A la exploración física normalmente cursan con fiebre, ictericia hasta en un 70%. Dependiendo de la gravedad se puede agregar dolor en cuadrante superior derecho o epigastrio. Usualmente no se palpa hígado. En los casos más severos las pacientes pueden presentar complicaciones multisistémicas agudas, como insuficiencia renal aguda, encefalopatía, sangrado gastrointestinal, pancreatitis y coagulopatía. (10)

Las alteraciones de laboratorio incluyen elevación leucocitaria mayores 15 000/ml, hematocrito normal a menos que haya presentado sangrado, hemólisis, trombocitopenia. El tiempo parcial de protrombina y trombolastina se encuentran prolongados. Elevación de aminotransferasas de 300-500 U/L, aumento en amoniaco, elevación de ácido úrico, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia por glucogenólisis hepática. La fosfatasa alcalina se puede elevar hasta 10 veces lo normal. (10)

El trasplante hepático se ha realizado de manera muy rara. Nuevos estudios han revelado que durante el periodo de 1987-2003 solo en 8 pacientes se ha realizado trasplante hepático. (10)

Estudios moleculares avanzados sugieren que la presencia de hígado graso del embarazo puede ser resultado de la disfunción mitocondrial. El proceso de beta oxidación de los ácidos grasos consiste en una serie de pasos de transporte y de cuatro reacciones enzimáticas. (11,12)

La deficiencia de la tercera enzima, de cadena larga, 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, resulta en una acumulación de los ácidos grasos libres de cadena media y larga. Ésta deficiencia es autosómica recesiva y se ha identificado en algunas mujeres que presentan hígado graso durante el embarazo. (11)

La mutación se ha asociado con aproximadamente 65-90% de los pacientes con

deficiencia de oxidación de ácidos grasos libres de cadena larga, el cual causa alteraciones severas hepáticas en el feto y la madre. Los ácidos grasos libres no metabolizados regresan a la circulación materna, vía placentaria, lo que altera la función hepática materna. Después del nacimiento, se elimina el estrés hepático metabólico en la madre y tal vez esto explique el por qué se normaliza la oxidación de los ácidos grasos libres, durante el puerperio. (12)

El contenido hepático normal de grasa es de aproximadamente el 5%. En mujeres con alteraciones hepáticas, este porcentaje aumenta a un 13-19%. Ésta acumulación lipídica, junto con la producción de amonio por los hepatocitos, lleva eventualmente a la insuficiencia hepática. Además del hígado, también podemos encontrar depósito de ácidos grasos en riñón, páncreas, cerebro y médula ósea. (13)

La mortalidad materna en pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático es de aproximadamente el 18%, la muerte generalmente es secundaria a sepsis, insuficiencia renal, insuficiencia circulatoria, pancreatitis o sangrado gastrointestinal. (13)

Dentro de las pacientes que sobrevivieron, las pruebas de funcionamiento hepático pudieron demostrar un continuo deterioro hasta una semana posparto, con una posterior recuperación lenta. (14)

De manera similar, en la tomografía computarizada, el volumen hepático también disminuirá y se recuperará durante el posparto. La resolución de la patología se indica por la mejoría inicial de la disfunción hepática. (14)

Las alteraciones en el funcionamiento hepático han sido descritas durante el embarazo, de manera fisiológica, estando presentes de manera característica en complicaciones durante el embarazo como preeclampsia, hígado graso y síndrome de HELLP, sin embargo pocos estudios se han realizado para determinar la relación entre estas alteraciones, las cifras de alteraciones de las mismas y el tipo de complicaciones agudas asociadas y severidad que conllevan. (15,16)

## II. ANTECEDENTES

El embarazo induce cambios fisiológicos, hormonales y físicos. Estos cambios pueden ser responsables de la incidencia de la insuficiencia hepática aguda durante el embarazo. (17)

Múltiples estudios han calculado una incidencia de 1 en 13 000 embarazos que presentan hígado graso del embarazo, 1-6 de 1000 nacimientos con síndrome de HELLP. La preeclampsia se presenta en 5% de los embarazos, usualmente ocurre durante el segundo y tercer trimestre. (18)

Estas alteraciones pueden involucrar complicaciones poco frecuentes, como enfermedad veno-oclusiva, ruptura hepática, hematoma y hemorragias, lo cual aumenta de manera significativa aún más la mortalidad. (18)

Previo a 1980 la mortalidad del hígado graso del embarazo llegaba al 80% y más del 25% a síndrome de HELLP. La mortalidad desde entonces ha disminuido debido al reconocimiento temprano de las alteraciones, inicio temprano de tratamiento efectivo y referencia a centros especializados cuando se requiere. (18)

Los cambios en los estudios de laboratorio se han demostrado desde 1997, múltiples análisis prospectivos, describen un aumento de aproximadamente el 20% en pacientes embarazadas en TGO, TGP, bilirrubinas y GGT, en comparación a pacientes no embarazadas. (19,20,21)

Lunzer et al, documentaron el aumento de la fosfatasa alcalina, triglicéridos, colesterol, ceruloplasmina, transferrina, globulinas alfa-1 y alfa-2, reducción en niveles de albúmina sérica, urea y ácido úrico durante el tercer trimestre del embarazo. (22)

El recuento plaquetario y volumen plaquetario medio no se modifican durante el periodo gestacional. En el embarazo normal la cascada de coagulación se encuentra en estado activo, basado en el aumento de las concentraciones de factores de la coagulación y fibrinógeno. El tiempo de protrombina y tiempo parcial

de tromboplastina, no se ven alterados. Los niveles de anti-trombina III y proteína C reactiva tampoco varían durante el embarazo. (22,23,24)

La preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipertensión, proteinuria y edema en miembros inferiores. Afecta aproximadamente al 5-7% de todas las mujeres durante el embarazo, y una parte de éstas (hasta el 65%) puede desarrollar síndrome de HELLP y Eclampsia. Algunas complicaciones agudas incluyen crisis hipertensivas maternas, daño renal, ruptura hepática, alteraciones neurológicas como crisis convulsivas, accidentes cerebro-vasculares, entre otros. (23,24,25)

Se han descrito múltiples teorías sobre la etiología de la preeclampsia, cada una de ellas cuenta con características patológicas específicas. Sin embargo la isquemia placentaria ofrece una hipótesis unificadora. (24)

Cambios en la circulación uteroplacentaria transforman el aporte vascular de un sistema de baja presión a uno de alta presión. Alteraciones en la implantación del trofoblasto en las arterias espirales produce hipoperfusión e hipoxia local, activación del endotelio con expresión anormal de integrinas, caderinas y otros miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas, las cuales están involucradas en la patofisiología de la preeclampsia. (25)

La hipoperfusión placentaria lleva a la activación del endotelio, con alteración en el tono vasomotor, inicio de la activación de la cascada de coagulación, aumento de agregación plaquetaria, lo cual produce un estado procoagulante. El óxido nítrico, tiene un rol específico en la homeostasis vasomotora y en la regulación de las vías de acción de la óxido nítrico sintetasa, durante el embarazo normal. (25,26,27)

Diversos estudios han demostrado una asociación familiar para la presentación de preeclampsia. Análisis recientes de compatibilidad del antígeno leucocitario humano entre mujeres preeclámpicas y sus parejas demostraron una elevación estadísticamente significativa en la compatibilidad mujer-hombre. Sugiriendo que alteraciones en éste antígeno se asocia a un mayor riesgo de presentar preeclampsia. (28,29,30)

En la preeclampsia el hígado presenta depósitos de fibrina peri-portales, hemorragia y necrosis hepatocelular. Esto puede deberse a vasoespamo hepático focal o segmentario. El hígado graso del embarazo y la preeclampsia tienen patrones histológicos similares y los dos desarrollan esteatosis microvesicular. (30,31)

Dentro de los mecanismos celulares y moleculares de la fibrosis se incluye a los metabólicos, como el acetaldehído, que puede activar directamente a las células estelares hepáticas, que son las principales células productoras de colágeno en el hígado dañado. Estas células también pueden ser activadas de manera paracrina por hepatocitos lesionados, células de Kupffer activadas y leucocitos polimorfonucleares, los cuales liberan una gran cantidad de mediadores fibrogénicos: factores de crecimiento como factor transformador de crecimiento (TGF)-B, factor de crecimiento derivado de plaquetas, citocinas que incluye a la leptina, angiotensina II, IL-8, TNF, óxido nítrico y radicales libres. (31,32)

Estos radicales libres (superóxido, peróxido de hidrógeno e hidroxilo) estimulan la señalización de la vía intracelular profibrogénica en las células estelares hepáticas incluyendo la vía extracelular mediada por cinasas. (33)

La etiología del síndrome de HELLP se debe a una anemia hemolítica microangiopática asociada a daño endotelial vascular, depósito de fibrina en la vasculatura, activación plaquetaria y consumo plaquetario, el cual resulta en áreas pequeñas y difusas de hemorragia y necrosis que pueden abarcar pequeñas zonas hasta todo el lóbulo hepático, que puede llevar a la presencia de grandes hematomas, sangrado capsular y sangrado intraperitoneal. (34,35)

Algunas complicaciones agudas del síndrome de HELLP incluyen la presencia de coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, eclampsia, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio agudo, ascitis severa, hematoma subcapsular hepático, insuficiencia hepática y ruptura hepática. (36,37)

La ruptura hepática es una complicación aguda muy rara, que pone en peligro la vida de la paciente. Usualmente precede a una hemorragia intraparenquimatosa

progresiva y a un hematoma contenido subcapsular en el lóbulo derecho en pacientes con trombocitopenia severa. Su sobrevida depende de un manejo quirúrgico rápido y agresivo, drenaje del hematoma y empaquetamiento. Se debe valorar la ligadura o embolización de la arteria hepática. (36,37,38)

Clínicamente el diagnóstico de síndrome de HELLP y preeclampsia pueden ser confusos, ya que en ambos la paciente puede presentar dolor abdominal en epigastrio, náusea, vómito, cefalea, edema, hipertensión y proteinuria. Éstas alteraciones generalmente se presentan en las semanas 27-36 de gestación, 25% en periodo de puerperio. (39)

El diagnóstico de síndrome de HELLP debe ser realizado de manera rápida, debido a que el riesgo materno-fetal es muy elevado. Su diagnóstico requiere la presencia de los siguientes tres alteraciones por laboratorio: hemólisis, elevación de transaminasas y trombocitopenia. (39)

El síndrome de HELLP puede asociarse a coagulación intravascular diseminada. La TAC de abdomen puede demostrar la presencia de hematomas subcapsulares, hemorragias intraparenquimatosas, necrosis o ruptura hepática. Estas alteraciones se correlacionan con trombocitopenia menor a 20 000mm<sup>3</sup>, pero sin distensión hepática. (40)

El tratamiento incluye hospitalización de la paciente, estabilización hemodinámica, profilaxis para crisis convulsivas y monitoreo fetal. La interrupción del embarazo es la única terapia definitiva, se debe evitar el trabajo de parto por el alto riesgo de presentar complicaciones. Algunas guías recomiendan uso de esteroide (dexametasona o betametasona) que cruzan la barrera placentaria como parte del tratamiento. (40)

Las complicaciones del hígado graso del embarazo se presentan de manera más frecuente en nulíparas, con un aumento en su incidencia en embarazos gemelares. Ocurre de manera casi exclusiva en el 3er trimestre de la semana 28-40, de manera menos frecuente en el segundo trimestre. Se presentación varía desde ser asintomática a la insuficiencia hepática fulminante. Generalmente

presentan náusea, vómito, cefalea, ictericia, dolor en cuadrante superior derecho, hipertensión, edema, ascitis o encefalopatía hepática. (41,42)

Las aminotransferasas en el hígado graso del embarazo pueden encontrarse normales o un poco elevadas, puede haber ictericia menor a 5mg/dl. Otras anomalías típicas son anemia normocítica, normocrómica, elevación leucocitaria, coagulopatía, acidosis metabólica, alteración en la función renal, hipoglucemia. (42)

El diagnóstico definitivo se hace por histología, en el cual encontramos infiltrados microvesiculares de grasa, predominantemente en zona III hepática, colestasis e inflamación portal. (43)

Su tratamiento incluye interrupción del embarazo, hospitalización, vigilancia hemodinámica hasta obtener un conteo plaquetario mayor a 50 000mm<sup>3</sup>, disminución de aminotransferasas y corrección de la encefalopatía hepática. (43)

Monga y Kats et al, reportaron diagnósticos de casos de hígado graso en embarazadas, desde las 22 semanas de gestación. (44)

Ober y Lecompte et al, demuestran que el diagnóstico definitivo se realiza con la toma de biopsia, debido a que esta condición era clínicamente indistinguible a la hepatitis infecciosa fulminante. La toma de biopsia puede presentar múltiples complicaciones si existe coagulopatía. (45)

Vigil de Garcia y Lavergne et al en 2007 reportan los siguientes cambios histológicos por biopsia: estenosis microvesicular en zona I. (46)

Ockner et al describieron el reporte de un caso de una paciente de 35 años de edad, en quien la falla orgánica multisistémica revirtió rápidamente, posterior al trasplante hepático. Por lo cual en pacientes con insuficiencia hepática fulminante el trasplante hepático debe ser considerado. (47)

Pereira et al de manera similar, recomendaron el trasplante hepático en pacientes con encefalopatía hepática, acidosis metabólica severa o coagulopatía severa no

reversible, ruptura hepática complicada por necrosis hepática (48)

En 2011, Schoeman et al reportaron una asociación entre la deficiencia de oxidación de ácidos grasos libres de cadena larga y la presencia de hígado graso del embarazo, sugiriendo que las mujeres afectadas podrían tener una deficiencia hereditaria enzimática en la beta oxidación, que las predispone a padecer dicha enfermedad.(49)

En 2013 y 2014, Wilcken et al y Treem et al respectivamente, reportaron seis familias de niños con deficiencia en la oxidación de ácidos grasos libres de cadena larga, todos nacidos de madres que presentaron hígado graso del embarazo o síndrome de HELLP. (50,51)

Ibdah et al, evaluaron 24 niños con deficiencia en la oxidación de ácidos grasos libres de cadena larga, 15 madres de éstos niños presentaron hígado graso del embarazo o síndrome de HELLP, o ambas. (52)

Yang et al, reportaron que el impacto de éstas deficiencias, producían una acumulación de productos tóxicos en la mitocondria, causando degeneración e infiltración de ácidos grasos en hígado y fibras musculares. Esto afecta el desarrollo de músculo esquelético y cardíaco. El hígado aumenta de tamaño por la presencia de depósito de grasa dentro de los hepatocitos. Por lo que se puede observar ictericia y alteraciones en el metabolismo de la bilirrubina. (53)

En 2007 se publicó un artículo de Yokoshida y cols, con 275 pacientes con hígado graso del embarazo, enumerando algunas alteraciones en la función hepática que podemos encontrar, detalles histológicos y remarcando las condiciones que hacen difícil realizar el diagnóstico de la misma. (54)

En Massachusetts, en 2007, Browning y cols, realizaron un estudio de casos y controles de 1250 participantes, en donde se corrobora que los defectos fetales en la beta oxidación de los ácidos grasos libres de cadena larga se asocia de manera significativa con la presencia de alteraciones hepáticas durante el embarazo en la madre y sus complicaciones. (55)

Otro estudio realizado por Morgan y cols, en 2008, de tipo prospectivo, en 4377 pacientes, se informa que las alteraciones en el funcionamiento hepático se observaron en el 3% de las pacientes, y que de éstas, las complicaciones más serias se presentaban en el hígado graso del embarazo, síndrome de HELLP y preeclampsia. (56)

En 2009 en Estados Unidos, en un estudio publicado por Eileen Hay y cols, por la Mayo Clinic, se demuestra que las alteraciones hepáticas durante el embarazo se pueden dividir en dos categorías principales: las que se asocian a preeclampsia y las que no se asocian a preeclampsia. Encontrando que las complicaciones más severas se encuentran en el primer grupo, sin conocer aún por completo la etiología de las mismas y dando un reporte general del tratamiento a seguir. (57)

En un estudio realizado por T. M. Rahman, J. Wendon et al, Am J Hepatology 2008, en Inglaterra, se enumeran las causas más comunes de insuficiencia hepática aguda asociada al embarazo, las diversas complicaciones que pueden llegar a presentar y un resumen de tratamientos actuales. (58)

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El modelo para abordar la salud materna y de la mujer incluye programas interdisciplinarios, con énfasis en la educación participativa que lleva a las capacitaciones, actualizaciones y entrenamientos para abordar en forma efectiva la salud de la mujer y de la embarazada. En América Latina cada año ocurren más de 20 000 defunciones maternas y más de 20 000 defunciones neonatales. La inmensa mayoría de estas defunciones son prevenibles.

Debido a esta mayor incidencia, es de suma importancia realizar el diagnóstico oportuno de complicaciones que puedan aumentar la mortalidad, con el uso de marcadores bioquímicos de bajo costo, rápidos y sencillos de aplicar en cualquier unidad médica del país para mejorar el pronóstico de estos pacientes y disminuir así las cifras de defunciones prevenibles.

El poder determinar de manera temprana la severidad y posibles complicaciones agudas es de vital importancia para poder establecer un tratamiento oportuno y disminuir las cifras de morbi-mortalidad en estas pacientes.

Con base a los múltiples estudios mencionados, se ha demostrado la eficacia de la identificación oportuna de alteraciones en el funcionamiento hepático en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva del embarazo, sin embargo no se ha realizado un adecuado estudio en nuestro país de tipo comparativo, para determinar con certeza la utilidad de estas alteraciones de acuerdo a su cuantificación y su relación con la presencia de complicaciones agudas sistémicas.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las alteraciones en el funcionamiento hepático durante el embarazo, constituyen una de las causas más relevantes de la morbi-mortalidad materno-fetal. Se desconoce la prevalencia exacta de estas enfermedades en México, debido al subdiagnóstico de las mismas, sin embargo de acuerdo al Programa Sectorial de Salud 2013-2018, la enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia y síndrome de HELLP) ocupa la tercera causa de mortalidad materna.

En países en desarrollo como México, no se ha podido llegar a las metas de disminución en la mortalidad materna como en los países desarrollados. Presentándose aún 38.9 muertes por 100 000 nacidos vivos, de acuerdo a las estadísticas proporcionadas por el Observatorio de Mortalidad Materna en México, durante el 2014. Las entidades federativas con las tasas más altas de mortalidad por muy alta marginación son Oaxaca, Chiapas y Guerrero. Se han utilizado múltiples programas de acción específica para contribuir al cumplimiento de metas que el gobierno de México hizo suyas, junto con 189 países más, al adoptar la Declaración del Milenio en el año 2000.

Debido a que las estrategias de cuidado deben darse desde la consulta prenatal para así canalizar a un segundo o tercer nivel de atención a las pacientes con alto riesgo, el estudio se enfocará en reportar las alteraciones en el funcionamiento hepático en pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo (preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP) como predictores pronósticos en agudo de complicaciones, los cuales son estudios rápidos y sencillos de tomar e interpretar en las unidades hospitalarias del país, para realizar diagnósticos e iniciar de manera temprana los tratamientos adecuados.

Dado lo anterior, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las alteraciones que se presentan de manera más frecuente en las pruebas de funcionamiento hepático durante un embarazo normoevolutivo comparado con un embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo y qué complicaciones agudas sistémicas se asocian a éstas?

## **IV.1 HIPÓTESIS**

La alteración en las pruebas de funcionamiento hepático que se presentan durante un embarazo normoevolutivo comparado con un embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo, nos proporcionará una asociación a complicaciones agudas, en pacientes embarazadas que ingresan al Hospital General de Pachuca.

## **IV.2 OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Comparar las alteraciones que se presentan en las pruebas de funcionamiento hepático en un embarazo normoevolutivo contra un embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo en mujeres embarazadas ingresadas al Hospital General de Pachuca.

### **ESPECIFICOS**

1. Evaluar las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes con preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP.
2. Identificar las complicaciones agudas sistémicas que se presentan en pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo y síndrome de HELLP.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### V.1 LUGAR DONDE SE REALIZÓ LA INVESTIGACIÓN

Se realizó en el Hospital General de Pachuca, el cual corresponde a una institución de segundo nivel de atención médica y el cual es el centro de referencia de la Secretaría de Salud del estado de Hidalgo, que además ofrece intervenciones ambulatorias y hospitalarias por especialidades básicas y subespecialidades, según el perfil epidemiológico de la región.

### V.2 DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, comparativo.

### V.3 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

#### V.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Embarazo normoevolutivo (Grupo A)
- Diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo (Grupo B)
- Que el paciente o familiar responsable que aceptó participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado
- Contar con hoja de recolección de datos completa

#### V.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas con antecedente de hipertensión crónica
- Pacientes embarazadas con antecedente de diabetes mellitus
- Pacientes embarazadas con antecedente de insuficiencia hepática crónica

#### V.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con hoja de recolección de datos incompleta

## V.4 MARCO MUESTRAL

### V.4.1 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA DE MUESTREO

Se realizó por conveniencia propia del estudio, todas las pacientes ingresadas con diagnóstico de embarazo normoevolutivo que ingresaron al área de Urgencias Ginecológicas y pacientes ingresadas con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo, a las Unidades de Terapia Intensiva del Hospital General de Pachuca, que cumplieron con los criterios de inclusión, a partir de 01 de marzo de 2016 al 01 de marzo 2017, contando con 200 pacientes en total. No se agregaron pacientes después del plazo mencionado.

## VI. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Variable	Fuente
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta de 18 a 70 años	Hoja de recolección de datos
Preeclampsia severa	Complicación que se presenta durante el embarazo y se asocia a hipertensión inducida durante el embarazo.	Presencia de presión sistólica > o igual a 140mmHg o presión diastólica > o igual a 90mmHg en más de dos ocasiones durante el embarazo, puede acompañarse de proteinuria >0.3mg/dl.	Cualitativa Nominal	Hoja de recolección de datos
Síndrome de HELLP	Complicación que se presenta durante el embarazo y que incluye hemólisis, aumento de transaminasas y trombocitopenia.	Síndrome caracterizado por trombocitopenia, anemia hemolítica y alteración en funcionamiento hepático durante	Cualitativa Nominal	Hoja de recolección de datos

		el embarazo.		
Aspartato amino-transferasa	Enzima que se encuentra en varios tejidos del organismo como hígado, corazón y tejido muscular.	Enzima encontrada principalmente en hígado y corazón. Daño a estos órganos o hemolisis generan esta enzima.	Cuantitativa Normal: 0-35 U/L Más de 35 U/L elevada	Reporte de laboratorio
Alanino amino-transferasa	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo como hígado, corazón y tejido muscular.	Enzima encontrada principalmente en hígado y corazón. Daño a estos órganos o hemolisis generan esta enzima.	Cuantitativa Normal: 0-45 U/L Más de 45 U/L elevada	Reporte de laboratorio
Bilirrubinas totales	Pigmento biliar de color amarillo-anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos degradados en el bazo y que posteriormente es conjugada en el	Tetrapirrol, producto del catabolismo hem. Se divide en indirecta (no conjugada) y directa (conjugada). 70% de su producción depende de la degradación de la	Cuantitativa Normal: 0-1.5mg/dl Más de 1.5mg/dl elevada.	Reporte de laboratorio

	hígado.	hemoglobina.		
Creatinina	Marcador de la función renal al estimar la tasa de filtración glomerular.	Producida de manera constante en músculos. Es filtrada en los glomérulos renales.	Cuantitativa 0.6-1mg/dl normal >1mg/dl elevada	Reporte de laboratorio
Fosfatasa alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides.	Enzima liberadora de posfatos bajo condiciones alcalinas, producida en el hígado.	Cuantitativa Normal: 30-120 UI/L. >120UI/L elevada.	Reporte de laboratorio
Deshidrogenasa láctica	Enzima que se encuentra en casi todos los tejidos del cuerpo, involucrada en la producción de energía en las células.	Enzima que cataliza la conversión de lactato a piruvato. Se encuentra en corazón, riñones, hígado y músculo.	Cuantitativa Normal: 105-333UI/L >333UI/L elevada.	Reporte de laboratorio
Tiempo de protrombina (TP)	Mide los niveles de procoagulantes involucrados en la fase de iniciación de la coagulación.	Estudio realizado para valorar la integridad del proceso de formación de coágulo (vía	Cuantitativa continua: Valor normal de referencia 11.5 a 15.5	Reporte de laboratorio

		extrínseca)	seg.	
Índice internacional normalizado del TP (INR)	Cociente internacional normalizado. Es un buen indicador de la efectividad y del riesgo de sangrado durante el tratamiento con warfarina del TP.	Sistema establecido por la OMS y Comité Internacional de Trombosis y Hemostasia para reportar los resultados de la coagulación.	Cuantitativa continua: Valor normal de referencia de 1 a 1.2 seg.	Reporte de laboratorio
USG hígado y vías biliares	Estudio ultrasonográfico para apreciar la morfología de hígado y vías biliares.	Procedimiento diagnóstico, no invasivo, sin uso de radiación que utiliza ondas de alta frecuencia de diferente intensidad a través de un transductor.	Cualitativa nominal	Hoja de recolección de datos

## VII. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se capturaron pacientes que ingresaron al área de Urgencias Ginecológicas con diagnóstico de embarazo normoevolutivo y pacientes que ingresaron a las Unidades de Terapia Intensiva del Hospital General de Pachuca, con diagnóstico de embarazo más enfermedad hipertensiva del embarazo, que cumplieron con los criterios de inclusión del protocolo de estudio.

A las pacientes hospitalizadas y familiares se les dio una explicación detallada del estudio a realizar, a los que aprobaron su participación en el estudio se procedió a firmar el consentimiento informado por parte de paciente, familiar y médico.

Posteriormente se les tomaron muestras de sangre a dichos pacientes, las cuales fueron obtenidas por venopunción en la parte interna de antebrazo por parte del personal médico, de aproximadamente 5ml para la determinación de pruebas de función hepática (bilirrubinas totales, TGO, TGP, albúmina, DHL, FA), TP, TPT, INR, biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, BUN, urea, creatinina), ultrasonido de hígado y vías biliares, examen general de orina, ácido úrico, colesterol y triglicéridos.

Se les solicitó a los pacientes y familiares que a través del interrogatorio directo nos ayudaron a completar la hoja de recolección de datos realizado para esta investigación. Éstas llevaron para su control el nombre del paciente, número de expediente, edad, fecha de ingreso, diagnóstico de síndrome de HELLP, diagnóstico de preeclampsia, diagnóstico de eclampsia, laboratorios de ingreso (pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, tiempos de coagulación, perfil de lípidos, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular, PCR, ácido úrico), reporte de USG de hígado y vías biliares, las pacientes que ingresaron a la unidad de terapia intensiva con alguna complicación aguda, se describió la misma.

Con base en los resultados de laboratorio y hoja de recolección de datos, se analizaron las alteraciones del funcionamiento hepático (bilirrubinas totales, TGO, TGP, DHL, FA) en pacientes con embarazo normoevolutivo comparado con

embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo, a partir de las cuales observamos si existía una correlación entre la elevación de las mismas y la presencia de complicaciones agudas en las pacientes.

Se relacionaron por separado los niveles de alteración del funcionamiento hepático, de acuerdo a si presentaron síndrome de HELLP, preeclampsia, eclampsia, o todos los anteriores.

Se relacionaron además la presencia de alteraciones del funcionamiento hepático y las alteraciones descritas en el ultrasonido de hígado y vías biliares.

### ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se calcularon medidas de tendencia central: moda, media y mediana, en los estudios de laboratorio incluidos en la hoja de recolección de datos, edad y presencia de complicaciones agudas al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

Se realizó un análisis comparativo por medio de pruebas de significancia estadística anova para analizar diferencias en medias y medianas, así como el coeficiente de correlación de chi cuadrada de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático de las pacientes con embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo, así como su asociación a complicaciones agudas, por medio de prueba de correlación de Spearman, considerando como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **VIII. ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se considera como de riesgo mínimo.

Para los aspectos en materia ética sobre la investigación en seres humanos nos basamos en los artículos del REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD, título segundo, artículo 13, 14, 16 y 17.

## **IX. RECURSOS HUMANOS**

### **A) RECURSOS HUMANOS**

- Investigador principal: Cindy D. Alvarez Esparza
- Residentes de Medicina del Enfermo en Estado Crítico de 1ero 2do y 3er año.
- Apoyo logístico por parte del asesor clínico Dr. José Luis Julio Pérez Mejía.

### **B) RECURSOS FÍSICOS**

- Se usó PC MacBook propiedad del investigador principal, para captura y recolección de datos.
- Hojas blancas (100) usadas para impresiones de formatos de recolección de información y consentimientos informados fueron proporcionados por el investigador principal, así mismo se usará impresora marca HP propiedad del investigador principal.

### **C) RECURSOS FINANCIEROS**

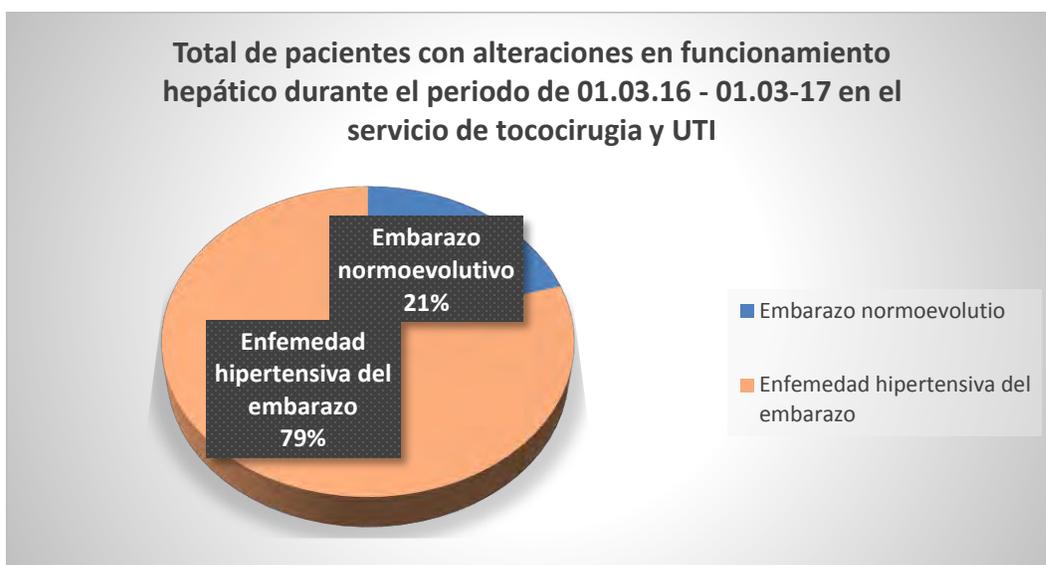
- Apoyo por parte de laboratorio del Hospital General de Pachuca, donde se realizan las pruebas de función hepática, TP, TPT, INR, biometría hemática, EGO, ácido úrico, VSG, PCR, perfil de lípidos, ultrasonido de hígado y vías biliares, química sanguínea a las 200 pacientes que aceptaron participar en el estudio, a su ingreso al servicio de Urgencias ginecológicas con embarazo normoevolutivo y a la unidad de Terapia Intensiva con diagnóstico de preeclampsia y síndrome de HELLP.

## X. HALLAZGOS

Se analizaron dos grupos de pacientes, 100 pacientes dentro del grupo de embarazo normoevolutivo y 100 pacientes de embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo.

Gráfica no 1

Pacientes con alteraciones en funcionamiento hepático según grupos de embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo



Fuente: expediente clínico

Cuadro no 1

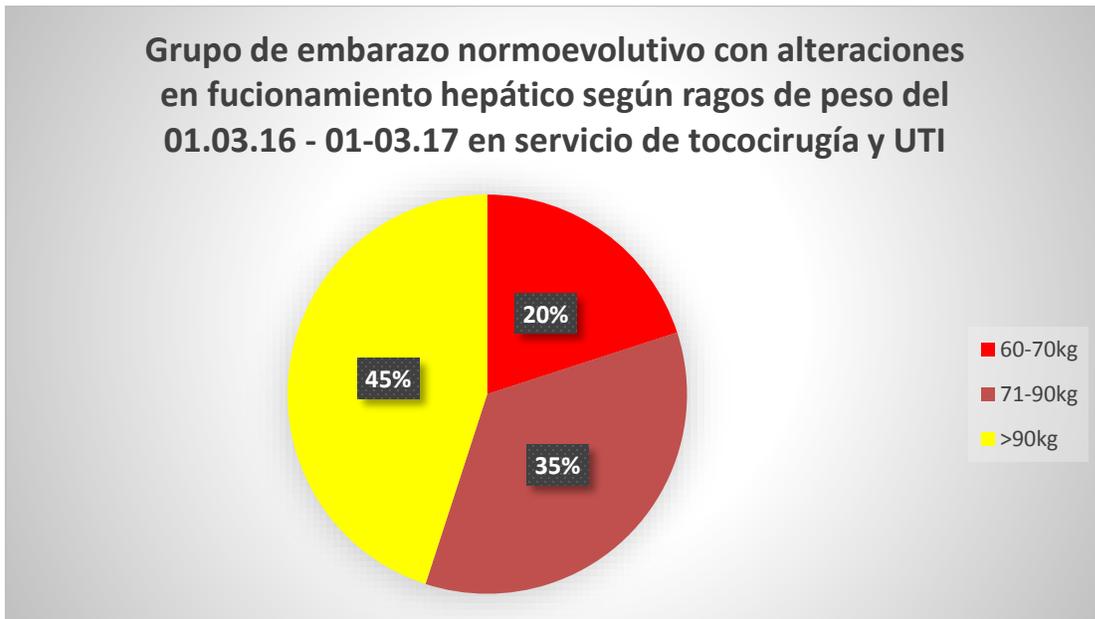
Pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático según grupos de edad

Grupos de edad	Total	%
15-20	61	45.5
25-35	45	36.2
35-40	12	12.3
41-45	2	2.06
46	1	1.04
Total de pacientes	97	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfica no 2

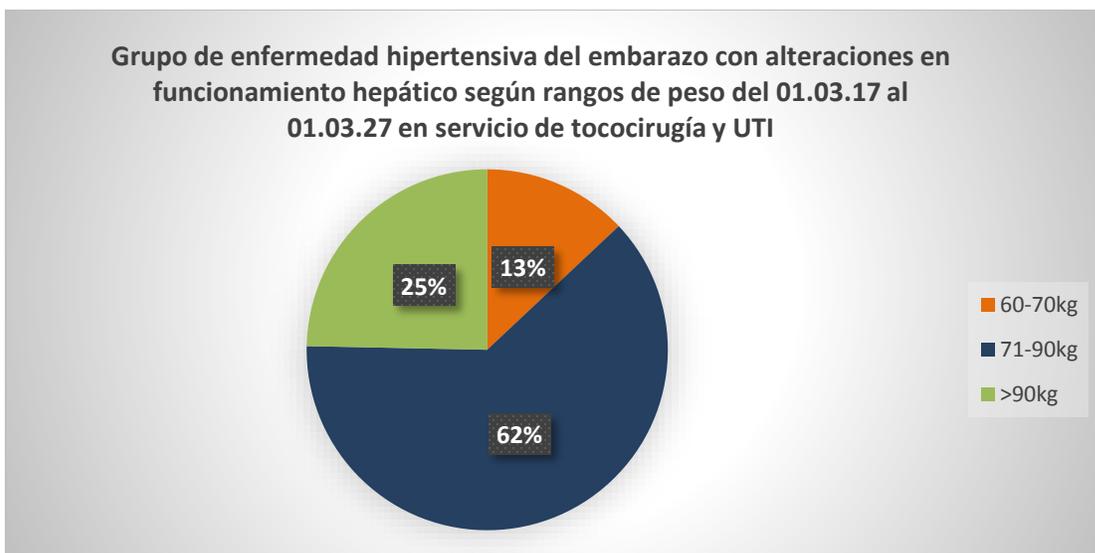
Pacientes del grupo de embarazo normoevolutivo con alteraciones en el funcionamiento hepático según rangos de peso



Fuente: expediente clínico

Gráfica 3

Pacientes del grupo de embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo con alteraciones en el funcionamiento hepático según rangos de peso



Fuente: expediente clínico

### Cuadro 2

Pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático en grupo de embarazo normoevolutivo según días de hospitalización

Días	Número	%
1-3	11	55.00
4-6	8	40.33
7-9	1	5.0
10-16	0	0.0
Total de pacientes	20	100.0

Fuente: expediente clínico

### Cuadro no 3

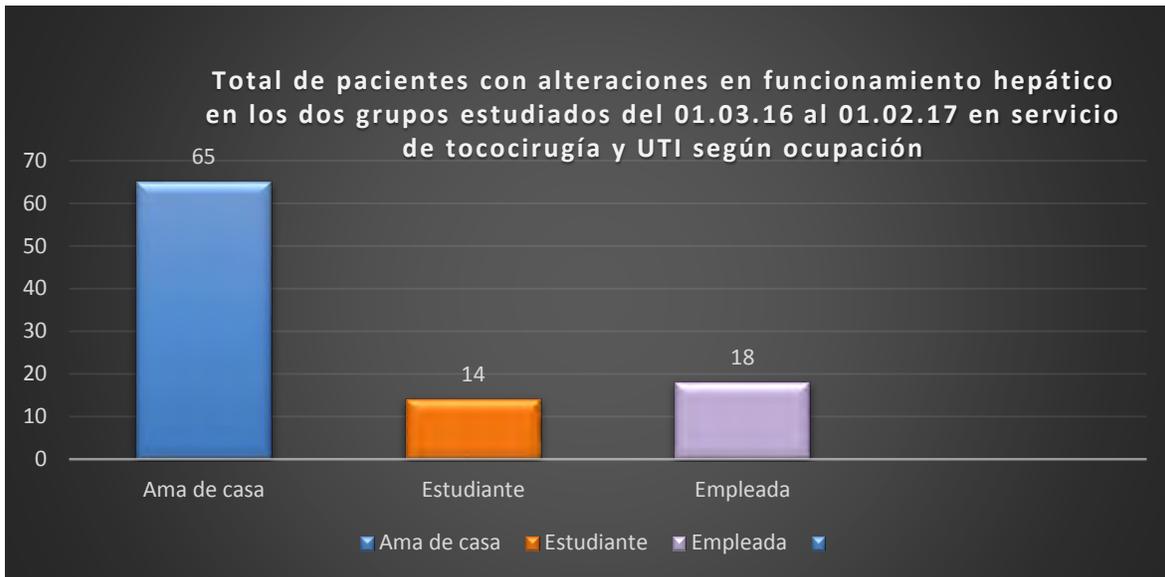
Pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático en grupo de embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo según días de hospitalización

Días	Número	%
1-3	1	1.32
4-6	3	3.89
7-9	49	63.63
10-16	15	19.48
>16	9	11.68
Total de pacientes	77	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfica no 4

Pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático según ocupación en los dos grupos



Fuente: expediente clínico

Cuadro no 4

Pacientes con cambios hepáticos según reporte de ultrasonido de hígado y vías biliares

Evaluación	Número	%
Sin alteraciones	51	25.5
Datos de proceso inflamatorio crónico	47	23.5
Esteatosis hepática	102	51.00
<b>Total de pacientes</b>	<b>200</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expediente clínico

Cuadro no 5

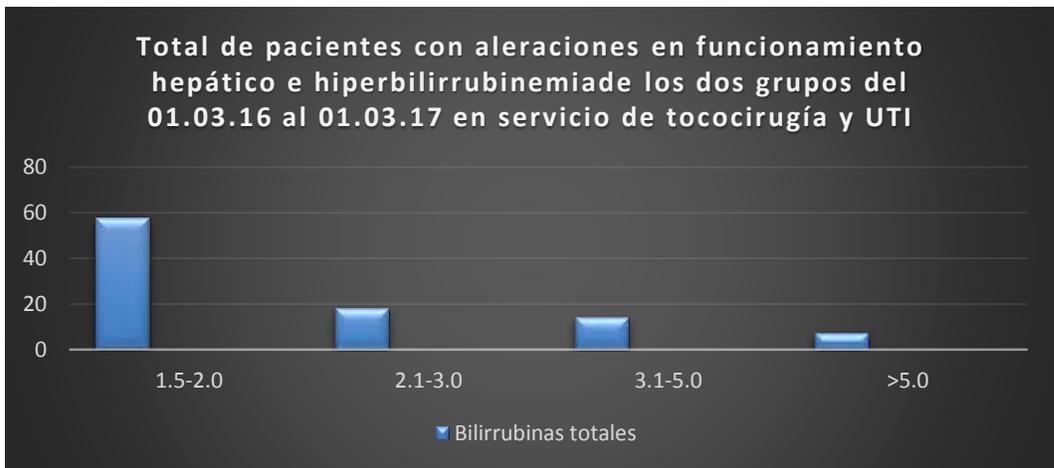
Pacientes con alteraciones en funcionamiento hepático y elevación de transaminasas de acuerdo a edad

Edad	Transaminasas	Porcentaje
15-20	34	35.05
25-35	46	47.42
35-40	4	4.12
41-45	6	6.18
46	7	7.23
Total de pacientes	97	100

Fuente: expediente clínico

Gráfico no 5

Pacientes con alteraciones en funcionamiento hepático y elevación de bilirrubinas totales



Fuente: expediente clínico

Cuadro no 6

Pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo de acuerdo a parámetros de laboratorio

Parámetros	0.66	Intervalo de confianza al 95%
Proteinuria (mg/dl)	0.66	0.50;1.2
Hemoglobina (g/dl)	8.68	6.14;9.5
Creatinina sérica (mg/dl)	1.02	0.24;4.08
Tiempo de protrombina (segundos)	12.58	11.2;15.3
Plaquetas (mcL)	158	95.25;400.41
Total de pacientes	77	100.0

Fuente: expediente clínico

Cuadro no 7

Pacientes con diagnóstico de embarazo normoevolutivo de acuerdo a parámetros de laboratorio

Parámetros	Promedio	Intervalo de confianza al 95%
Proteinuria (mg/dl)	0.12	0.10;0.80
Hemoglobina (g/dl)	9.50	9.2;10.8
Creatinina sérica (mg/dl)	0.35	0.18;1.15
Tiempo de protrombina (segundos)	11	11.5;12.9
Plaquetas (mcL)	167	158.2;359.4
Total de pacientes	20	100.0

Fuente: expediente clínico

Cuadro no 8

Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo dentro de los dos grupos de pacientes con alteraciones en el funcionamiento hepático y sus complicaciones

Valores	Número	%
Insuficiencia renal aguda	58	36.36
Coagulación intravascular diseminada	4	5.19
EVC hemorrágico	1	1.29
Crisis convulsivas	8	10.38
Acidosis metabólica	10	12.98
Total de pacientes	81	100

Fuente: expediente clínico

Cuadro no 9

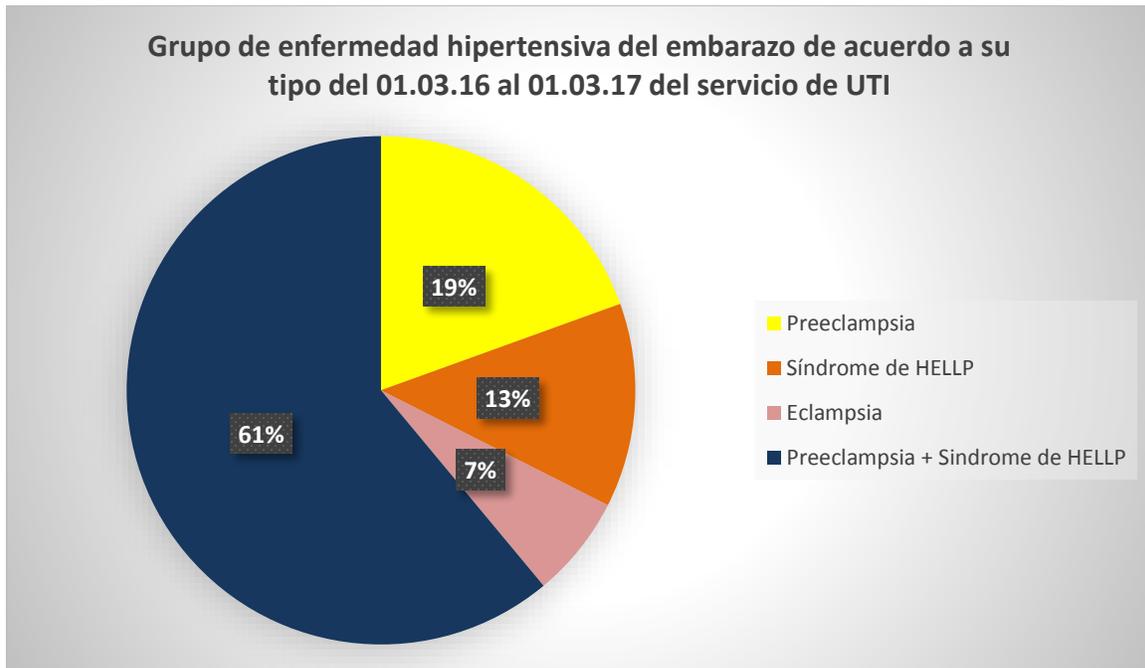
Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo según causa de defunción

Causas	Número	%
Falla orgánica múltiple	4	44.45
Coagulación intravascular diseminada	2	22.22
Insuficiencia hepática aguda	2	22.22
EVC hemorrágico	1	11.11
Total de pacientes	9	100.0

Fuente: expediente clínico

Gráfico no 6

Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo de acuerdo a su clasificación



Fuente: expediente clínico

## Anova

Análisis de varianza de parámetros de laboratorio en pacientes dentro de los grupos de embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo, del 01.03.16 al 01.03.17 del servicio de UTI y urgencias ginecológicas.

Grupos	Parámetros	Suma de pacientes con alteraciones en dichos parámetros	Promedio	Varianza
Embarazo normoevolutivo	Proteinuria	8	30.8	0.043
	Hemoglobina	2	24.2	0.029
	Creatinina sérica	6	28.1	0.022
	TP	1	30.4	0.013
	Plaquetas	3	26.7	0.026
Embarazo con enfermedad hipertensiva de embarazo	Proteinuria	32	33.8	0.045
	Hemoglobina	10	9.1	0.066
	Creatinina sérica	15	33.5	0.0455
	TP	5	2.1	0.0134
	Plaquetas	15	25.4	0.0365

Fuente: expediente clínico

## Chi cuadrada

Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes dentro de los grupos de embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo, del 01.03.16 al 01.03.17 del servicio de UTI y urgencias ginecológicas.

	Tiempos de coagulación	Transaminasas	Bilirrubinas	Plaquetas	Total
Embarazo normoevolutivo	2	10	2	6	20
Embarazo con enfermedad hipertensiva del embarazo	6	45	6	20	77
Totales	8	55	8	26	97

P >0.05

Fuente: expediente clínico

## Spearman

Correlación de complicaciones agudas en pacientes dentro de los grupos de embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo, del 01.03.16 al 01.03.17 del servicio de UTI y urgencias ginecológicas.

VARIABLES	Liking score	IRA	CID	EVC hemorrágico	Crisis convulsivas	Acidosis metabólica
Liking score	0	0.006	0.767	0.733	0.867	<0.0001
IRA	0.006	0	0.228	0.026	0.423	0.263
CID	0.767	0.228	0	0.117	0.345	0.423
EVC hemorrágicas	0.733	0.445	0.026	0	0.228	0.117
Crisis convulsivas	0.867	0.263	0.679	0.745	0	0.547
Acidosis metabólica	<0.0001	0.679	0.547	0.678	0.117	0

Fuente: expediente clínico

## XI. DISCUSIÓN

La cantidad mínima de proteinuria para realizar diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo aunado con elevación de la presión arterial fue de 50mg/dl. Se ha demostrado que la cantidad de proteinuria tiene un impacto directo sobre la presencia de complicaciones de los pacientes a corto plazo de acuerdo a múltiples estudios multicéntricos como los de Kaplan et al. (3)

Los factores ambientales, nivel socioeconómico bajo, edad, multiparidad y antecedentes de enfermedad hipertensiva, son las principales etiologías que se han discutido para el desarrollo de preeclampsia, síndrome de HELLP y eclampsia, así lo demuestran los hallazgos detectados en la investigación realizada en el Hospital General de Pachuca, Hgo, en comparación a los estudios realizados en estudios de Wicken et al e Ibdah et al. (50)

Dentro de las pacientes estudiadas con enfermedad hipertensiva del embarazo, el 61% fueron preeclampsia severa + síndrome de HELLP, esto reafirma lo que al presentarse la preeclampsia severa es más común que se asocie el síndrome de HELLP, lo que produce además de las alteraciones renal, las alteraciones en el funcionamiento hepático y un aumento en la presencia de complicaciones, lo cual se demuestra en los hallazgos detectados en la investigación realizada en el Hospital General de Pachuca, Hgo, en comparación con los estudios realizados por Schoeman et al y Yang et al. (53)

Al momento de realizar las comparaciones en los grupos de pacientes con embarazo normoevolutivo y con enfermedad hipertensiva del embarazo, se detectó que en el 20% del grupo de las pacientes con embarazo normoevolutivo presentaron alteraciones en el funcionamiento hepático y en el grupo con enfermedad hipertensiva del embarazo 77%, en los cuales como predictor de complicaciones tuvo una  $P < 0.05$  resultado “significativo” estadísticamente, sin embargo es importante para continuar investigaciones con parámetros más específicos sobre las alteraciones en el funcionamiento hepático.

Las principales complicaciones observadas en los pacientes fueron: la insuficiencia renal aguda con el 36.36 %, acidosis metabólica 12.98%, crisis convulsivas 10.38%, coagulación intravascular diseminada 5.19% y EVC hemorrágico en 1.29%.

También nos enfocamos en señalar que los signos, síntomas y severidad de la insuficiencia hepática son variables entre los individuos con síndrome de HELLP, hígado graso del embarazo o preeclampsia severa, así como diferencias importantes en estudios histopatológicos, claves para realizar el diagnóstico, como los que se reportan en el estudio de Yokoshida et al. (54)

En la investigación se detectó una mortalidad del 4.5 %, siendo las principales causas: la falla orgánica múltiple con el 44.45 %, coagulación intravascular diseminada con el 22.22 %, insuficiencia hepática aguda con el 22.22% y EVC hemorrágico en 11.11%, las cuales difieren a los reportados por Schoeman et al. (49)

Las anormalidades en laboratorio típicas en todas las formas de insuficiencia hepática incluyen elevación de la aminoaspartato transferasa (AST), con una sensibilidad del 50% y especificidad del 82% y aminoalanino transferasa (ALT) con un 35% de sensibilidad y 86% de especificidad. El patrón más común de elevación enzimática es AST>ALT. En la investigación en efecto se tuvo como promedios 240.78 AST, y ALT 113.33.

En la investigación realizada en el Hospital General de Pachuca, las complicaciones se presentaron en el (25.5 %) con un total de 8 tipos de complicaciones y la mortalidad fue del 17.64 %, diferente a la reportada por Ober y Lecompte et al. (45)

Por los hallazgos detectados, además de la clínica el apoyarnos en los estudios solicitados, nos brinda una detección más confiable de las pacientes que pueden presentar complicaciones y de ellas las que tienen mayor riesgo de mortalidad. Es importante señalar que debe tomarse en cuenta además la mortalidad, ya que en la investigación resultó ser del 17.74 % que puede tomarse como la probabilidad

de morir en hospitalización y que incluso sirve como factor “pronóstico”, corroborado con los estudios de Monga y Kats et al. (44)

## XII. CONCLUSIONES

Se compararon las alteraciones en el funcionamiento hepático por parámetros de laboratorio y ultrasonográficos de pacientes con embarazo normoevolutivo contra pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo, que incluyeron preeclampsia severa, síndrome de HELLP y eclampsia, estos fueron analizados como predictores pronóstico en pacientes ingresadas al Hospital General de Pachuca., concluyéndose que los hallazgos demuestran que no hay “significancia” estadística en dichos parámetros de laboratorio y por ultrasonido para predecir complicaciones o mortalidad en pacientes durante el embarazo.

Sin embargo es posible atribuirle un peso significativo a las pacientes dentro del grupo de enfermedad hipertensiva del embarazo que incluyó preeclampsia severa + síndrome de HELLP, ya que en ellas fue donde se presentaron las complicaciones más graves y fue el grupo con mayor índice de mortalidad.

A pesar de los avances tecnológicos y en las ciencias médicas, las alteraciones en la función hepática la cual conlleva a las principales causas de muerte como falla orgánica múltiple por trombocitopenia severa, insuficiencia renal aguda o EVC isquémico, sigue representando un reto, debido a que básicamente la mayoría de las pacientes embarazadas presentarán estas alteraciones pero es difícil pronosticar cuales presentarán las complicaciones más graves y sobretodo cuales fallecerán.

Se ha utilizado en la actualidad el Triage obstétrico el cual es un protocolo de atención de primer contacto en emergencias obstétricas, el cual tiene como propósito clasificar la situación de gravedad de las pacientes y precisar la acción necesaria para preservar la vida del binomio o bien la viabilidad de un órgano dentro del lapso terapéutico establecido. Este sistema se ha adaptado para emplearse en el periodo perinatal y en cada contacto de la paciente con el personal de salud. Cuando una pacientes identificada con alguna complicación o emergencia debe ser enlazada y activarse el código mater.

Este triage obstétrico conlleva realizar un puntaje en base a la observación del estado neurológico de la paciente, del interrogatorio sobre alteraciones durante y el embarazo y por sus signos vitales, de acuerdo a su tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Finalmente la estancia hospitalaria en el servicio de cuidados críticos de las pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo fue la siguiente: promedio de días estancia hospitalaria es de 9 días, mediana 8 días, moda 8 días, desviación estándar 3.20 días; el intervalo de confianza para un 95 % es 3--15, mientras que en las mujeres con embarazo normoevolutivo: promedio de días estancia hospitalaria es de 4 días, mediana 2 días, moda 3 días, desviación estándar 5.73 días; el intervalo de confianza para un 95 % es 3--20.

Queda presente la necesidad de realizar más estudios, los cuales deberán ser más específicos y con una muestra mayor para corroborar si lo que se comprobó en este estudio aunado a los nuevos estudios pueden ayudar a mejorar la estrategia del triage obstétrico, para que sea posible detectar a estas pacientes de mayor riesgo y así disminuir la mortalidad materno-fetal en nuestro país y tener mejores índices de calidad de atención médica a nivel internacional.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hin H, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2008; 20(1): 25-30.
2. Varner M, Rinderknecht N. Acute fatty metamorphosis of pregnancy. A maternal mortality and literature review. *J Reprod Med.*2011; 24:177-180.
3. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med.* 1985; 313:367-70.
4. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 2010; 335: 369-76.
5. Riely C. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis.* 2007; 7:47-54.
6. McNulty J. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstetric Intensive Care Manual*, 2nd edn. New York: The McGraw-Hill Companies Inc. 2009:207-15.
7. Jwayyed S, Blanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 2011; 17:673-7.
8. Monga M, Katz A. Acute fatty liver in the second trimester. *Obstet Gynecol*, 2012; 93:811-3.
9. Simpson KR, Luppi CJ, O'Brien-Abel N. Acute fatty liver of pregnancy. Alcoholic hepatitis *N Eng J Med.* 2012;360:2758-69.
10. Kennedy S, Hall P, Seymour A, Hague WE. Transient diabetes insipidus and acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 2008; 101:387-91.
11. Tucker ED, Calhoun BC, Thorneycroft IH, Edwards MS. Diabetes insipidus and acute fatty liver: A case report. *J Reprod Med.* 2013; 38:835-8.
12. Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: Effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2009; 9: 397-404.

13. Werner CJ, Zoller DP, Blaskin WN, Eichmann RE. Acute fatty liver of pregnancy associated with maternal and fetal metabolic acidosis. *J Fam Pract.* 2008; 26:198-9.
14. Usta IM, Barton JR, Amon EA, González A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 171:1342-7.
15. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med.* 2011; 106:703-6.
16. Rahman TM, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *QJM.* 2009; 95:343-57.
17. Schorr-Lesnicks B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2011; 86:659-70.
18. Campillo B, Bernuau J, Witz MO, et al. Ultrasonography in acute fatty liver of pregnancy. *Ann Intern Med.* 2006; 105:383-4.
19. Ober WB, Lecompte PM. Acute fatty metamorphosis of the liver associated with pregnancy; a distinctive lesion. *Am J Med.* 2005; 19:743-58.
20. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 174:211-6.
21. Lunzer A new scoring system for prognostic stratification of patients with fatty hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-2756.
22. Barve A, Khan R, Marsano L, Raindra K, McClain C. Treatment of alcoholic liver disease. *Ann of Hepatology.* 2008;7:5-15.
23. Catherine Rongey, Neil Kaplowitz. Current concepts and controversies in the treatment of fatty hepatitis. *World J Gastroenterol.* 2007. 21; 12(43): 6909-6921.

24. Assimakopoulos SF et al. Pentoxifiline: a first line treatment option for severe fatty hepatitis and hepatorenal syndrome. *World J Gastroenterol* 2009. 7;15(13): 1613-1619.
25. Zhang FK et al. Treatment of patients with fatty liver disease, *Hepatobiliary Pancreas Dis Int.* 2009; 4(1):12-17
26. Tome S, Lucey MR. Review article: current management of fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009. 1;19(7):707-714.
27. Day CP. Treatment of alcoholic liver disease. *Liver Transp.* 2007; 13 (11-22):S69-S75.
28. Tilg H, Day CP. Management strategies in fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(1):24-34.
29. Batey RG. Fatty-related liver disease: treatment controversies. *Gastroenterol Suppl.* 2014;2:327-333.
30. Arthur J McCullough MD, JF Barry O'Connor MD. Practice guidelines; Fatty Liver Disease: Proposed Recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2008, 93 (11); 2002-2036
31. Michael J Duryee et al. Immunological response in fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2007.7;13(37):4938-4946
32. Jose Altamirano MD. The Amount of alcohol consumption negatively impacts short-term mortality in Mexican patients with alcoholic hepatitis. *Am J of Gastroenterol.* 2011; 106:1472-1480.
33. Julio Polson William MD. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2007, 41:1179-1195.
34. Arthur J. McCullough MD. Alcoholic Liver Disease: proposed recommendations for the American college of gastroenterology. *Am J of Gastroenterol* 2008; 11: 2022-2032.

35. Bin Gao MD, Ramon Bataller MD. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2011; 141:1572-1585.
36. Jose Altamirano MD, Ramón Bataller MD. Fatty liver disease: pathogenesis and new targets of therapy. *Gastroenterology and hepatology*. 2011;491-501.
37. S. M. Cohen et J. Ahn. Review article: the diagnosis and management of fatty hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:3-13.
38. Chatherine Rongey MD. Current concepts and controversies in the treatment of alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 43:6909-6921.
39. L. Zapata-Irison, Jurado-Nuñez, Altamirano-Gómez. ¿Preeclampsia o Eclampsia?: comparación de 2 modelos pronóstico en pacientes con hepatitis aguda fulminante. *Rev Gastroenterol Mex*. 2008; 73:57-62. –Vol. 73 Num. 02.
40. Winston Dunn MD, Laith H. Jamil, Larry S. Brown. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2007; 41:353-358. – Vol. 40-02.
41. Ian N. Hines, Michael D. Wheeler. Recent advances in fatty liver disease III. Role of the innate immune response in fatty hepatitis. *Am J of Physiol*. 2009; 287: 310.314 – Vol. 200 Num 04.
42. A. Louvet, S. Naveau, M. Abdelnour. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe hepatic insufficiency treated with steroids. *Hepatology*. 2007; 40: 1348-1354 - Vol 45 Num 06.
43. E. Monga, L. Katz. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute fatty hepatitis. *Journal of hepatology*. 2009; 30: 1390-1397.
44. T. Ober, A. Lecompte. Five-year survival predictive factors in patients with excessive fatty intake and cirrhosis. Effect of fatty hepatitis, smoking and abstinence. *Liver International. Journal of Hepatology*. 2010; 20:45-53 – Vol 23 Num. 1.
45. P. Vigil de García, S. Lavergne. Corticosteroids improve short-term survival in

patients with severe fatty hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroid in sever AH. *Journal of Hepatology*. 2007; 30:480-487.

- 46.A. Ockner. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis. *Gastroenterology and hepatology*. 2013; 33:1-10.
- 47.F. Pereira. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with fatty hepatitis: relation to severity of liver disturbance. *Am J of Gastroenterology*. 2000; 24:48-54.
- 48.L. Schoeman. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature in preeclampsia. *Journal of hepatology*. 2011; 20:248-253.
- 49.M. Wilckel. Fatty hepatitis during pregnancy. *The NEJM*. 2013; 105:2758-2769.
- 50.S. Tream. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with fatty hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2014; 2:2.
- 51.L. Ibdah. Is fatty hepatitis an indication for transplantation? Current management and outcomes. *Liver transplantation*. 2008; 20:S21-S24.
- 52.R. Yang. Etiology of Preeclampsia. *AM J of Gastroenterol*. 2009; 18-35.
- 53.T. Yokoshida. New targets of treatment in acute liver failure. *AM J of Gastroenterol*. 2007; 39-59.
- 54.S. Bowning. HELLP syndrome, new approaches. *AM J of Gastroentrol*. 2007; 327-455.

**XIV. ANEXOS**

**A) ANEXO 1**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**PACIENTES HOSPITALIZADAS**

EXP: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Fecha de egreso: \_\_\_\_\_

Preeclampsia \_\_\_\_\_ Síndrome de HELLP

\_\_\_\_\_ Eclampsia \_\_\_\_\_

Embarazo normoevolutivo \_\_\_\_\_

PARAMETRO	VALOR	PARAMETRO	VALOR
AL INGRESO		Ácido úrico	
Velocidad sedimentación globular		Bilirrubinas totales	
PCR		Bilirrubina directa	
Colesterol total		Bilirrubina indirecta	
Triglicéridos		AST	
Urea		ALT	
Creatinina sérica		TP	
Glucosa sérica		TPT	
Hemoglobina		INR	
Plaquetas		DHL	
Albúmina		FA	
Leucocitos		Proteínas en EGO	
Sangre en EGO		Cilindros en EGO	

Reporte de ultrasonido de hígado y vías biliares	
--	--

Complicaciones agudas al ingreso	SI ¿Cuál?:	NO
----------------------------------	------------	----

A) ANEXO 2

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Se está llevando a cabo un estudio sobre ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y SU ASOCIACIÓN A COMPLICACIONES AGUDAS, ESTUDIO COMPARATIVO, EMBARAZO NORMOEVOLUTIVO VS ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

Objetivo: tomar estudios de laboratorio que se incluyen dentro de la hoja de recolección de datos, ultrasonido de hígado y vías biliares al ingreso al área de Urgencias Ginecológicas, de pacientes con diagnóstico de embarazo normoevolutivo y al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva, de pacientes con diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo, para describir los resultados de los mismos y compararlos.

Propósito: identificar el grado de asociación en las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, en pacientes con embarazo normoevolutivo y enfermedad hipertensiva del embarazo, para detectar rango de alteración de la misma y su asociación a complicaciones agudas al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva y al área de Urgencias Ginecológicas. Debido a que nuestra población se encuentra en mayor riesgo de presentar complicaciones materno-fetales debido a la marginación en que se encuentran, al contar con estudios que se pueden tomar de manera rutinaria en cualquier unidad hospitalaria para ser usadas como marcadores tempranos de complicaciones, mejorando la sobrevida de las pacientes que presentan éstas alteraciones al iniciarse rápidamente tratamiento.

Procedimientos del estudio: El investigador y el personal médico del Hospital tomará las muestras para los laboratorios, descritas en la hoja de recolección de datos, que incluyen muestras de sangre, por lo menos en dos ocasiones aproximadamente 5ml en cada muestra, para los parámetros que se necesitan,

llámese biometría hemática, química sanguínea, VSG, PCR, ácido úrico, perfil de lípidos, pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación, por punción venosa en el brazo y se enviarán al laboratorio del Hospital para ser procesados. Así como toma de muestra de 10ml de orina para realizar en el laboratorio del Hospital el estudio de examen general de orina, cuyos parámetros se incluyen en el estudio.

Realización de ultrasonido de hígado y vías biliares por personal médico del hospital, al ingreso de los pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva y al área de Urgencias Ginecológicas, para valorar el grado de alteración hepática macroscópica que presenten, el cual se llevará a cabo en el área de radiología del Hospital General de Pachuca.

Riesgos: dentro de las complicaciones que pueden ocurrir por parte del procedimiento en el sitio de la punción venosa se encuentran la presencia de sangrado, formación de hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), infección (un riesgo leve en cualquier momento que se presente ruptura de la piel), o flebitis (inflamación de las venas), las cuales en caso de presentarse se dará tratamiento con reparación de vaso lesionado, compresión continua, antibioticoterapia y seguimiento por parte del investigador.

El proceso será estrictamente confidencial. La participación o no participación en el estudio no afectará la atención del paciente. No conlleva ningún riesgo adicional a su enfermedad.

Beneficios: se recibe el beneficio de poder contribuir a un estudio el cual apoyará a los pacientes en optimizar su atención médica en futuros casos, mejorar el estudio de la enfermedad, para que sean diagnosticados de forma temprana y posteriormente se podrán establecer tratamientos más adecuados. No recibirá ninguna compensación por participar.

Si tiene alguna pregunta sobre esta investigación, se puede comunicar con:  
Investigador Principal: Dra. Cindy D. Alvarez Esparza, Médico residente de tercer año de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Teléfono (01833) 1404422

Asesor clínico: Dr. José Luis Julio Pérez Mejía, Médico especialista en Medicina Interna y Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Teléfono: (01 771) 71 70 225 ext. 8232

Dr. Raúl Camacho Gómez. Presidente del Comité de Ética en Investigación. Teléfono (01 771) 71 70 225 ext. 8231

O localizar en el Hospital General de Pachuca, Carretera Pachuca Tulancingo No. 101, col. Ciudad de los Niños, Pachuca Hgo. C.P. 42070.

### **AUTORIZACION**

He leído el procedimiento descrito arriba. El (la) investigador(a) me ha explicado el estudio y ha contestado mis preguntas. Voluntariamente doy mi consentimiento para que mi familiar \_\_\_\_\_, participe en el estudio.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Familiar

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Paciente