

GRUPO 57.



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

Prevalencia de alteraciones del hepatograma y etiologías en embarazadas - Hospital de Clínicas, período 2015-2019.

Ciclo de Metodología Científica II-2019

Dra. Cora, M.
Dra. De los Santos, C.

Echeverry, F.
Egües, C.
Lambruschini, C.
Lemes, I.
López, S.
Luberrriaga, M. .

Clínica Médica B, Prof. Dr. Leonardo Sosa. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela".

Facultad de Medicina, UdelaR.

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	Pág. 2
2. INTRODUCCIÓN:	
Cambios fisiológicos durante el embarazo.....	Pág. 4
Enfermedades hepáticas en el embarazo	
a. Hiperemesis gravídica.....	Pág. 7
b. Colestasis intrahepática del embarazo.....	Pág. 8
c. Hígado graso agudo del embarazo	Pág. 9
d. Preeclampsia – Eclampsia – Síndrome de HELLP	Pág. 11
3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	Pág. 14
4. METODOLOGÍA	
a. Tipo de estudio.....	Pág. 14
b. Universo de estudio, selección y tamaño de la muestra	Pág. 14
c. Criterios de inclusión y exclusión	Pág. 14
d. Variables de interés	Pág. 15
e. Definición conceptual y operacional de la variable	Pág. 15
f. Procedimiento para la recolección de resultados	Pág. 16
g. Métodos y modelo de análisis de los datos según tipo de variable	Pág. 16
h. Programa utilizado para análisis de los datos.....	Pág. 16
i. Aspectos éticos de la investigación.....	Pág. 17
5. RESULTADOS.....	Pág. 19
6. DISCUSIÓN	Pág. 26
7. CONCLUSIONES	Pág. 29
8. AGRADECIMIENTOS	Pág. 29
9. ANEXOS	Pág. 30
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	Pág. 34

1. **RESUMEN:**

Introducción: Se estima que la prevalencia de las enfermedades hepáticas -específicas o intercurrentes- durante el embarazo es de aproximadamente 3%.

Las enfermedades hepáticas específicas del embarazo son poco frecuentes pero potencialmente graves para el binomio materno-fetal. Su diagnóstico precoz y abordaje oportuno es esencial para minimizar complicaciones tales como parto prematuro, bajo peso al nacer, óbito, muerte materna y muerte perinatal.

El análisis de las alteraciones del hepatograma permite una aproximación al estudio de estas patologías.

Objetivo: Analizar las alteraciones del hepatograma durante el embarazo en pacientes cuyo parto fue asistido en el Hospital de Clínicas en el período marzo 2015 - marzo 2019, estableciendo su prevalencia y etiología.

Metodología: Estudio observacional descriptivo, transversal, retrospectivo, llevado a cabo mediante la revisión de estudios de laboratorio e historias clínicas. Se correlacionaron los hallazgos patológicos del hepatograma con la situación clínica de la paciente al momento en que este fue solicitado, determinando la etiología de las alteraciones encontradas así como los resultados materno-fetales.

Resultados: Se analizaron 100 hepatogramas alterados pertenecientes a 2.568 pacientes. La prevalencia de alteraciones del hepatograma fue de un 3,8% mientras que la de enfermedades hepáticas diagnosticadas fue de 3,1%: colestasis intrahepática del embarazo (1%), síndrome preeclampsia-eclampsia (0,7%), síndrome de HELLP (0,2%), hiperemesis gravídica (0,1%), hígado graso agudo (0,07%) y otros diagnósticos (0,93%).

Conclusiones: Este es el primer estudio nacional, desarrollado en nuestro medio, que reporta la prevalencia de alteraciones del hepatograma durante la gestación, sus etiologías y principales características. Es necesario realizar estudios prospectivos para profundizar en el conocimiento de dichas alteraciones y aportar a la protocolización de su estudio.

Palabras claves: hepatograma alterado, embarazo, enfermedad hepática.

ABSTRACT:

Introduction: Approximately 3% of pregnant women are affected by some form of liver disease. - specific or intercurrent - during pregnancy.

Pregnancy-specific liver diseases are uncommon but potentially serious for the maternal-fetal binomial. Early diagnosis and timely approach is essential to minimize complications such as premature birth, low birth weight, intrauterine fetal death, maternal death and perinatal death. The analysis of abnormal liver tests allows an approximation to the study of these pathologies.

Objective: To analyze the abnormal liver tests during pregnancy in patients whose delivery was assisted at Hospital de Clínicas from March 2015 to March 2019, establishing their prevalence and etiology.

Methodology: Observational descriptive, cross-sectional, retrospective study, carried out by reviewing laboratory studies and medical records. The pathological findings of the liver tests were correlated with the patient's clinical situation at the time it was requested, determining the etiology of the alterations found, as well as the maternal-fetal outcomes.

Results: 100 abnormal liver tests belonging to 2,568 patients were analyzed. The prevalence of abnormal liver tests was 3.8%, while the diagnosed liver diseases was 3.1%: intrahepatic cholestasis of pregnancy (1%), preeclampsia-eclampsia syndrome (0.7%), HELLP syndrome (0.2%), hyperemesis gravidarum (0.1%), acute fatty liver (0.07%) and other diagnoses (0.93%).

Conclusions: This is the first national study, developed in our environment, that reports the prevalence of abnormal liver tests during pregnancy, the etiologies and main characteristics. Prospective studies are necessary to increase the knowledge of these alterations and systematize their study.

Keywords: abnormal liver tests, pregnancy, liver disease.

2. INTRODUCCIÓN:

Aproximadamente el 3% de los embarazos se ven complicados por algún tipo de enfermedad hepática. (1) Ellas pueden tener formas graves con consecuencias fatales para el binomio materno fetal. Constituyen un importante problema diagnóstico, debiendo diferenciarse patologías específicas del embarazo de otras intercurrentes (favorecidas por el embarazo y sin relación con él) y enfermedades hepáticas crónicas.

Las enfermedades específicas del embarazo incluyen: la **hiperemesis gravídica** que ocurre en el primer trimestre con una prevalencia de 1:200 embarazos, la **colestasis intrahepática** del embarazo con 0,5-1,5% de prevalencia, el **hígado graso agudo** con una incidencia de 1:7270 a 13000 partos, la **preeclampsia** con 10 % de prevalencia y el **síndrome de HELLP** con una prevalencia de 12%. Estas últimas ocurren principalmente en el tercer trimestre. (2)(3)(4)

Aunque la prevalencia de estas alteraciones es baja, pueden causar graves complicaciones materno-fetales con un aumento de la morbilidad y mortalidad pudiendo ésta llegar hasta un 25%. Por lo tanto, el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno y adecuado es esencial para brindar una asistencia integral en salud, tratando de prevenir los riesgos y minimizar complicaciones con un mejor pronóstico materno-fetal. (5)

La importancia de este estudio radica en que no existen datos de prevalencia de enfermedades hepáticas en el embarazo en nuestro medio, por lo que aspiramos a que este contribuya a su conocimiento y al objetivo de beneficiar mediante el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado a nuestra población de embarazadas.

Cambios fisiológicos del embarazo:

Para el abordaje de este tema es importante considerar los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, determinados principalmente por modificaciones circulatorias y hormonales.

El embarazo se asocia con un estado hiperdinámico, con aumento del gasto y la frecuencia cardíaca y un incremento del 40% en el volumen sanguíneo circulante. Esto se debe principalmente a que el aumento en la producción de estrógenos por parte de la placenta estimula al sistema renina-angiotensina determinando una mayor concentración plasmática de aldosterona. Esta última promueve la reabsorción de sodio y la retención de agua que alcanza un 20% del agua corporal total. (6)(7)(8) Si bien la masa eritrocitaria aumenta durante el embarazo por la elevación de los niveles de eritropoyetina, el aumento del volumen plasmático y del volumen sanguíneo total se produce en mayor proporción que el volumen de eritrocitos. Ello

determina una disminución de los niveles de hemoglobina por dilución, que varían entre 11-12 mg/dl, denominada anemia fisiológica del embarazo. (9)

Los cambios hormonales generan una disminución de la motilidad del músculo liso de la vesícula y la vía biliar, aumentando el riesgo de colestasis durante el embarazo. Por otra parte, el estado de hiperestrogenismo explica la aparición de angiomas estelares, telangiectasias y palmas eritematosas, signos típicos de las enfermedades crónicas del hígado que son observados en el 60% de los embarazos normales y desaparecen habitualmente al culminar el mismo. (1) Otra modificación anatómica que puede dificultar la palpación de una hepatomegalia, es el crecimiento uterino que desplaza al hígado por debajo de la parrilla costal. (10)

A nivel paraclínico hay un aumento de la fosfatasa alcalina (FA) que tiene su pico en el tercer trimestre, siendo ella de origen placentario y producto del desarrollo óseo fetal. La albúmina desciende en todos los trimestres por hemodilución. Por su parte, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT o TGP), aspartato aminotransferasa (AST o TGO), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina total (BT) y ácidos biliares permanecen incambiados por lo que cualquier alteración de sus niveles debe ser interpretada como patológica y requiere de una evaluación exhaustiva para descartar patología hepática subyacente. (2)(7)(8)(10)(11)(12)(13)(14)

En la tabla 1 se muestran los valores esperados a nivel de test bioquímicos hepáticos durante el embarazo.

Enzimas hepáticas	No embarazada	Embarazada por trimestre		
		Primer	Segundo	Tercer
ALT (U/l)	7 – 40	10 – 28	11 – 29	11 – 30
AST (U/l)	0 – 40	6 – 32	3 – 32	6 – 32
Albúmina (g/l)	35 – 46	28 – 37	28 – 37	28 -37
Fosfatasa Alcalina (U/l)	30 – 130	32 – 100	32 – 100	133 – 418
Bilirrubina Total (mg/dl)	0 – 0,99	0,23 – 0,94	0,23 – 0,94	0,18 – 0,82
GGT (U/l)	11 – 50	5 – 37	5 – 37	3 – 41
Ácidos biliares (mmol)	0 - 14	0 – 14	0 – 14	0 – 14

Tabla 1: Valores normales de hepatograma obstétrico.

El aumento de los factores de la coagulación (I-II-V-VII-X-XII) y el fibrinógeno, determinan un estado de hipertrombicidad. La protrombina y tromboplastina en cambio, se mantienen normales. (11)

Otros cambios que deben considerarse en la valoración de las enfermedades hepáticas del embarazo incluyen el incremento del índice de filtrado glomerular (IFG) y del flujo plasmático renal efectivo (FPRE). El IFG aumenta un 30-50% con respecto a mujeres no embarazadas, desde fases tempranas del embarazo y se mantiene hasta aproximadamente el último mes. Como consecuencia hay una disminución de los valores plasmáticos de creatinina y urea. La creatinina disminuye de 0,83 mg/dl a 0,73 mg/dl en el primer trimestre, 0,58 mg/dl en el segundo y 0,53 mg/dl en el tercero. Es importante conocer estos cambios, ya que valores considerados normales fuera del embarazo traducen una alteración de la función renal durante el mismo. (15)

En el embarazo se observa una acumulación de sodio (Na) de aproximadamente 1000 mEq y de potasio (K) de 350 mEq. (16)

Enfermedades hepáticas en el embarazo:

Se pueden dividir en dos grandes grupos etiológicos: directamente relacionadas y no relacionadas con el embarazo (**Tabla 2**).

Enfermedades hepáticas directamente relacionadas con el embarazo	Enfermedades hepáticas no relacionadas con el embarazo
<ul style="list-style-type: none"> - Se presentan en un trimestre característico. - Mortalidad del 0-25% - Factores pronósticos maternos: Causa de la enfermedad hepática, grado de afectación de la función del hígado, momento del parto. - Incluye: hiperemesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, hígado graso agudo del embarazo, preeclampsia-eclampsia-síndrome HELLP. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ocurren en cualquier momento del embarazo. - Dos tipos según presentación: de novo/intercurrentes (aparece en el embarazo) y crónicas preexistentes.

Tabla 2: Clasificación de enfermedades hepáticas en el embarazo.

a- Hiperemesis gravídica:

Si bien no constituye una enfermedad hepática en sí misma, produce alteraciones en el hepatograma en aproximadamente el 50% de los casos. Ocurre principalmente durante el primer trimestre, luego de la semana 9 de gestación pudiendo extenderse hasta la semanas 20.

Se describe una prevalencia de 0,3 a 2% de los embarazos. Se han detectado como factores de riesgo para su aparición la presencia de: gestación múltiple, índice de masa corporal (IMC) elevado, diabetes, patología psiquiátrica y antecedentes de hiperemesis gravídica en gestas previas. (11)

Su fisiopatología no ha sido del todo explicada pero se cree que es resultado de un proceso multifactorial, incluyendo aspectos hormonales (estrógenos, progesterona, niveles de gonadotrofina coriónica humana) y factores genéticos, entre otros. (17) Estudios genéticos recientes indican que existe un componente placentario en la etiología de la hiperemesis gravídica, dado por variantes en genes que codifican proteínas placentarias y receptores hormonales. (18)(19)

Clínicamente se manifiesta por la presencia de náuseas y vómitos incoercibles y pérdida de peso materna mayor a 5%. Asimismo, puede presentarse con deshidratación, hipotensión ortostática, taquicardia, piel seca y letargia.

Los niveles de BT/BD se elevan en un 30% de los casos, aunque la BT rara vez excede los 4 mg/dl. Las enzimas hepáticas pueden estar aumentadas al doble o triple de su valor normal, no superando las 1000U/L. El aumento de TGP es mayor con respecto a TGO. También es posible encontrar alteraciones derivadas de la deshidratación, tales como: aumento en los valores de azoemia y creatininemia, disionías (hipocloremia, hipokaliemia, hiponatremia) y desequilibrio ácido – base (alcalosis metabólica, cetonuria).

La ecografía abdominal demuestra la normalidad del parénquima hepático y la ausencia de obstrucción biliar, mientras que la ecografía obstétrica permite descartar embarazo múltiple y mola hidatiforme, todas ellas patologías que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. (11)(17)

Si bien la hiperemesis tiene un curso benigno, puede asociar un aumento de la morbilidad materna, causando alteraciones de la función renal y hepática, estrés post traumático postparto e incluso complicaciones graves como ruptura esofágica y encefalopatía de Wernicke. Es conocido el mayor riesgo de recurrencia en embarazos posteriores. (19)

En cuanto a los resultados fetales, puede asociar una mayor tasa de complicaciones como bajo peso al nacer, PEG, parto pretérmino e incluso muerte fetal intrauterina. (20)

No existe un tratamiento específico. El mismo tiene como objetivo la reposición de volumen, la

corrección de las alteraciones electrolíticas y el alivio de los síntomas (antieméticos) asegurando una correcta nutrición materna.

b- Colestasis intrahepática del embarazo:

La colestasis intrahepática del embarazo también llamada colestasis gravídica, es la afectación más frecuente dentro de las patologías hepáticas propias del embarazo. Es una enfermedad relativamente benigna para la madre pero potencialmente grave para el feto, aumentando el riesgo de sufrimiento fetal y parto prematuro. Su incidencia global se estima en 1,5-4% pero varía según regiones geográficas y etnias, observándose una incidencia de entre el 0,5-1,8% en Europa y hasta un 28% en Chile. (11)(21)(22)(23)

Se han identificado múltiples factores de riesgo para su aparición: edad materna >35 años, embarazo gemelar, multiparidad, uso previo de anticonceptivos orales, tratamientos de fertilidad, antecedentes de la enfermedad en embarazos previos (alta recurrencia 40- 70%) y enfermedades hepáticas crónicas. (11)(24)

Si bien su mecanismo no está claramente esclarecido existe una influencia multifactorial en su fisiopatología que abarca cambios genéticos, hormonales e inflamatorios que llevan al desarrollo de complicaciones principalmente fetales. (21)(22)(25)(26) En esta patología existe un transporte biliar anormal a través de la membrana canalicular, lo que produce un aumento de su concentración en la sangre materna. Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del catabolismo del colesterol y son extremadamente citotóxicos. (11) El aumento de sus niveles plasmáticos genera su pasaje transplacentario con la subsiguiente acumulación en el líquido amniótico. (21)(22)(27)

Los metabolitos de la progesterona juegan un papel sustancial en la potenciación de las vías de señalización y transporte para ácidos biliares, favoreciendo la aparición de la colestasis intrahepática. Estos metabolitos, si bien se encuentran aumentados de manera fisiológica en el embarazo, se ven fuertemente aumentados en esta patología.

Esta enfermedad se presenta usualmente entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, cuando las concentraciones séricas de estrógenos alcanzan su pico máximo. Se manifiesta con prurito de intensidad variable, generalmente en palmas y plantas, que empeora en la noche. Puede asociarse a esteatorrea y malabsorción de las vitaminas liposolubles con la consiguiente pérdida de peso. Rara vez se observa ictericia. (11)(21)(22)(24)(28)

Existe un aumento progresivo de los niveles de ácidos biliares a medida que avanza el embarazo. El aumento de las aminotransferasas es generalmente entre 2-10 veces su valor normal, pudiendo llegar hasta 20 veces más. Raramente puede observarse un aumento de la GGT (1/3 de los pacientes), alteraciones en el tiempo de protrombina y aumentos de la bilirrubina por encima de 1,00 mg/dl. (11)

Se ha observado una asociación entre los niveles de ácidos biliares en sangre y la presencia de complicaciones fetales. Un meta-análisis reciente compara los resultados fetales entre dos grupos de pacientes con niveles alterados de ácidos biliares, según niveles altos ($\geq 40 \mu\text{mol/L}$) o bajos ($< 40 \mu\text{mol/L}$) de estos en sangre. En el mismo se observa que la incidencia de complicaciones perinatales como: expulsión intrauterina de meconio, distrés fetal e hipoxia, niveles bajos de APGAR al nacer, necesidad de cuidados neonatales intensivos e intubación y parto prematuro, fueron significativamente mayores en pacientes con niveles elevados de ácidos biliares. (29) También pueden observarse complicaciones graves incluyendo restricción de crecimiento e incluso muerte intrauterina (óbito). (23)(25)(26)(27)

El tratamiento se limita a controlar los síntomas maternos, mejorar los valores alterados en las pruebas bioquímicas y evitar posibles complicaciones fetales. Las guías de práctica clínica recomiendan como tratamiento de primera línea el ácido ursodesoxicólico que ha demostrado reducir el prurito materno y las alteraciones en estudios de laboratorio. (28) El cuadro clínico tiene una rápida resolución postparto con desaparición de los síntomas y signos luego de las 6 semanas, cuando las hormonas sexuales disminuyen hasta normalizarse, sin dejar secuelas. (11)

Si bien la colestasis intrahepática tiene un curso relativamente benigno para la madre, existe una asociación directa entre esta patología y la aparición de desórdenes metabólicos como: diabetes gestacional y de pre- eclampsia. (21)(24)(29) Por otra parte, se ha observado una mayor susceptibilidad a presentar enfermedades hepáticas a futuro, tales como hepatitis crónica, fibrosis hepática, litiasis biliar y colangitis. (30) Asimismo, aumenta el riesgo de desarrollar desórdenes inmunitarios y enfermedades cardiovasculares. (11)(21)(22)

c -Hígado graso agudo:

La enfermedad denominada hígado graso agudo del embarazo (HGAE) consiste en una infiltración microvesicular de grasa en los hepatocitos. Se presenta durante el tercer trimestre de gestación, pudiendo incluso ocurrir en el período post parto (20% de los casos). Rara vez se manifiesta antes de las 22 semanas. Si bien es una enfermedad poco común, constituye una

emergencia médica y obstétrica con consecuencias potencialmente fatales para el binomio materno fetal. En su rápida evolución puede ocasionar edema pulmonar debido a la disminución de presión oncótica plasmática, falla hepática que puede asociarse a pancreatitis, coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica e incluso falla multiorgánica, que llevan al deterioro materno-fetal, demostrando la importancia de su diagnóstico oportuno y correcto tratamiento. (11)(31)(32)

La incidencia de esta patología, como ya se mencionó, varía entre 1:7270 a 13000 partos. Sin embargo, en algunos estudios se ha descrito una incidencia mayor de 1:1000. Se reconocen algunos factores de riesgo para el desarrollo de esta patología, incluyendo: embarazo múltiple, multiparidad, sexo masculino del feto, embarazadas con bajo peso materno, hígado graso agudo en embarazos previos y el diagnóstico de preeclampsia y/o síndrome HELLP de forma concomitante. (11)(33)(34)(35)

Clínicamente esta entidad comparte síntomas con otras de las patologías hepáticas que afectan el embarazo, muchos de ellos inespecíficos como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Otros como la polidipsia, poliuria e ictericia deben orientar fuertemente a la sospecha diagnóstica de esta patología. Eventualmente puede ocurrir una rápida progresión hacia una falla hepática, con complicaciones asociadas, incluyendo encefalopatía hepática, ictericia y/o coagulopatías. (11)

En cuanto a las alteraciones del hepatograma es común la elevación de enzimas hepáticas, en especial AST y ALT, pudiendo alcanzar un pico de ALT de 380 U/L. Otros hallazgos de laboratorio incluyen: leucocitosis, anemia normocrómica, trombocitopenia, ácido úrico elevado, alteración de la función renal, acidosis metabólica, hiperamonemia e hipoglicemia. (11) En 10% de los casos puede asociarse a coagulación intra vascular diseminada.

Los estudios de imagen pueden ser útiles para el diagnóstico, sobre todo la ecografía hepática, que puede mostrar cambios como un hígado hiperecogénico “bright liver” o esteatosis, si bien no son signos con alta especificidad.

El hígado graso agudo puede compartir con el síndrome HELLP no solamente manifestaciones clínicas como la HTA y otros síntomas inespecíficos sino también las alteraciones de laboratorio, histológicas y componentes genéticos. Por esta razón, en ocasiones puede resultar difícil distinguir entre ambas patologías. La hipoglicemia, la alteración de la crisis con INR elevado y signos de disfunción hepática como la CID y la encefalopatía son más frecuentes en el hígado graso agudo. No obstante, ambas entidades pueden coexistir en una misma paciente. (31)

El tratamiento se basa al inicio en el correcto soporte y cuidado materno, con corrección de desbalances hidroeléctricos, hipoglicemia y coagulopatías, en caso de estar presente. Se debe monitorizar clínicamente al binomio materno-fetal de forma frecuente y proceder lo antes posible a la finalización del embarazo, siendo en la mayoría de los casos por cesárea. La resolución completa de la enfermedad ocurre con mayor frecuencia, durante la primera semana o diez días luego del parto, siendo este el único tratamiento definitivo. (32)(36)

d- Preeclampsia – eclampsia – síndrome de HELLP:

La preeclampsia constituye una alteración multisistémica que se caracteriza por la presencia de un estado hipertensivo (PAS >140mmHg o PAD >90mmHg) y proteinuria (>300 mg/24 hrs) luego de las 20 semanas de gestación y hasta 4 semanas luego del parto. (10)(38) En ocasiones se puede encontrar asociada a disfunciones orgánicas maternas como la falla renal, hepática y alteraciones neurológicas. (11) La diferencia entre preeclampsia y eclampsia radica en que esta última se presenta con convulsiones.

La preeclampsia afecta hasta un 10 % de todos los embarazos, pero sólo en el 25% de los casos es severa pudiendo presentar daño hepatocelular. (2)(38)

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad: edad materna <16 años y >35 años, primigestas, embarazo gemelar, aumento exagerado de peso en el embarazo, hipertensión arterial conocida previamente al embarazo, antecedentes de hipertensión arterial durante gestas previas, antecedentes de PE en familiares de primera línea, enfermedad renal crónica, diabetes y desórdenes autoinmunes. (8)(10)(39)

En su fisiopatología está implicada la falla del trofoblasto en invadir el revestimiento uterino, llevando a una inserción placentaria anormal y consecuentemente a su hipoperfusión. A medida que va avanzando el embarazo, esta disfunción progresa generando un aumento de las demandas placentarias con la consiguiente liberación de óxido nítrico (ON), prostaglandinas y endotelina, lo que conduce a la agregación plaquetaria, disfunción endotelial e hipertensión arterial. Secundariamente al daño endotelial se produce depósito de fibrina en los sinusoides hepáticos, llevando a su oclusión y como consecuencia a la isquemia hepática. Esto conduce a la formación de hematomas subcapsulares, hemorragias parenquimatosas y ruptura hepática debidas a la disminución de la perfusión útero-placentaria, asociada con una respuesta inflamatoria sistémica y disfunción endotelial vascular. (10)(38)(40)(41)

Cuando la preeclampsia genera afectación hepática los síntomas son inespecíficos:

dolor a nivel de epigastrio o en el cuadrante superior derecho, cefalea, cambios visuales, náuseas, vómitos y edema. (10)(38) La presencia de ictericia sólo ocurre en el 5% de los casos.(6) En el 20 - 30% de las pacientes hay alteraciones en el hepatograma, como incremento de 10 - 20 veces el valor de transaminasas, aumento de la FA y de la bilirrubina. (40)

El único tratamiento para la resolución de esta patología es la finalización de la gestación. Siempre que sea posible, se intenta un enfoque conservador, con tratamiento de la PA, hasta la semana 34 para lograr disminuir la morbilidad fetal. (38)

Las complicaciones hepáticas que se pueden presentar son el hematoma subcapsular y la ruptura hepática. (38) La principal causa de muerte en esta entidad es la hemorragia cerebral, con una incidencia de aproximadamente 1% de mortalidad materna. (6) Las mujeres afectadas por estas patologías tienen el doble de riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en el futuro y enfermedad vascular cerebral. (11)

El síndrome de HELLP es una variante de la preeclampsia severa que ocurre en el 12% de las pacientes, aunque en 10-20% de los casos puede presentarse en mujeres previamente normotensas (11) Aparece característicamente entre la semana 28-36 y se manifiesta como una anemia hemolítica con enzimas hepáticas moderadamente elevadas y disminución del recuento plaquetario (<100.000 cel/microlitro). En un 30% de los casos se presenta en la primera semana de puerperio. (38)

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar esta enfermedad son: edad materna avanzada, nuliparidad y multiparidad. (11)(38)

Se asume que comparte la fisiopatología con el síndrome preeclampsia-eclampsia, diferenciándose de la misma por el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática, con posterior activación plaquetaria y descenso de sus niveles. La disfunción hepática se debe al depósito de fibrina en los sinusoides hepáticos, con obstrucción sinusoidal, vasoespasmo hepático y posteriormente isquemia. (4)(11)(40)(41)

Estas pacientes presentan generalmente dolor abdominal tipo cólico, náuseas, vómitos e hipertensión. A nivel de la paraclínica puede observarse proteinuria, anemia hemolítica con niveles de LDH y bilirrubina indirecta elevados y haptoglobina baja. También hay una elevación moderada de las enzimas hepáticas y trombocitopenia (**Tabla 3**). La progresión puede ser rápida, normalizándose los valores de laboratorio típicamente en las 48 horas post parto. (38)

Table 2. Tennessee HELLP diagnostic criteria [60].

Platelets $\leq 100 \times 10^9/L$
AST ≥ 70 IU/L
LDH ≥ 600 IU/L

AST – aspartate aminotransferase; LDH – Lactate dehydrogenase.

Tabla 3. Criterios de Tennessee para el diagnóstico de Sd de HELLP. Extraído de Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. Mikolasevic I. (11)

Una vez hecho el diagnóstico, el único tratamiento conocido es la inducción del parto y estabilización clínica de la madre. (11)

El riesgo materno de muerte es aproximadamente de 1,1% y el perinatal entre 7,4-34%. (11) Las complicaciones neonatales son la prematurez y -cuando hay asociada una preeclampsia- severa restricción del crecimiento fetal, desprendimiento placentario y muerte fetal. El 15% de los nacimientos se registran antes de las 27 semanas, siendo el principal factor pronóstico fetal la edad gestacional al momento del parto y el peso del recién nacido. (38)(42)(43)(44)

Dentro de las complicaciones maternas hepáticas se encuentran: el infarto hepático, el hematoma subcapsular y la hemorragia intraparenquimatosa. La hemorragia y la ruptura hepática pueden complicar el Síndrome HELLP, la preeclampsia-eclampsia y el hígado graso agudo del embarazo, asociando un 50% de mortalidad. Son predictores de gravedad la sintomatología clínica hepática, LDH > 1400 U/L, AST >150 U/L, ALT >100 U/L y ácido úrico >7,8 mg/dl. (42) Otras complicaciones que pueden presentarse son la CID, edema pulmonar, ruptura de placenta, hemorragia, desprendimiento de retina, falla renal aguda y sepsis. (40)(45)

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN:

3a. OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la prevalencia de alteraciones en el hepatograma y sus etiologías en embarazadas cuyo parto fue asistido en Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, en el período de marzo 2015 a marzo 2019.

3b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Valorar las características clínicas y otras alteraciones del laboratorio en pacientes con alteración del hepatograma durante el embarazo.
- Estudiar las complicaciones maternas y perinatales en este grupo de pacientes.

4. METODOLOGÍA

4a. Tipo de estudio

- El presente es un estudio longitudinal retrospectivo basado en registros del sistema Informático Perinatal (SIP) y la base informática del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas. A partir de las alteraciones del hepatograma encontradas se evaluaron las manifestaciones clínicas, paraclínicas y resultados materno-fetales accediendo a las historias clínicas, por lo tanto el análisis de datos tuvo un enfoque prospectivo.

4b. Universo de estudio, selección y tamaño de muestra

- **Universo de estudio:** Pacientes embarazadas.
- **Selección de la muestra:** Pacientes con hepatograma alterado durante la gestación cuyo parto haya sido asistido en el Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, en el período de marzo 2015 a marzo del 2019

4c. Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

Embarazadas con hepatograma alterado durante la gestación.

Parto asistido en el Hospital de Clínicas en período marzo 2015 - marzo 2019.

Criterios de exclusión:

Pacientes menores de 18 años.

Ausencia de registro en la base de datos de laboratorio del Hospital de Clínicas.

4d. Variables de interés:

<u>Datos maternos:</u>	<u>Presentación clínica:</u>	<u>Paraclínica:</u>	<u>Complicaciones:</u>
Edad	Prurito	Hepatograma:	Pequeño para edad gestacional (PEG)
Etnia	Nauseas	- TGO	Parto pre-termino
Nº embarazos previos	Vómitos	- TGP	Aborto
Ant. Enf. Hepática	Dolor abdominal	- BT	Óbito
Ant. Enf. Hep. Emb.	Cefalea	- BD	Muerte perinatal
Edad gestacional	Anorexia	- BI	Muerte materna
Diagnostico	Poliuria	- GGT	
	Polidipsia	- Prot.totales	
	Ictericia	- FA	
	Coluria	- Albúmina	
	Hipocolia/Acolia	- TP	
	HTA	Ecografía abdominal	
	Fiebre	Serología: (Virus hepatitis)	
	Proteinuria	- VHA	
	Adelgazamiento	- VHB	
	Sd.Hemorrágíparo	- VHC	
	Edemas	- VHD	
		Dosificación ácidos biliares	
		Función renal:	
	- Azoemia		
	- Creatinemia		
	Ionograma		
	Cociente Pru/Cru		
	Hemograma		
	LDH		
	Uricemia		
	Glicemia		
		<u>Resultados obstétricos:</u>	
		Vía de finalización del embarazo	
		Edad gestacional al nacer	
		Peso al nacer	
		APGAR	

4e. Definición conceptual de la variable - Definición operacional de las variables:

Tabla ANEXO 1.

4f. Procedimiento para la recolección de datos:

- Se recurrió al Sistema Informático Perinatal (SIP) para la obtención de los datos de la población de embarazadas cuyo parto fue asistido en el Hospital de Clínicas en el período marzo 2015- marzo 2019.
- Posteriormente se accedió a la base informática del Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital de Clínicas para determinar a qué pacientes se les realizó un hepatograma en ese período y cuáles presentaron alteraciones.
- Finalmente se procedió a la revisión de la historia clínica de las pacientes que tuvieron alteración del hepatograma.
- Los datos fueron recolectados por parte de los investigadores en una planilla Excel, siendo disociados de forma irreversible.

4g. Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables:

- Para el análisis estadístico de las variables mencionadas se calcularon medidas de tendencia central: media, mediana, moda y medidas de dispersión: varianza y desvío estándar.
- La asociación de variables cualitativas se valoró con el test estadístico Chi Cuadrado (χ^2) o Test de Fisher y las cuantitativas con el T de Student o Mann Withney para 2 grupos. Cuando se analizaron más de 2 grupos se utilizó ANOVA o Kruskall Wallis.
- Se utilizó un nivel de significación de 0.05%.

4h. Programa utilizado para análisis de datos:

- Para el análisis de las variables se utilizó el software EpiInfo™ 7.2 de libre manejo para visualización de datos y análisis estadístico.
- Se utilizó Microsoft Excel 2007 para la presentación de los datos.

4i. Aspectos éticos de la investigación:

Basados en el tipo de metodología planteada para esta investigación se tuvo especial cuidado con la manipulación de los datos de los individuos, manteniendo la confidencialidad de la información recabada, con el fin de que la misma no pueda ser vinculada con la población en estudio, en tanto que la información que se utilizó para el análisis de las variables no involucró datos que puedan identificar a la persona concreta. Una vez completada la recolección de los datos, se procedió a la eliminación de aquella información que pudiera relacionarse con la identificación de las pacientes (Nombre, CI, número de registro, entre otros). De esta manera se protegió la dignidad y los derechos humanos de las personas involucradas.

Con respecto a cómo se obtuvieron los datos de las participantes del estudio, que es de tipo cohorte retrospectivo, que abarca un tiempo de inclusión amplio (2015-2019) y un elevado número de participantes, a lo que se agrega el plazo limitado para la realización de la investigación, resultó impracticable la obtención del consentimiento informado de cada una de ellas.

Se entiende que la investigación se da en el marco de la normativa ética: Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la Salud con Seres Humanos (CIOMS) que refiere: “Cuando los investigadores procuren usar datos almacenados que fueron recolectados para investigaciones, usos clínicos u otros propósitos pasados sin haber obtenido el consentimiento informado para su uso futuro en una investigación, el comité de ética de la investigación puede omitir el requisito de consentimiento informado individual si: 1) no sería factible o viable realizar la investigación sin la dispensa; 2) la investigación tiene un valor social importante; y 3) la investigación entraña apenas riesgos mínimos para el participante o el grupo al cual este pertenece”. (34)

Es importante destacar el valor social y científico de esta investigación, ya que hasta el momento no existen estudios en nuestro medio sobre prevalencia de alteraciones en el hepatograma durante el embarazo y sus etiologías. Las enfermedades hepáticas durante la gestación se caracterizan por presentar sintomatología inespecífica, siendo muchas veces infra diagnosticadas, lo que determina un retraso tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Ello podría derivar en un aumento de la morbimortalidad del binomio materno fetal y en algunos casos a una inadecuada derivación a distintos especialistas.

Este estudio no acarrió ningún tipo de riesgo, a corto ni a largo plazo, a las participantes involucradas ya que no implicó ningún tipo de intervención, ya sea diagnóstica o de tratamiento, por lo cual no existen posibles daños a la integridad física ni emocional del binomio materno-

fetal. No proporcionó a las participantes ningún beneficio económico ni ningún otro tipo de remuneración.

Toda la información recolectada basada en las variables de estudio será utilizada exclusivamente para los fines académicos que en ésta se proponen cumpliendo la normativa nacional vigente tal como lo establece el Decreto 379/008, que expresa: “Si fuera impracticable la obtención del consentimiento informado de forma individual para estudios epidemiológicos, deberá obtenerse la respectiva autorización de la jerarquía técnica de la Institución, quien la comunicará a la autoridad sanitaria en un plazo prudencial”. (35)

En cuanto a la inclusión únicamente de mujeres embarazadas, se está en conocimiento que ésta es una población especialmente vulnerable y la realización de investigaciones en este grupo es compleja por lo que se tuvo especial cuidado en el cumplimiento de la normativas éticas establecidas: Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (CIOMS-OMS) que refiere “La investigación en esta población debiera realizarse solo si es relevante para las necesidades particulares de la salud de una mujer embarazada o de su feto, o para las necesidades de salud de las mujeres embarazadas en general y, cuando corresponda, si está respaldada por pruebas confiables de experimentos en animales, particularmente sobre riesgos de teratogenia y mutagenia”. (36) Por tanto se intentará beneficiar a partir del conocimiento obtenido por parte de la investigación, a la población de mujeres embarazadas.

Contemplando lo mencionado previamente, se entiende que existe un claro beneficio social y para la comunidad científica, en la medida en que el conocimiento de la prevalencia en nuestro medio de las alteraciones del hepatograma en el embarazo y sus respectivas etiologías, aporta al objetivo de lograr un diagnóstico precoz y un adecuado manejo clínico que beneficie a toda la población de embarazadas.

Para iniciar la realización del proyecto de investigación se esperó la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Clínicas, tal como está pautado en el Decreto 379/008 (35) y en la Pauta N°2 de las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). (36)

Los resultados obtenidos serán presentados con fines académicos a las autoridades correspondientes de la Facultad de Medicina-UdelaR.

Para culminar, los autores declaran que no existió ningún tipo de conflicto de interés.

5. RESULTADOS:

El número total de partos fue 2805 en el período del estudio. 172 cumplieron alguno de los criterios de exclusión. 65 fueron embarazos gemelares. De las 2.568 pacientes restantes, a 805 se le realizó al menos un hepatograma en el transcurso de la gestación. De éstas, 695 (86.3%) tuvieron hepatogramas normales, mientras que en 111 se encontraron alteraciones. (13.6%). De estas últimas se solicitaron las historias clínicas, pudiéndose acceder a 100 del total, las cuales fueron consideradas para el análisis final (**Imagen 1**).

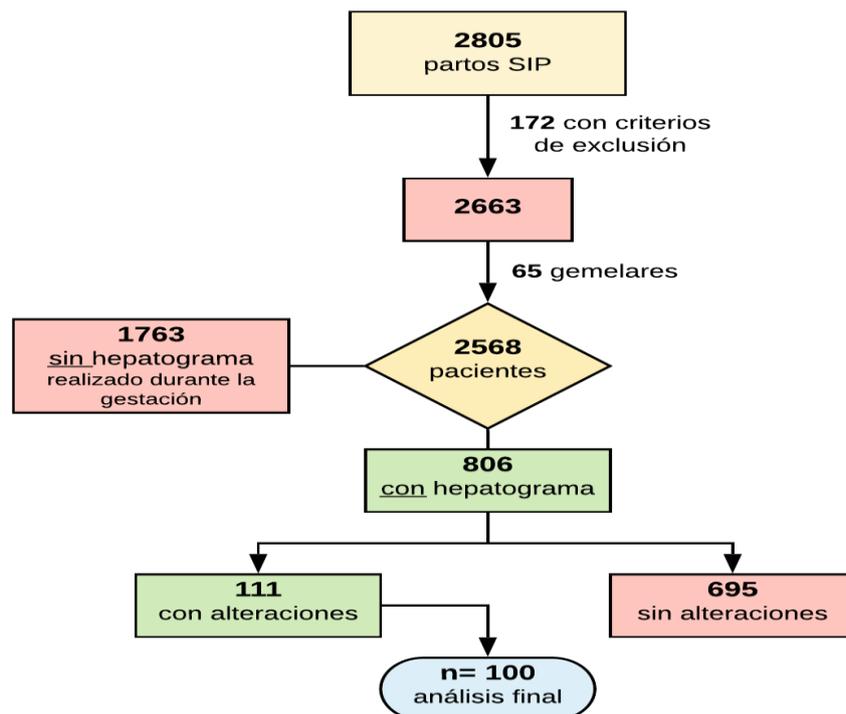


Imagen 1: Flujograma de pacientes según criterios de inclusión – exclusión.

La patología más frecuentemente hallada fue la colestasis intrahepática (27 pacientes), seguida del síndrome preeclampsia/eclampsia (19 pacientes), síndrome de HELLP (7 pacientes), hiperemesis gravídica (3 pacientes) e hígado graso agudo (2 pacientes). 24 pacientes tuvieron diagnóstico de patologías no específicas del embarazo y en 18 no se realizó el diagnóstico respecto a la alteración del hepatograma. (**Tabla 4**)

Diagnósticos	Nº	Porcentaje
Colestasis intrahepática	27	27%
Preeclampsia/eclampsia	19	19%
HELLP	7	7%
Hiperemesis gravídica	3	3%
Hígado graso agudo	2	2%
Otros diagnósticos	24	24%
Sin diagnóstico	18	18%
Total	100	100,00%

Tabla 4: Frecuencia de diagnósticos (n=100)

La prevalencia global para alteraciones del hepatograma fue de un 3,8%, mientras que la prevalencia global de las patologías hepáticas en el embarazo para esta población fue de 3,1%. Con respecto a la prevalencia de cada una de las entidades estudiadas, para colestasis intrahepática fue del 1%, síndrome de preeclampsia/ eclampsia del 0,7%, síndrome de HELLP de 0,2%, hiperemesis gravídica de 0,1% y de hígado graso agudo de 0,07%.

La media de edad fue 26 ± 6 años, siendo el 89,9% de etnia blanca. El 60.6% eran multíparas, mientras el restante 39,4% eran primigestas. En cuanto al tipo de embarazo, 97,4% fueron embarazos únicos, mientras que el 2,6% fueron gemelares.

En la **Tabla 5** se pueden observar las características de la población.

	Media	Mediana
Edad (años)	26±6	25

Etnia	Frecuencias	%
Blanca	89	89,00%
Afrodescendiente	4	4,00%
Indígena	3	3,00%
Mestiza	4	4,00%
Edad gestacional al diagnóstico de la alteración del hepatograma (semanas)		
1er Trimestre	7	7,53%
2do Trimestre	13	13,98%
3er Trimestre	73	78,49%
Embarazos previos		
1 emb previo	39	39,00%
≥ 2 emb previos	61	61,00%
Antecedentes: enfermedad hepática crónica		
Si	3	3,00%
No	97	97,00%
Antecedentes: enfermedad hepática en embarazo previo		
SI	15	15,00%
No	85	85,00%

Tabla 5: Características de la población de estudio.

Enfermedades hepáticas específicas del embarazo

Colestasis intrahepática:

De las 100 pacientes con alteraciones del hepatograma durante la gestación, 27 presentaron colestasis intrahepática. La edad materna fue de 26±6 años y la media de edad gestacional al momento del diagnóstico fue de 31,5±7,4 semanas, manifestándose la enfermedad en 2 pacientes en el primer trimestre, 1 en el segundo y el resto en el último. No existió asociación estadísticamente significativa entre la edad materna mayor a 35 años y la presencia de colestasis intrahepática en el análisis univariado (p=0.90, OR de 1,04 IC 95% 0,34-5,31).

Respecto a los síntomas, 24 pacientes tuvieron prurito palmo-plantar al momento del diagnóstico, 10 náuseas, 8 vómitos, 5 dolor abdominal difuso, 3 coluria, 1 ictericia y 1 hipocolia/acolia. Ninguna de las pacientes presentó adelgazamiento.

La media del valor de BT fue de 0.74 mg/dL, BD de 0.56 mg/dL y GGT de 33 U/L. La mediana de TGO 90U/L y de TGP de 198 U/L. De las 27 pacientes, sólo en dos se contó con el resultado de la determinación de ácidos biliares en sangre, teniendo un valor promedio de 38 mmol. Ninguno de los casos presentó alteración en la crisis. Una paciente presentó además serología viral para hepatitis C positiva.

En cuanto a los resultados obstétricos y maternos, ninguna de las pacientes asoció diabetes gestacional o preeclampsia.

La vía de finalización del embarazo en 18 pacientes fue la cesárea y en 9 el parto vaginal. La media de edad gestacional al momento del parto fue de $35,4 \pm 2,3$ semanas (entre 30 y 40 semanas), siendo 16 partos de pretérmino. Un recién nacido fue PEG. La media de peso al nacer fue de 2827 ± 675 gramos y el APGAR al minuto tuvo una media de 8/10 y a los cinco minutos de 9/10.

No se registraron muertes maternas ni óbitos.

Síndrome preeclampsia- eclampsia (PE)

Se encontraron 19 casos de síndrome preeclampsia – eclampsia, de los cuales 13 eran primigestas y 5 multíparas. El análisis univariado de la asociación entre primiparidad y desarrollo de PE fue estadísticamente significativo ($p = 0,003$, $OR=4,5$ IC 95% 1,5; 13,17).

La media de la edad materna fue de 28 ± 7 años. La mediana de EG al momento del diagnóstico fue de 31 semanas. No hubo asociación entre la edad materna mayor a 35 años y el desarrollo de PE ($p = 0,551$).

Dentro de la sintomatología observada, hubo 17 pacientes con cifras elevadas de presión arterial, 5 presentaron cefaleas y dolor abdominal, 2 náuseas y vómitos y 2 edemas de miembros inferiores. Ninguna paciente presentó ictericia.

Las medias encontradas en el hepatograma fueron para BT 0,75 mg/dl, BD 0,47 mg/dl y BI 0,19 mg/dl, TGO 82 U/L, TGP 95 U/L y GGT 54 U/L. La media para el cociente proteinuria/creatininuria fue de 1,45 g/g. Los niveles medios de LDH fueron de 680 U/L. El valor de uricemia medio fue de 6,08 mg/dl. Ninguna paciente presentó alteración de la crisis.

Respecto a la función renal, la media de azoemia fue de 28 mg/dl y de creatininemia 0,72 mg/dl.

En cuanto a los resultados obstétricos, la vía de finalización fue la cesárea en 17 pacientes, mientras que sólo 2 fueron partos vaginales. 12 de los partos fueron pretérmino siendo la media de EG a la finalización de $31,7 \pm 5,5$ semanas. Existió asociación entre PE y cesárea ($p=0,011$, $OR=5,9$ IC 95% 1,2; 27,5). No se registró ninguna muerte materna.

Con respecto a los resultados fetales, se registraron 2 óbitos y 4 de los recién nacidos fueron PEG. Las medias para el valor de APGAR al minuto y a los cinco minutos fueron de 7 y 8 respectivamente.

Síndrome HELLP:

Se registraron 7 pacientes con este diagnóstico. La media de edad materna fue de 24 ± 6 años y la mediana de edad gestacional al diagnóstico fue de 32 semanas. 6 de las pacientes presentaron PA elevada al momento del diagnóstico.

5 experimentaron dolor abdominal, 4 náuseas y 3 vómitos, 2 edemas de miembros inferiores, 1 coluria y 1 cefalea.

La media para los distintos parámetros del hepatograma fue para BT de 0,95 mg/dl, BD de 0,64 mg/dl y BI de 0,30 mg/dL. En cuanto a las transaminasas TGO 154 ± 143 mg/dl, TGP 150 ± 124 mg/dl y GGT 60 U/L. Los niveles medios de LDH fueron de 634 U/L y la media del cociente proteinuria/creatininuria fue de 1,81 g/g.

La media de la hemoglobina fue de 12,2 g/dl, de plaquetas fue 111 mil/mm³ y leucocitos de 14,94 mil/mm³.

En cuanto a la vía de finalización del embarazo en 6 casos fue mediante cesárea y en 1 mediante parto vaginal. Se constataron 2 óbitos (a las 23 y 26 semanas de gestación) y 5 pretérminos. La media de edad gestacional al momento de la finalización del embarazo fue de $31,8 \pm 5,4$ semanas, con una media de peso al nacer de 1980 ± 983 gramos y una mediana de 2029 gramos, ninguno de los recién nacidos fue PEG. La media de APGAR al minuto fue de 5 y a los cinco minutos fue de 7.

Hiperemesis gravídica:

3 pacientes fueron diagnosticadas con hiperemesis gravídica. La media de edad materna fue de 29 ± 6 años. La edad gestacional al momento del diagnóstico fue de 12, 21 y 28 semanas, teniendo esta última antecedentes de enfermedad psiquiátrica (trastorno de personalidad tipo B).

La sintomatología común a dichas pacientes fue la presencia de vómitos incoercibles, adelgazamiento y anorexia. Ninguna de ellas presentó elementos de deshidratación.

En el hepatograma se observa una media de BT de 0,9 mg/dl, TGO 57 U/L mg/dl TGP 62 U/L y GGT 49 U/L. Una de las pacientes presentó hipopotaseamia de 3,1 mEq/L, no hubo alteraciones en la función renal en ninguno de los tres casos.

En cuanto a los resultados maternos-fetales, en 2 de las pacientes la vía de finalización del embarazo fue por cesárea y en 1 por parto vaginal siendo la media de edad gestacional de $36,6\pm 4,9$ semanas y registrándose un único parto pretérmino. La media de peso al nacer fue de 2772 ± 952 gramos y la mediana de 3118 gramos. La media de APGAR fue de 8 al minuto y 10 a los 5 minutos.

No se observaron muertes maternas ni fetales por esta patología.

Hígado graso agudo:

2 pacientes fueron diagnosticadas con hígado graso en el embarazo. La media de edad materna fue de 28 ± 4 años. La edad gestacional en el diagnóstico fue de 33 semanas para ambas pacientes. Las dos pacientes se manifestaron con vómitos y dolor abdominal.

En el hepatograma la media de BT fue de 2,06 mg/dl, BD 1,77 mg/dl y BI 0,30 mg/dl. Los niveles de transaminasas tuvieron una media de 101 U/L para TGP y 70 U/L para TGO.

La media de hemoglobina fue de 12,9 g/dl, de leucocitos de 9,18 mil/mm³ y plaquetas 237,50 ml/mm³. Presentaron una media de azoemia de 13 mg/dl y de creatininemia de 0,62 mg/dl. Se reportó un caso de hipoglicemia con valor de 0,54 mg/dl.

La vía de finalización de ambas gestaciones fue mediante cesárea, los dos fueron pre término con una media de edad gestacional de $33,5\pm 0,7$ semanas. 1 recién nacido fue PEG.

La media de APGAR para el minuto fue 9 y a los cinco fue de 9,5.

No se observó mortalidad materna ni fetal.

Enfermedades hepáticas no relacionadas con el embarazo:

De novo/Intercurrentes (aparece en el embarazo) y crónicas preexistentes.

En 24 pacientes se realizó diagnóstico de enfermedad hepática no relacionada con el embarazo. 11 pacientes presentaron patología de la vía biliar, 7 colangitis aguda y 4 pancreatitis aguda litiásica. Este grupo de pacientes tuvo una media de edad materna de 26 ± 6 años y la edad gestacional al diagnóstico fue de $25,0\pm 10,0$ semanas.

En cuanto a las alteraciones en el hepatograma la media de BT fue de 1,74 mg/dl y la de BD de 1,57 mg/dl. La media de TGP fue de 102 U/L, TGO 80 U/L y GGT de 76 U/L.

En cuanto a los síntomas todas las pacientes presentaron vómitos y dolor abdominal, 10 náuseas, 2 prurito, ictericia y coluria, 1 paciente hipocolia/acolia y 1 fiebre.

En 6 pacientes el diagnóstico fue infección con DOM (disfunción de órgano múltiple): 3 de ellas correspondieron a sepsis nefrourológica secundaria a pielonefritis gravídica, 2 a Neumonías, y 1 meningitis aguda supurada. Esta última paciente falleció a las 20 semanas de EG.

3 pacientes se presentaron con estado de mal epiléptico, 3 con estado hipertensivo no proteinúrico y 1 con lupus con compromiso hepático.

Alteraciones en el hepatograma sin diagnóstico especificado:

18 pacientes tuvieron alteraciones en el hepatograma sin diagnóstico específico. La media de edad materna en este grupo fue de 26 ± 5 años y la edad gestacional al momento de la alteración del hepatograma fue de $33,3\pm 5,0$ semanas.

En cuanto al hepatograma la media BT fue de 0,56 mg/dl, BD de 0,25 mg/dl y BI de 0,35 mg/dl. Los valores de TGO presentaron una media de 62 U/L, TGP de 89 U/L y GGT de 64 U/L. Los niveles medios de LDH fueron de 314 U/L.

En la **Tabla 7** se presentan las medias observadas en el hepatograma para cada patología específica del embarazo, no relacionadas al mismo y aquellas en las cuales no se realizó ningún diagnóstico respecto a la alteración.

Diagnóstico	BT mg/dL	BD mg/dL	GGT (U/L)	TGP (U/L)	/TGO (U/L)	FA (U/L)
Colestasis intrahepática	0,74	0,56	33	293	153	250
Preeclampsia/eclampsia	0,76	0,48	54	95	82	168
HELLP	0,96	0,65	60	150	154	263
Hiperemesis gravídica	0,91	0,57	49	62	57	108
Hígado graso agudo	2,07	1,77	62	101	70	164
Otros Diagnósticos	1,22	1,05	63	74	61	178
Sin diagnóstico	0,56	0,26	64	89	62	164

Tabla 7: Medias encontradas en cada grupo para las variables del hepatograma.

6. DISCUSIÓN:

La originalidad de este estudio radica en que no existen en nuestro medio trabajos que reporten la prevalencia de alteraciones del hepatograma y sus etiologías en el embarazo. Encontramos una prevalencia de alteraciones del hepatograma de 3,8% y de enfermedades hepáticas -específicas y no relacionadas con el embarazo- de 3,1%. Si bien este estudio tiene las limitaciones derivadas de ser retrospectivo y de estar realizado en un centro de referencia para la patología médica del embarazo, lo que puede representar un sesgo, los resultados coinciden con los reportados en la literatura. (1)

La enfermedad hepática más frecuente dentro de las específicas del embarazo fue la colestasis intrahepática (1%), seguida del síndrome preeclampsia-eclampsia (0,7%), síndrome HELLP (0,2%), hiperemesis gravídica (0,1%) y por último el hígado graso agudo (0,07%). Cabe destacar que esta prevalencia está referida exclusivamente a aquellas formas de presentación con compromiso hepático, lo que para el caso de la preeclampsia-eclampsia y la hiperemesis gravídica determina que ella haya sido menor que la referido en la literatura para estas patologías consideradas globalmente.

De las 27 pacientes que presentaron colestasis intrahepática se encontró una mediana de TGP y TGO aumentada, de 198 y 90 U/L respectivamente, siendo los niveles de TGP mayores a los de TGO, de acuerdo a lo descrito en la bibliografía. (11) No se encontraron otras alteraciones en el hepatograma.

Sólo en 2 de 27 pacientes contamos con la determinación de los niveles de ácidos biliares en sangre. Esto obedece a que en el periodo estudiado ésta no estuvo disponible rutinariamente en nuestro Hospital. Sería de interés en el futuro recabar este dato en forma prospectiva por la

importancia de relacionar los niveles de ácidos biliares en sangre materna con los resultados obstétricos.

Con respecto a la presentación clínica, si bien en la mayoría de las pacientes la colestasis debutó en el tercer trimestre, es importante señalar que en dos pacientes lo hizo precozmente en el curso del embarazo, lo que señala la importancia de no excluir la consideración de este diagnóstico cuando la presentación es atípica.

La mayoría de las pacientes se presentaron con síntomas específicos de esta enfermedad como lo es el prurito palmo-plantar. Otros síntomas inespecíficos fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal, coluria, ictericia e hipocolia/acolia.

En cuanto a la vía de finalización y complicaciones fetales, en más de la mitad la finalización del embarazo fue por cesárea y se trató de pretérminos, en coincidencia con lo reportado en la bibliografía. (29) La edad gestacional al momento de la finalización fue variable, entre 30 y 40 semanas, lo que podría poner en evidencia la necesidad de establecer recomendaciones o guías de actuación clínica a nivel nacional con respecto a la conducta terapéutica en esta entidad.

En las 19 pacientes que presentaron preeclampsia-eclampsia el nivel de transaminasas tuvo una media que triplicó los valores normales (TGO $82,15 \pm 88,2$ y TGP $95,52 \pm 151,0$ U/L). A diferencia de lo referido en la bibliografía, la bilirrubina se mantuvo dentro de los rangos normales en todos los casos. (40)

La mayoría de las pacientes se presentó con hipertensión y proteinuria. La mediana de la edad gestacional al diagnóstico fue de 31 semanas, lo que es concordante con el hecho de que se trató de pacientes con preeclampsia severa, con alteración hepática.

En 17 de 19 pacientes la vía de finalización del embarazo fue la cesárea encontrándose una asociación significativa entre el diagnóstico de síndrome preeclampsia – eclampsia y esta vía de finalización. Esto se explica por el hecho de que tratándose de formas severas de presentación la interrupción de la gestación se realizó de urgencia. 12 fueron partos de pretérmino y la media de EG al momento del parto de 31,7 semanas.

En este grupo hubo 2 óbitos, lo cual también es acorde con la gravedad de la patología y la importancia de su diagnóstico precoz.

En las 7 pacientes que presentaron síndrome HELLP, la media del nivel de transaminasas fue de cinco veces su valor normal (TGO $154,4 \pm 143,9$ y TGP $150,4 \pm 124,4$ U/L). A diferencia de lo reportado en la bibliografía, la bilirrubina se mantuvo dentro de rangos normales en este grupo.

La mediana de edad gestacional al diagnóstico fue de 32 semanas, en concordancia con lo referido en la bibliografía. (38)

5 de 7 pacientes presentaron además de dolor abdominal síntomas inespecíficos como náuseas y vómito. Si bien el número de pacientes es bajo para realizar un análisis estadístico, parece importante insistir en que la presencia de estos síntomas -frecuentes en el embarazo- deben alertar sobre patologías potencialmente graves cuando se presentan en esta etapa de la gestación. Se reportaron 2 óbitos este grupo. El resto de los partos correspondieron a pretérminos, en 6 la vía de finalización fue por cesárea y 1 fue un parto vaginal. Estos resultados no difieren de lo mencionado en la bibliografía. (40)(45)

En 3 pacientes el diagnóstico fue de hiperemesis gravídica. El escaso número de pacientes impide analizar los datos obtenidos. Si bien la baja prevalencia encontrada para esta condición podría relacionarse con la baja frecuencia de alteración del hepatograma en la hiperemesis, podría tratarse también de una limitación vinculada al análisis retrospectivo y al subregistro del diagnóstico en la historia clínica.

En 2 pacientes el diagnóstico fue hígado graso agudo del embarazo. En ambos casos la presentación paraclínica fue con BT elevada a predominio de la BD y niveles de transaminasas aumentados. En este grupo tampoco es posible analizar resultados por el escaso número pero mencionamos que los síntomas que motivaron el diagnóstico fueron vómitos y dolor abdominal en el tercer trimestre para reiterar la importancia de considerar el diagnóstico de las patologías graves específicas del tercer trimestre ante su presencia.

No hubo mortalidad materna ni fetal en este grupo. 1 de los recién nacidos fue un PEG.

La cuarta parte de los hepatogramas alterados correspondieron a pacientes con patologías hepáticas no relacionadas con el embarazo, lo que coincide con lo descrito en otras series. En este grupo, la patología litiásica de la vía biliar ocupa el primer lugar en frecuencia, hallazgo que se relaciona con los cambios fisiológicos del embarazo ya mencionados que favorecen la litogénesis. (1) Los síntomas que presentaron estas pacientes fueron prurito, ictericia, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Siendo las enfermedades hepáticas específicas del embarazo diagnósticos de exclusión, es imprescindible considerar siempre a la patología litiásica de la vía biliar en el diagnóstico diferencial por su elevada prevalencia durante la gestación.

No pudo establecerse la etiología a la que obedeció la alteración del hepatograma en 18 casos. En este último grupo es donde es más clara la limitación del estudio retrospectivo. Teniendo en cuenta la importancia de establecer a qué corresponden las alteraciones del hepatograma durante la gestación por la potencial gravedad de las enfermedades que se manifiestan mediante las mismas, un estudio prospectivo podría contribuir a profundizar en su

conocimiento y en el diseño de un algoritmo de estudio con el objetivo de establecer precozmente el diagnóstico de estas enfermedades.

7. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS:

Este es el primer estudio nacional que reporta la prevalencia de las alteraciones en el hepatograma durante el embarazo, sus etiologías y principales características en una población de nuestro medio. Los resultados son en general concordantes con lo referido en la literatura. Es necesario realizar estudios prospectivos que aporten a la profundización del conocimiento de los aspectos relevados en este trabajo con el objetivo de protocolizar algoritmos diagnósticos aplicables a nuestras condiciones ante el hallazgo de alteraciones en el hepatograma. Como hemos discutido, el diagnóstico de las enfermedades hepáticas específicas del embarazo es siempre de exclusión y debe realizarse precozmente para mejorar el pronóstico materno y fetal.

8. AGRADECIMIENTOS:

A la Clínica Médica “B” Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Leonardo Sosa

A la Clínica Ginecológica “B”. Hospital de Clínicas. Prof Adj. Javier Ferreiro, Residente
Valentina López

Al Departamento de Registros Médicos. Sección Estadística. Hospital de Clínicas.

9. ANEXOS

Anexo 1:

<u>Nombre de la variable</u>	<u>Definición operativa y conceptual</u>	<u>Tipo de variable</u>	<u>Escala de medida</u>	<u>Valores que puede tomar la variable</u>
Edad	Edad cumplida en años registrada en historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	Edad en años
Raza		Cualitativa	Nominal	Blanca Afrodescendiente Asiática Indígena
Número de embarazos	N° de gestas, sin contar la actual, registrado de historia clínica.	Cuantitativa discreta.	De razón	N° de embarazos previos.
Antecedentes de patología hepática	Presencia o ausencia de antecedentes de patología hepática, según datos recabados en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/ NO
Antecedentes de patología hepática específica del embarazo	Presencia o ausencia de patología hepática específica del embarazo recabado mediante registro en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Edad gestacional	Edad gestacional en la cual fue detectada la alteración en el hepatograma, en la historia clínica	Cuantitativa continua	Ordinal	Edad gestacional (semanas)
Diagnóstico realizado	Patología a la cual se atribuyó la alteración del hepatograma, según historia clínica	Cualitativa	Nominal	1.Hiperemesis gravídica 2.Colestasis intrahepática del embarazo 3.Hígado graso agudo del embarazo 4. Preeclampsia 5. Eclampsia 6. Sd. de HELLP 7. Otros 8. Sin diagnóstico
Vómitos	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/ NO
Náuseas	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Anorexia	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO

Adelgazamiento	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Deshidratación	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Dolor abdominal	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Prurito	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Ictericia	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Coluria	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Hipocolia	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Fiebre	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Poliuria	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Polidipsia	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Hipertensión arterial	Ausencia o presencia, según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Proteinuria	Ausencia o presencia de proteinuria 0.30 g/24 hs o coc pr/cr > 0.30 g/g. Según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Edemas	Ausencia o presencia. Según lo recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/NO
Valores del hepatograma	Valores del hepatograma: BT -BD/Bind -TGO - TGP - GGT Según lo recabado de historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	
Ecografía de abdomen	Realización o no de ecografía de abdomen, según la información registrada en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Normal Patológica
Serología viral	Incluye VHA, VHC, VHB. Según lo encontrado en historia clínica.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	No reactivo Reactivo

Dosificación de ac biliares	Se considera positivo con punto de corte determinado por el laboratorio. Se verá estos datos en la hist.clinica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positivos Negativos
Azoemia	Valores de azoemia mg/dl, recabados de historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	
Creatininemia	Valores de creatininemia mg/dl obtenido de historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	
Ionograma	Resultado de ionograma, registrado en historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	
Indice pr/cr	Indice pr/cr > 0.3 g/g, obtenido de historia clínica	Cualitativa continua	Nominal	POSITIVO NEGATIVO
Hemograma	Valor de HB, PLT en la historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	
LDH	Resultado obtenido a través de historia clínica	Cuantitativa, continua	De razón	
Uricemia	Resultado recabado en la historia clínica	Cuantitativa, continua	De razón	
Glicemia	Resultado registrado de historia clínica.	Cuantitativa, continua	De razón	
Aborto	Expulsión de un feto menor a 500 gr o 20 semanas de EG según historia clínica	Cualitativa	Nominal	
Óbito	Muerte fetal mayor a 500 gr o luego de las 20 sem de EG, recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal	
Pretérmino	Parto que se da antes de las 37 semanas, según historia clínica.	Cualitativa	Nominal	
PEG (pequeño para la edad gestacional)	Se considerará a aquel peso fetal o del recién nacido que se encuentra por debajo de dos desviaciones estándar debajo de la media para la edad gestacional o un peso menor al percentil 10 para la edad gestacional en curvas de crecimiento intrauterino, obtenido de hist.clinica	Cualitativa	Nominal	
Muerte perinatal	Descripción del tipo de fallecimiento, en caso de que ocurra. Recabado de historia clínica	Cualitativa	Nominal	
Muerte materna		Cualitativa	Nominal	

Vía de finalización	Vía por la cual llegue a su fin la gestación. Dato obtenido de historia clínica	Cualitativa	Nominal	Parto vaginal Cesárea
EG al nacer	EG del recién nacido, recabado en historia clínica.	Cuantitativa continua	De razón	EG en semanas
Peso	Peso del RN grs, registrado en historia clínica.	Cuantitativa continua	De razón	
APGAR	Apgar al nacer, dato obtenido de historia clínica	Cuantitativa continua	De razón	

10. BIBLIOGRAFIA:

- 1) Guntupalli, S. R., & Steingrub, J. (2005). Hepatic disease and pregnancy: An overview of diagnosis and management. *Critical Care Medicine*, 33(10 SUPPL). <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000182555.39644.7F>
- 2) Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA, Almashhrawi AA, et al. Liver diseases in pregnancy : Diseases not unique to pregnancy. 2013;19(43).
- 3) Yap PS, Moons V. Hepatic problems during pregnancy. 2002;60(8):340-2.
- 4) Geenes V, Williamson C. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(5):612-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.003>
- 5) Kamimura K, Abe H, Kawai H, Kamimura H, Kobayashi Y, Nomoto M, et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5183–90.
- 6) Amy A. Flick, MD; Daniel A. Kahn, MD, PhD. Fisiología materna durante el embarazo y fisiología fetal y neonatal temprana. Capítulo 8.
- 7) Mishra N, Mishra VN, Thakur P. Study of Abnormal Liver Function Test during Pregnancy in a Tertiary Care Hospital in Chhattisgarh. *J ObstetGynecol India*. 2016;66(1):129–35.
- 8) Than NN, Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. *BestPract Res ClinGastroenterol* [Internet]. 2013;27(4):565–75. Availablefrom: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2013.06.015>
- 9) Ojeda González José, Rodríguez Álvarez Maritza, Estepa Pérez Jorge, Piña Loyola Carmen, Cabeza Poblet Bárbara. Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo. *Medisur* [Internet]. 2011 Oct [citado 2019 Mayo 15]; 9(5): 484-491. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000500011&lng=es. 23

- 10) Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64(4):933–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>
- 11) Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018;24:4080–90.
- 12) Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern Neonatal Med*. 2009;22(3):27483.
- 13) Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guide line: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(2):176–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
- 14) Pop CS, Jantea P, Dobrin D, Tomescu A, Nemeş RM, Niţu FM, et al. Liver disease in pregnancy. *ArchBalkMedUnion* [Internet]. 2015;50(2):246–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.01.004>
- 15) JL. Gallo, MC. Padilla. Renal function during pregnancy. *Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Motril. Granada. Vol. 27. Núm. 2. Páginas 41-67. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-funcion-renal-el-embarazo-8895>.*
- 16) Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. enero de 2008;115(1):109-12.
- 17) Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S, Pittsburgh TS, Sciences R, Womens M, et al. Nausea and Vomiting of Pregnancy-What's New? 2018;62-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5107351/#R40>
- 18) London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis gravidarum: A review of recent literature. *Pharmacology*. 2017;100(3-4):161-71.

- 19) Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, Painter RC, Mullin PM. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Sep 12;5(1):62.
- 20) Fejzo MS, Fasching PA, Schneider MO, Schwitulla J, Beckmann MW, Schwenke E, et al. Analysis of GDF15 and IGFBP7 in Hyperemesis Gravidarum. Support Causality Analyse von GDF-15 und IGFBP-7 bei Hyperemesis gravidarum unterstützt Kausalhypothese Authors. 2019;382-8.
- 21) Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2016;40(2):141-53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>
- 22) Chacko KR, Wolkoff AW. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy : New Diagnostic Insights. 2017;16(2):176-8.
- 23) Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function , changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. 2019;2979-84.
- 24) Çelik S, Çalışkan CS, Çelik H, Güçlü M, Başbuğ A. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2019;90(4):217-22.
- 25) Ovidia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Illio C Di, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers : results of aggregate and individual patient data meta- analyses. :899-909.
- 26) Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. 2019;(36):6-11.
- 27) Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10174):853-4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32323-7)

- 28) Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol [Internet]. 2018;231:180-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
- 29) Majewska A, Godek B, Bomba-opon D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus . A retrospective analysis. 2019;90(8):458-63.
- 30) Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynaecol Reprod Med [Internet]. 2018;1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2018.06.003>
- 31) Liu, J., Ghaziani, T. T., & Wolf, J. L. (2017). Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. American Journal of Gastroenterology, 112(6), 838–846. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.54>
- 32) Hadi Y, Kupec J. Fatty Liver In Pregnancy. [Updated 2019 Jul 22]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545315>
- 33) Ch'ng, C. L., Morgan, M., Hainsworth, I., & Kingham, J. G. C. (2002). Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut, 51(6), 876–880. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427793> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1773454>
- 34) Allen, A. M., Kim, W. R., Larson, J. J., Rosedahl, J. K., Yawn, B. P., McKeon, K., & Hay, J. E. (2016). The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 14(2), 287–294.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.022
- 35) Hershman M, Mei R, Kushner T. Implications of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on Pregnancy and Maternal and Child Outcomes. 2019;15(4).

- 36) Ziki E, Bopoto S, Madziyire MG, Madziwa D. Acute fatty liver of pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):259. Published 2019 Jul 22.
- 37) Goel, A., Ramakrishna, B., Zachariah, U., Ramachandran, J., Eapen, C. E., Kurian, G., & Chandy, G. (2010). How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut*, 60(1), 138–139. doi:10.1136/gut.2009.198465
- 38) Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(2):176–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.430>
- 39) Das S, Das R, Bajracharya R, Baral G, Jabegu B. Incidence and Risk Factors of Pre-Eclampsia in the Paropakar Maternity and Women's Hospital , Nepal : A Retrospective Study. 2019;(1):1-8.
- 40) Crispino P, Fontanella L, Gnerre P. Liverdiseases and pregnancy. *Ital J Med*. 2017;11(3):278–87.
- 41) Kelly C, Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: A curriculum-basedreview. *FrontlineGastroenterol*. 2018;9(3):170–4.
- 42) Sepulveda-Martinez A, Romero C, Juarez G, Hasbun J, Parra-Cordero M. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. *RevMedChil*. 2015;143(5):627–36.
- 43) Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, ElevatedLiverEnzymes, and LowPlateletCount (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *MedSciMonit*. 2016;21:3777–83.
- 44) Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Scioscia M, Iacobelli S, Hulsey TC. Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017;123:72–7.

- 45) Berhan Y. No Hypertensive Disorder of Pregnancy; No Preeclampsia-eclampsia; No Gestational Hypertension; No Hellp Syndrome. Vascular Disorder of Pregnancy Speaks for All. *Ethiop J Health Sci* [Internet]. 2016;26(2):177–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27222631><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4864347>
- 46) Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), OMS. Pautas CIOMS 2017 [Internet]. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. 2017. 5-8 p. Pauta 12. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf.
- 47) Decreto 379/008, Normativa y avisos legales de Uruguay - IMPO, Consejo de ministros, Montevideo, 4 de agosto 2008. Capítulo 3, artículo 12.
- 48) Consejo de Organizaciones Internacionales, (CIOMS) de las CM. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos [Internet]. *Index Infectológico*. 2002. 1-119 p. Pauta 17. Disponible en: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/pautas_eticas_internacionales.htm