



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador

**FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

**“EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON
HEPATOPATÍAS DEL EMBARAZO ATENDIDAS EN EL HOSPITAL DE LA
POLICÍA N°1 Y HOSPITAL DE ESPECIALIDADES JOSÉ CARRASCO ARTEAGA
EN EL PERÍODO 2017 A 2019.”**

**TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCION DEL TITULO DE ESPECIALISTA
GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA**

Autores: Flor María Lara Aldás

Silvia Johanna Lozada Calle

Director de Tesis: Dr. Gustavo Enrique Calle Hinojosa

Asesor Metodológico: Mtr. Ana María Troya Zuleta

QUITO, 2022

AGRADECIMIENTO

Dios, tu amor y tu bondad no tiene fin, nos permites sonreír ante todos nuestros logros que son resultado de tu ayuda, y cuando caemos y nos pones a prueba, aprendemos de nuestros errores para ser mejores seres humanos.

Gracias a Dios por iluminar cada paso de nuestro camino, por permitir tener y disfrutar a nuestra familia. A nuestras familias un infinito gracias por el amor, apoyo y consejos que nos han permitido cumplir siempre nuestros sueños.

Gracias a nuestros maestros, personas de gran sabiduría quienes se han esforzado por ayudarnos a cumplir nuestra meta.

Finalmente expresamos nuestro más sincero agradecimiento al Dr. Gustavo Calle principal colaborador durante todo este proceso, quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza nos facilitó el desarrollo de este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios, por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

A nuestras familias cuyo amor, paciencia y esfuerzo nos han permitido llegar a cumplir nuestros anhelos.

A nuestros maestros y amigos, quienes con su conocimiento de la vida nos han empujado hacia adelante.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	ii
DEDICATORIA	iii
ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE ANEXOS	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
CAPÍTULO I	1
1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.3 JUSTIFICACIÓN	3
1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	4
1.5 OBJETIVOS	4
1.5.1 Objetivo General	4
1.5.2 Objetivos Específicos	4
1.6 HIPÓTESIS	5
CAPÍTULO II	6
MARCO TEÓRICO	6
2.1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES DEL EMBARAZO	6
2.2 ENFERMEDADES HEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL EMBARAZO	6
2.2.1 Hiperémisis gravídica con disfunción hepática	7
2.2.2 Colestasis intrahepática del embarazo	8
2.2.3 Preeclampsia	10
2.2.4 Síndrome de HELLP	12
2.2.5 Hígado graso agudo del embarazo	14

2.3	15
CAPÍTULO III	16
METODOLOGÍA	16
3.1 TIPO DE ESTUDIO	16
3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	16
3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	18
3.3.1 Población	18
3.3.2 Muestra	18
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	19
3.4.1 Criterios de inclusión	19
3.4.2 Criterios de exclusión	19
3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	20
3.6 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	21
3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS	21
3.7.1 Consentimiento informado	23
CAPÍTULO IV	24
RESULTADOS	24
CAPÍTULO V	30
DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO VI	34
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	34
6.1 CONCLUSIONES	34
6.2 RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	37
ANEXOS	46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo	7
	5

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de HELLP	13
Tabla 3: Operacionalización de variables	16
Tabla 4: Valores de laboratorio de las pacientes del grupo de casos	25
Tabla 5: Distribución porcentual de las características sociodemográficas de las pacientes	26
Tabla 6: Distribución porcentual de las características clínicas, obstétricas y antecedentes patológicos de las pacientes	27
Tabla 7: Determinación de riesgo según los factores gineco-obstétricos de las pacientes.	28
Tabla 8: Determinación de riesgo según los antecedentes personales y familiares de las pacientes.	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución porcentual de acuerdo a las hepatopatías de las pacientes	24
Figura 2. Distribución de la edad del grupo casos	25

ÍNDICE DE ANEXOS

RESUMEN

Introducción: Las mujeres gestantes pueden desarrollar diferentes patologías hepáticas pudiendo ser agudas o crónicas, cuando no son manejadas de manera adecuada incrementan la probabilidad de presentar complicaciones materno perinatales. La identificación oportuna de factores de riesgo asociados a enfermedades hepáticas es de vital importancia para un diagnóstico y manejo adecuado de las pacientes. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados a la presentación de hepatopatías del embarazo atendidas en el Hospital de la Policía

Nº1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019. **Materiales y métodos:** Estudio de tipo observacional retrospectivo caso control en el Hospital de la Policía Nº1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, la población de estudio estuvo constituida por 118 historias clínicas de las pacientes gestantes, 59 casos y 59 controles. Para el análisis de datos se empleó el software estadístico SPSS donde se procedió a calcular los factores de riesgo asociados a la presentación de hepatopatías del embarazo para ello se empleó el Odd Ratio, con su respectivo intervalo de confianza al 95%. **Resultados:** Se determinó como factor de riesgo para presentar hepatopatías en el embarazo al índice de masa corporal (OR: 2.59- IC95%: 1.1-6.0). **Conclusiones:** Se determinó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hepatopatías en el embarazo y el índice de masa corporal, pero es necesario incrementar la muestra para verificar la asociación entre las demás variables.

Palabras Clave: Embarazo, enfermedad hepática, factor de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Pregnant women can develop different liver pathologies, which can be acute or chronic, and when they are not adequately managed, they increase the probability of presenting maternal and perinatal complications. The timely identification of risk factors associated with liver disease is of vital importance for an adequate diagnosis and management of patients.

Objective: To identify the risk factors associated with the presentation of hepatopathies of pregnancy attended at the Hospital de la Policía Nº1 and Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga in the period 2017 to 2019. **Materials and methods:** Observational

retrospective case-control study at the Police Hospital N°1 and José Carrasco Arteaga Specialties Hospital, the study population consisted of 118 medical records of pregnant patients, 59 cases and 59 controls. For data analysis, SPSS statistical software was used to calculate the risk factors associated to the presentation of hepatopathies during pregnancy, using the Odd Ratio with its respective 95% confidence interval. **Results:** Body mass index (OR: 2.59- 95% CI: 1.1-6.0) was determined as a risk factor for presenting hepatopathies in pregnancy. **Conclusions:** It was determined that there is a statistically significant association between the presence of liver disease in pregnancy and body mass index, but it is necessary to increase the sample to verify the association between the other variables.

Key words: Pregnancy, liver disease, risk factor.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Las hepatopatías durante el embarazo plantean un desafío clínico único, ya que pueden afectar la vida tanto de la madre como del feto. La enfermedad hepática relacionada con la gestación afecta aproximadamente al 3% de los embarazos y puede ser mortal (Alghamdi & Fleckenstein, 2019; García-Romero et al., 2019).

El reconocimiento y el diagnóstico oportunos son esenciales para instituir estrategias de manejo adecuadas. Se clasifican en dos categorías principales: relacionadas con el embarazo; y aquellos no relacionados que están presentes de novo o son enfermedades hepáticas crónicas preexistentes (García-Romero et al., 2019; Ma et al., 2019).

Las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo incluyen hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo (CIE), hígado graso agudo del embarazo (AFLP, por sus siglas en inglés), preeclampsia y síndrome de HELLP. Los trastornos hepáticos asociados con el embarazo presentan una ocurrencia trimestral específica, mientras que las enfermedades hepáticas no relacionadas con el embarazo pueden ocurrir en cualquier momento (García-Romero et al., 2019).

Los síntomas pueden variar según la gravedad de la lesión hepática, desde dolor abdominal, náuseas y vómitos hasta signos de insuficiencia hepática aguda. El diagnóstico se puede determinar en la gran mayoría de los casos mediante parámetros clínicos, de laboratorio y de imagen. Rara vez se necesita una biopsia de hígado para hacer el diagnóstico (Alghamdi & Fleckenstein, 2019).

Las decisiones terapéuticas deben tomarse considerando las implicaciones tanto para la madre como para el niño, y se requiere un diagnóstico rápido en las enfermedades hepáticas graves porque la decisión del parto inmediato determinará el resultado materno y fetal. Los principales factores que determinan el pronóstico materno dependen del tipo de enfermedad hepática, el grado de deterioro de la función hepática sintética, metabólica y excretora y el momento del parto (García-Romero et al., 2019).

La historia clínica debe incluir enfermedades de embarazos previos y complicaciones hepáticas asociadas, uso de drogas intravenosas, transfusiones, si los embarazos se llevaron a término y uso de anticonceptivos orales. Además, el paciente debe ser evaluado en busca de datos clínicos

que puedan sugerir disfunción hepática como náuseas, vómitos, ictericia, prurito generalizado, dolor abdominal, poliuria y polidipsia en ausencia de otras morbilidades como enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes (García-Romero et al., 2019).

El objetivo principal de este estudio fue describir los factores de riesgo asociados a hepatopatías en el embarazo ya que un reconocimiento oportuno de los mismos, incluso desde el primer nivel de atención, determina un correcto abordaje de la patología por un equipo multidisciplinario, cuyo objetivo principal será el bienestar materno fetal.

1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Según los registros publicados por el Grupo Interinstitucional de Estimación de la Mortalidad Materna de las Naciones Unidas, en el año 2015 se reportaron 303.000 fallecimientos maternos, de los cuales el 40% correspondía a muertes relacionadas con hemorragias, mientras que del 60% restante la gran mayoría se asociaba con preeclampsia severa (Ozimek & Kilpatrick, 2018), la cual reporta dentro de su presentación clínica y heterogeneidad la presencia de alteración en la función hepática con llevando entre el 15 al 30% de los casos con gravedad a su asociación con síndrome de HELLP (Panther & Blum, 2008).

Se estima que la Hiperémesis Gravídica afecta al 0,3% -3,6% de todos los embarazos en todo el mundo (Austin et al., 2019). La colestasis intrahepática del embarazo es la enfermedad hepática más común específica del embarazo, la incidencia más alta se ha informado en América del Sur y Europa (Alghamdi & Fleckenstein, 2019; García-Romero et al., 2019). El hígado graso agudo del embarazo es una rara complicación del embarazo que afecta aproximadamente a 1 de cada 7000 a 1 de cada 20,000 embarazos (García-Romero et al., 2019; Westbrook et al., 2016). La preeclampsia afecta entre el 5 y el 8% de todos los embarazos (Phipps et al., 2019a). El síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas, también conocido como síndrome HELLP tiene una prevalencia del 0,5% al 0,9% de los embarazos (van Lieshout et al., 2019).

La Organización Panamericana de la Salud determina que cada día mueren en todo el mundo unas 830 mujeres por complicaciones relacionadas con el embarazo o el parto. Según la literatura, se ha informado una tasa de mortalidad de 0 a 25% entre las madres con enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo (Mikolasevic et al., 2018). Siendo las más severas el síndrome de HELLP y el hígado graso agudo del embarazo (Sepulveda-Martinez et al., 2015).

En el Ecuador según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) 2019 se determinan como segunda causa de muerte materna a los trastornos Hipertensivos del Embarazo dentro de los que se encuentran la Preeclampsia, HELLP e Hígado agudo graso del embarazo (INEC, 2019). Este problema de salud pública, ha hecho que en el país se implemente programas y estrategias dirigidas a la prevención y control de estas enfermedades, sin embargo no existe información actualizada sobre estos datos en el país por lo que se han tomado como área de estudio dos instituciones a nivel nacional en las que la evaluación de los factores de riesgo nos permitirán identificar a tiempo a todas aquellas gestantes con altas probabilidades de desarrollar complicaciones asociadas a las hepatopatías del embarazo, contribuyendo a disminuir la mortalidad materna y neonatal.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de hepatopatías en el embarazo se sitúa entre el 3%-5% de todas las gestaciones (Brady, 2020). De acuerdo con un comunicado publicado en el 2020 por la Asociación Americana para el Estudio del Hígado, las enfermedades hepáticas exclusivas de la gestación se presentan en 7.18 por cada 1,000 hospitalizaciones (García-Romero et al., 2019).

Las enfermedades hepáticas se consideran complicaciones potencialmente graves del embarazo, que pueden dar lugar a diversas morbilidades maternas y perinatales con consecuencias potencialmente graves, incluida la muerte materna o fetal (Toro et al., 2019).

Según la literatura, se ha informado una tasa de mortalidad de 0 a 25% entre las madres con enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo (Mikolasevic et al., 2018). Siendo las más severas el síndrome de HELLP y el hígado graso agudo del embarazo (Sepulveda-Martinez et al., 2015).

Las decisiones terapéuticas de estas hepatopatías deben tomarse considerando las implicaciones tanto para la madre como para el niño, y se requiere un diagnóstico rápido en las enfermedades hepáticas graves porque la decisión de parto inmediato determinará el resultado materno y fetal (García-Romero et al., 2019).

Según estudios internacionales existen diversos factores que se encuentran asociados con la presentación de hepatopatías en las mujeres gestantes entre los principales que se pueden mencionar se encuentran: edad, índice de masa corporal, número de gestas, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, hipotiroidismo, trombocitopenia) factores hormonales,

geográficos, genéticos y hábitos toxicológicos maternos (Bellot et al., 2008; Moreira & López, 2010; Toro Rendon et al., 2019).

En torno a la prevención y detección oportuna de las enfermedades hepáticas en las mujeres embarazadas, es de vital importancia la implementación de procedimientos y técnicas de diversos profesionales con la finalidad de que se identifique de manera oportuna las pacientes que pueden desarrollar hepatopatías tomando en consideración los diversos factores antes mencionados.

Por otro lado el conocer los factores de riesgo asociados a hepatopatías permitirá educar a las pacientes en relación a su cuidado personal durante su embarazo, además la identificación oportuna ayuda al personal de salud a identificar a las pacientes susceptibles de seguimiento más estrecho durante el control prenatal, de esta manera lograr disminuir los índices de morbimortalidad y complicaciones asociadas a las enfermedades hepáticas.

Es por ello que el presente estudio buscó identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de hepatopatías en el embarazo, los resultados servirán, como una guía a los profesionales de la salud de esta área para un diagnóstico y manejo oportuno de las mismas.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la presentación de hepatopatías del embarazo en pacientes atendidas en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019?

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo General

Identificar los factores de riesgo asociados a la presentación de hepatopatías del embarazo atendidas en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas, clínicas, obstétricas y antecedentes patológicos, de las pacientes con diagnóstico de hepatopatías del embarazo en dos instituciones de salud.

- Analizar los factores de riesgo gineco-obstétricos (paridad, sexo fetal de la gestación actual, IMC)) relacionados con las hepatopatías del embarazo en gestantes hospitalizadas en dos instituciones de salud.
- Evaluar los antecedentes personales y familiares (edad, nivel de instrucción, ubicación domiciliaria, antecedente de Enfermedad hepato- biliar previa, antecedente familiar de hepatopatía del embarazo) como factores de riesgo relacionados con las hepatopatías del embarazo en gestantes hospitalizadas en dos instituciones de salud.

1.6 HIPÓTESIS

Existe asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de hepatopatías del embarazo atendidas en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 CAMBIOS FISIOLÓGICOS NORMALES DEL EMBARAZO

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo están poco estudiadas y representan un verdadero desafío para los profesionales consultores de ginecología y hepatología. 3 de cada 100 mujeres embarazadas se complican por algún tipo de enfermedad hepática, dichas complicaciones pueden acarrear consecuencias fatales para la madre como para el feto. Los distintos métodos para el diagnóstico y las terapias deben de incluir las implicaciones maternas y fetales, además, el diagnóstico rápido para los casos graves será fundamental, pues de este dependerá la decisión de realizar el término del estado de gestación y así preservar buenos resultados ginecológicos (Ma et al., 2019).

Las mujeres embarazadas atraviesan durante el periodo de gestación una serie de cambios fisiológicos que pueden simular una enfermedad hepática, por lo que es fundamental que en el abordaje se incluya la sospecha de enfermedades hepáticas. La gestación se encuentra asociado con un estado hiperdinámico, debido exclusivamente al gasto cardíaco materno y el aumento de la frecuencia cardíaca, sin demostrar algún tipo de cambio en el suministro de sangre al hígado (Murali et al., 2014; Westbrook et al., 2016).

El angioma en araña y el eritema palmar son los marcadores típicos de una enfermedad hepática, generados con frecuencia en el embarazo debido al estado hiperestrogénico, que es conveniente mencionar, desaparecen una vez se de el término del parto. La motilidad de la vesícula biliar disminuye en el embarazo, lo que directamente incide en la colestiasis. Las pruebas bioquímicas y hematológicas durante la gestación indican que existe una disminución de la albúmina en todo el período, teniendo un efecto más fuerte a medida como avanza el embarazo. (Mikolasevic et al., 2018; Shekhar & Diddi, 2015; Westbrook et al., 2016; Westbrook et al., 2016).

2.2 ENFERMEDADES HEPÁTICAS RELACIONADAS CON EL EMBARAZO

Dentro de las enfermedades hepáticas durante el embarazo se puede realizar una diferenciación entre las que se encuentran directamente relacionadas y las que no están relacionadas pero que se exacerban. Dentro de las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo se incluyen a la colestasis intrahepática del embarazo, el hígado graso agudo, el síndrome de hemólisis,

enzimas hepáticas elevadas y recuento bajo de plaquetas (síndrome HELLP), la preeclampsia y la hiperémesis gravídica (Wetbrook et al., 2016).

Los trastornos hepáticos asociados con el embarazo se van presentado en un período de tiempo específico. En el momento de la aparición de las manifestaciones clínicas, es fundamental que se realicen pruebas de la función hepática, para de esta manera determinar las estrategias de diagnóstico y tratamiento de los trastornos. Además, los factores principales que determinen el pronóstico materno – fetal dependerán exclusivamente del tipo de enfermedad hepática, el grado de alteración de la función hepática, metabólica, excretora y el momento del parto. (Jhirwal et al., 2022)

Dentro de los trastornos relacionados con el embarazo, la preeclampsia es la más común, la tasa de mortalidad general de las enfermedades hepáticas relacionadas fluctúa entre el 0 y el 25%. Si bien existen cambios fisiológicos importantes, se debe de poner atención a los indicadores elevados de transaminasas, ácidos biliares total en ayunas, bilirrubina o el tiempo de protrombina. (Liu et al., 2017; Shekhar & Dididi, 2015)

En la tabla 1 se indican las enfermedades hepáticas que se encuentran directamente relacionadas con el embarazo.

Tabla 1: Enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo

Tipo de enfermedad hepática
Hiperémesis gravídica
Colestasis intrahepática gestacional
Preeclampsia
Síndrome HELLP
Hígado graso agudo del embarazo

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

2.2.1 Hiperémesis gravídica con disfunción hepática

La hiperémesis gravídica es la forma grave de vómitos y náuseas intratables que provoca deshidratación, cetosis, pérdida de más del 5% del peso corporal y alteración del equilibrio electrolítico. Aproximadamente se suele encontrar entre el 0.30% y el 2.00% de los embarazos durante el primer trimestre de gestación, lo que ocasionalmente puede provocar hospitalización. De manera general, los síntomas se suelen manifestar antes de la novena semana de gestación y se terminan en la vigésima semana. La evaluación de la hiperémesis gravídica por inclusión y evaluación de otras causas se encuentra justificada en muy pocos

casos, principalmente cuando los vómitos persisten o comienzan en el segundo trimestre de gestación (Goel et al., 2014a; Kamimura, 2015; Kelly & Pericleous, 2018).

Las etiologías de la hiperémesis gravídica son los altos niveles de gonadotropina coriónica humana ejerciendo un efecto estimulante sobre el proceso secretor en el tracto gastrointestinal superior. También se ha indicado que la HCG puede activar fisiológicamente al receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), lo que resulta en una TSH suprimida y T4 elevada (Goel et al., 2014b; Lockwood et al., 2019; Niemeijer et al., 2014).

Las anomalías bioquímicas en esta enfermedad suelen ser comunes y pueden incluir desde una disfunción renal secundaria hasta una deshidratación. Las anomalías en las enzimas hepáticas suelen ocurrir en la mitad de los casos en los que se requiere atención hospitalaria. El tratamiento inmediato es indispensable, con una rehidratación intravenosa, corrección de la hiponatremia, administración de suplementos de tiamina y tratamiento antiemético para la reintroducción lenta de líquidos por vía oral y dieta (Goel et al., 2014b).

Además, se ha observado que las pacientes de mayor edad y la raza negra tienen mayor riesgo de aparición tardía de hiperémesis gravídica, las multíparas tienen mayor frecuencia de persistencia del cuadro después del primer trimestre y esta probabilidad es mayor según se incrementa la paridad. En muchas ocasiones tratamiento hospitalario para corregir las alteraciones hidroelectrolíticas presentes y múltiples complicaciones tanto digestivas como neurológicas (González-González et al., 2011).

Factores de riesgo de la hiperémesis gravídica

Los principales factores de riesgo que se asocian con esta hepatopatía son el aumento de la masa corporal, la diabetes preexistente, el asma, las enfermedades psiquiátricas, los trastornos de hipertiroidismo en una gestación anterior y el haber experimentado hiperémesis gravídica en un embarazo anterior (Frias, 2018; Goel et al., 2014a; Liu et al., 2017).

2.2.2 Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática es una de las enfermedades hepáticas más frecuentes que se presentan en la gestación, encontrándose típicamente en el segundo trimestre tardío o en el tercer trimestre; de acuerdo con Piechota & Jelski, la tasa de incidencia estimada es muy variable y depende del grupo étnico y la región geográfica, por ejemplo en Europa Central la tasa de incidencia es de entre el 1 y el 4%, en Sudamérica es del hasta el 25%, en América del

Norte la tasa no asciende del 2%. Cabe mencionar que la tasa de morbilidad está directamente relacionada con el aumento de la edad y la paridad (Piechota & Jelski, 2020).

La etiología de la colestasis intrahepática es multifactorial, tanto por una contribución de factores genéticos, hormonales y ambientales. El primer y principal síntoma consiste en la presencia de prurito ubicado en las manos y/o en las plantas de los pies de manera más recurrente, pero perfectamente podrían verse afectadas diferentes partes del cuerpo; síntomas menos frecuentes podrían ser el dolor abdominal, las náuseas y el vómito (14–16).

El prurito empeora en la noche, lo que posiblemente provocaría irritabilidad, insomnio y hasta depresión. La ictericia leve se presenta después de unas 4 semanas del prurito en alrededor del 15% de los casos (Ovadia et al., 2019).

Se puede encontrar una elevación de transaminasas, siendo la alanina-aminotransferasa un parámetro más sensible que el aspartato aminotransferasa, ya que su elevación tiende a ser más marcada; elevación de gamma-glutamyl transferasa la cual sugiere empeoramiento de la función hepática mientras que la fosfatasa alcalina no contribuye al diagnóstico ya que su elevación es un hallazgo fisiológico en el embarazo (Ozkan et al., 2015).

También es probable que los niveles elevados de estrógeno y metabolitos de progesterona en el embarazo desenmascaran a la enfermedad en mujeres que son susceptibles genéticamente. La medición de los ácidos biliares séricos es la prueba más útil para el diagnóstico de esta enfermedad, ya que han existido varios estudios prospectivos que han demostrado una asociación entre la concentración de ácidos biliares séricos maternos y el riesgo de resultados adversos del embarazo como parto prematuro, muerte fetal y hospitalización (Goel et al., 2014b).

Esta hepatopatía del embarazo puede provocar que ocurra un parto prematuro, asfixia intrauterina, tinción meconial del líquido amniótico y bradicardia fetal. El riesgo de muerte fetal aumenta cuando las concentraciones séricas de los ácidos biliares son de 1.131 mg/dl o más. (Geenes et al., 2014; Glantz et al., 2014)

El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento farmacológico de elección dado que es el más eficaz, seguro y con beneficios demostrados, es un ácido biliar hidrofílico y es el tratamiento de elección, el cual ayuda a disminuir el prurito, mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y mejorar el pronóstico fetal (Glantz et al., 2014).

Se puede optar por la combinación de rifampicina con ácido ursodesoxicólico, lo cual causa una mejoría notable en los síntomas y los trastornos bioquímicos en aproximadamente el 30% de las mujeres que no muestran resultados ante el ácido ursodesoxicólico solo; también se puede hacer referencia a la S-adenosil metionina que mejora la excreción de fosfolípidos, mejora el prurito y las anomalías bioquímicas, mientras que el uso de la dexametasona no tiene un impacto significativo en los síntomas ni en los marcadores bioquímicos de la colestasis intrahepática del embarazo, solo se usa para promover la madurez pulmonar fetal (Murillo Sanabria et al., 2020).

La colestasis intrahepática del embarazo tiene una alta tasa de recurrencia en embarazos posteriores, además que las mujeres afectadas suelen presentar un riesgo elevado de presentar en futuras ocasiones cálculos biliares, neoplasias malignas hepatobiliares y enfermedades inmunomediadas y cardiovasculares (Marschall et al., 2013).

Factores de riesgo de la colestasis intrahepática

De acuerdo con el trabajo realizado por Gao et al. en el año 2020, donde participaron aproximadamente 12.000 mujeres embarazadas se determinó una incidencia de esta enfermedad en el 6%; los factores de riesgo fueron la edad materna menor a los 25 años o superior a los 35, disminución del peso antes del embarazo, mala educación materna, multiparidad y embarazos múltiples.(Gao et al., 2020)

2.2.3 Preeclampsia

La preeclampsia es una de las principales complicaciones del embarazo, afecta aproximadamente al 4 - 5% de los embarazos en todo el mundo y se asocia con una importante morbilidad y mortalidad materna y fetal, siendo de esta manera un proceso patológico complejo que se origina en la interfaz materno – fetal, que afecta a múltiples sistemas de órganos (Phipps et al., 2019a).

La preeclampsia es el resultado de un desequilibrio angiogénico en la circulación de la placenta. Ocurre con frecuencia después de las 20 semanas de gestación hasta las semanas cercanas al término del embarazo. Esta enfermedad puede complicarse por diferentes factores como las disfunciones renales, cardíacas, pulmonares, hepáticas, neurológicas y hematológicas y puede provocar la restricción del crecimiento fetal y la muerte, tanto materna como fetal. Por lo tanto, la detección prenatal y el diagnóstico temprano son factores que pueden ayudar para mejores resultados en las pacientes en estado de gestación (Phipps et al., 2019a).

La preeclampsia es diagnosticada cuando se cuenta con una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más o cuando se tiene una presión diastólica de 90 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en una mujer que previamente haya tenido una presión arterial normal. A menudo se acompaña de proteinuria de nueva aparición; la hipertensión y otros signos o síntomas de preeclampsia pueden presentarse en algunas mujeres en ausencia de proteinuria (Narkhede & Karnad, 2022).

A pesar de que la hipertensión y la proteinuria son considerados como los criterios clásicos para diagnosticar la preeclampsia, también son importantes otros criterios. En este contexto, se recomienda que a las mujeres con hipertensión gestacional en ausencia de proteinuria se les diagnostique preeclampsia si presentan características graves como trombocitopenia, deterioro de la función hepática según lo indiquen concentraciones sanguíneas anormalmente elevadas de enzimas hepáticas, dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o epigástrico, insuficiencia renal, dolor de cabeza de nueva aparición que no cede (Ives et al., 2020).

La disfunción hepática en la preeclampsia se define como elevación de transaminasas mayor o igual a dos veces el límite superior y el dolor persistente o grave en el cuadrante superior derecho o dolor a la palpación epigástrica. El aspartato aminotransferasa suele ser más alta que la alanina aminotransferasa en la preeclampsia, ya que el aspartato aminotransferasa está relacionada con la necrosis periportal. (Ives et al., 2020)

La preeclampsia también causa elevación del lactato deshidrogenasa y alteraciones en la función de síntesis hepática, lo que resulta en anomalías en el tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y fibrinógeno. Puede ocurrir insuficiencia y rotura hepáticas. Ambos están relacionados con la disfunción endotelial, que causa deterioro de la microcirculación hepática y necrosis hepatocelular (Phipps et al., 2019b).

Factores de riesgo de la preeclampsia

Una variedad de factores de riesgo se ha asociado con una mayor probabilidad de preeclampsia como nuliparidad, gestación multifetal, cuadro de preeclampsia en embarazo anterior, hipertensión crónica, diabetes gestacional, enfermedad renal, madre añosa. No obstante, es importante recordar que la mayoría de los casos de preeclampsia ocurren en mujeres nulíparas sanas sin factores de riesgo obvios (Ives et al., 2020; Narkhede & Karnad, 2022).

2.2.4 Síndrome de HELLP

Es una complicación obstétrica descrita caracterizada por la presencia de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia. Se trata de una entidad clínica considerada como una variante o una complicación de la preeclampsia grave, sin embargo algunos autores consideran que se trata de un síndrome no relacionado con la preeclampsia, puesto que hasta en el 15-20% de los casos se presenta sin proteinuria ni hipertensión arterial (Petca et al., 2022; Shekhar & Diddi, 2015).

Aparece en 5 de cada 1.000 gestaciones, en el 70% de los casos se presenta en el tercer trimestre del embarazo, por lo general entre las 28 a 36 semanas de gestación; el 30% restante de los casos se presentan en el puerperio. Hasta la actualidad no se ha definido un signo determinante que pueda distinguir a HELLP de la preeclampsia, aunque las manifestaciones clínicas son dolor epigástrico, dolor abdominal localizado en cuadrante superior derecho, náuseas y vómitos (Rimaitis et al., 2019).

La génesis del síndrome HELLP antes de las 28 semanas se presenta en 2 a 3 de cada 10 casos y se asocia con una enfermedad grave con inicio adelantado de las manifestaciones clínicas que coexisten con la restricción del crecimiento fetal; para esto la única solución es el término del embarazo (von Salmuth et al., 2020).

La etiología del síndrome HELLP no es comprendido completamente, pues actualmente existen hipótesis de que se podrían incluir como gestores del síndrome a las mutaciones genéticas tanto maternas como fetales y los trastornos inflamatorios. Esta hepatopatía implica una placenta alterada durante las primeras semanas del embarazo, asociado con la participación de la cascada hepática y de coagulación (von Salmuth et al., 2020).

El estudio de Petca et al. ha demostrado que existe una predisposición genética del síndrome HELLP, pues si una mujer ha sufrido este síndrome es muy probable que las hermanas o las hijas de esta paciente puedan también sufrir esta afección. También se indicó en este estudio que es menos probable que en un primer embarazo se presente esta condición y más bien el riesgo se vuelve considerablemente mayor en los embarazos posteriores (Petca et al., 2022).

El diagnóstico ocasionalmente debe distinguirse de otras condiciones como el hígado graso o con condiciones raras como el síndrome urémico hemolítico. El hígado graso agudo se suele asociar con signos de que se produzca una enfermedad hepática significativa y posiblemente con insuficiencia hepática (Shekhar & Diddi, 2015).

La clasificación del síndrome HELLP puede ser dividida se acuerdo con el instrumento diagnóstico que se utilice, siendo la más ampliamente utilizada la metodología Tennessee. Para este tipo de diagnóstico se requiere la presencia de 3 parámetros fundamentales como el de anemia hemolítica microangiopática con frotis de sangre anormal y haptoglobina sérica baja, niveles elevados de LDH por encima de 600 UI/l y aspartato aminotransferasa con valores por encima de 70 UI/l o valores de bilirrubina superior a 1.2 mg/dl y un recuento de plaquetas menor a 100.000 x 10⁹.000 mL. La otra metodología diagnóstica es la Mississippi, clasificación que subraya la gravedad del trastorno exclusivamente por el recuento bajo de plaquetas (Petca et al., 2022; Rimaitis et al., 2019).

En la tabla 2 se indican los criterios recomendados para el diagnóstico del síndrome de HELLP.

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de HELLP

Criterios
Hemolisis
Extendido de sangre periférica
Bilirrubina sérica > 1.2 mg/dL
Haptoglobina sérica baja
Anemia severa no relacionada con pérdidas sanguíneas
Elevación de enzimas hepáticas
Trombocitopenia

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

El tratamiento del síndrome HELLP consiste en la finalización de la gestación, que habitualmente conlleva la resolución de las manifestaciones clínicas y analíticas. Las mujeres deben de ser hospitalizadas y manejadas en unidades obstétricas de alta complejidad. Ya en el hospital se debe de hacer investigaciones hematológicas, bioquímicas, imágenes hepáticas con tomografía computarizada, imágenes por resonancia magnética para identificar si existe hemorragia del parénquima hepático, hematoma subcapsular y complicaciones hepáticas de infarto. La hipertensión debe de ser controlada de inmediato, incluso y en el caso de ser necesario, utilizando sangre o productos sanguíneos para mejorar la anemia o los trastornos de coagulación (Arigita Lastra & Martínez Fernández, 2020).

Utilizar una terapia conservadora conducirá al deterioro de la enfermedad, con alto riesgo de pérdida fetal a los 10 días. Las complicaciones hepáticas por el síndrome HELLP suelen ser raras, pues se presentan en el 5% de los casos y son hemorragia intraparenquimatosas, infarto de hígado, hematoma subcapsular, ruptura hepática y falla hepática (Shekhar & Diddi, 2015).

Factores de riesgo del síndrome HELLP

El factor de riesgo más importante para el desarrollo del síndrome HELLP es el antecedente de trastornos hipertensivos del embarazo en gestaciones previas, siendo el riesgo de recurrencia mayor a medida que se presenta a edades gestacionales más tempranas. Se establece mediante la presencia de las anormalidades en los parámetros analíticos que constituyen el acrónimo del síndrome HELLP: hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia (Elkafrawi et al., 2020).

2.2.5 Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad muy rara, poco común, pero que puede convertirse en una alerta potencialmente fatal. Se manifiesta en la última etapa del embarazo o en el puerperio temprano con infiltración de grasa micro vesicular del hígado, provocando de esta manera una insuficiencia multiorgánica materna o incluso la muerte de la madre y el feto. (Papafragkakis et al., 2013)

La etiología de esta enfermedad puede incluir un estrés oxidativo del hígado, niveles elevados de ácido araquidónico sérico y varias anomalías en los procesos intramitocondriales de oxidación de ácidos grasos. La incidencia de hígado graso agudo en el embarazo es de 1 en 20.000 y de 1 en 7.000 partos, lo que significa una baja prevalencia entre las mujeres gestantes. Aunque la incidencia del hígado graso agudo en el embarazo sea baja, esta sigue siendo una causa común de insuficiencia hepática en el embarazo y podría encontrarse acompañado de insuficiencia renal, hipoglucemia, encefalopatía, trastornos de coagulación y disfunción multiorgánica. (Wang et al., 2020)

El diagnóstico y reconocimiento temprano de esta enfermedad, así como el parto oportuno y los cuidados intensivos de apoyo, han hecho que la mortalidad materna disminuya de un 85% como tope máximo hasta un rango mínimo del 12.5%; simultáneamente la tasa de mortalidad también ha disminuido y se encuentra en el rango del 7 al 66%. (Meng et al., 2016)

La clínica suele ser inespecífica, con pródromos diversos, como malestar general, cansancio generalizado, anorexia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico, que se instauran de forma progresiva en varios días. Inicialmente se presenta como un cuadro viral inespecífico, y posteriormente continúa con dolor en hipocondrio derecho e ictericia progresiva (Ademiluyi et al., 2021).

Factores de riesgo del hígado graso agudo

En el estudio realizado por Qiang et al. en el año 2018, se incluyeron a 133 pacientes de las cuales se les diagnosticó hígado graso agudo del embarazo a 13 en el período posparto. Los principales factores que influyeron en el resultado materno adverso fue el diagnóstico posparto de hígado graso agudo, el que el feto sea masculino, la coagulación intravascular diseminada, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada; los factores de riesgo independientes para la mortalidad materna perinatal fueron los antecedentes de interrupción del embarazo, la presencia de bilirrubina y la creatinina sérica (Qiang et al., 2018).

2.3 FACTORES SOCIALES Y ECONÓMICOS ASOCIADOS A PATOLOGÍAS HEPÁTICAS

Existen diversos factores de tipo sociales y económicos que incrementan el riesgo de padecer de hepatopatías durante la gestación.

Según un estudio publicado por Rodríguez en el año 2018 estableció que los principales factores sociales y económicos que se asocian con la presentación de hiperémesis gravídica son: edad materna mayor a 30 años , estado civil soltera, la escolaridad primaria y el lugar de residencia rural(Rodríguez, 2018), similar a lo reportado por Chunga en su estudio de casos y controles en una muestra de 255 participantes donde pudo determinar que la edad entre 25 a 45 años y la escolaridad primaria incrementan el riesgo de presentar la enfermedad (Chunga, 2017).

Morgan et al., publico un estudio en el año 2010 acerca de los factores de riesgo asociados con preeclampsia en el cual pudo establecer en una población de 196 casos y 470 controles que el alcoholismo y el nivel socio económico bajo incrementan el riesgo de presentar esta patología (Morgan-Ortiz et al., 2010).

En una publicación realizada en el año 2020 en Canadá en una muestra de 2663 gestantes determinaron que la edad mayor o igual a 35 años, la residencia rural y la paridad mayor a cuatro incrementar el riesgo de presentar síndrome de HELLP y elevan los índices de mortalidad perinatal (Lisonkova et al., 2020).

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo observacional retrospectivo caso control.

3.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 3: Operacionalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Edad	Años cumplidos hasta la fecha actual	----	Frecuencias, porcentajes, moda	1.<35 años 2.≥35 años	Cualitativa nominal
Nivel de instrucción	Es el grado más elevado de estudios realizados o en curso, sin tener en cuenta si se han terminado o están provisional o definitivamente incompletos.	---	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Analfabeta/Pri maria 2.Secundaria/Su perior	Cualitativa nominal
Ubicación domiciliaria	Localización geográfica permanente y fija donde habita una persona	---	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Urbano 2.Rural	Cualitativa nominal
IMC	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	18.5–24.9 25 – 29.9 30 – 34.9 35 – 39.9 Más de 40	Media, mediana, moda, varianza y desviación estándar, máximo y mínimo	1. ≤18.5 2. >18.5	Cualitativa nominal
Antecedente de Enfermedad hepato- biliar previa	Variación de la función hepática y biliar en pacientes previamente sanos o con enfermedad hepática crónica previamente diagnosticada, se puede caracterizar por la aparición de ictericia,	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2-No	Cualitativa nominal

	colestasis o perfil citolítico, de etiologías múltiples y diferente progresión.				
Hábitos tóxicos	Consumo o exposición frecuente a alguna sustancia dañina para la salud	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Antecedente familiar de hepatopatía del embarazo	Trastorno hepático relacionado con el embarazo padecido por un familiar	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Hiperémesis gravídica	Vómito intenso y persistente durante el primer trimestre del embarazo que provoca alteraciones hidroelectrolíticas, hipovolemia o pérdida de peso.	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Colestasis intrahepática del embarazo	Elevación de ácidos biliares séricos o pruebas de función hepática acompañada de prurito palmo plantar que se desarrolla durante 3er trimestre	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
HELLP / PREECLAMP SIA SEVERA	Trastorno hipertensivo de novo en mujeres embarazadas y postparto caracterizado por hemólisis con un frotis de sangre microangiopático, enzimas hepáticas elevadas y un Recuento de plaquetas bajo	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Hígado agudo graso del embarazo	Emergencia obstétrica caracterizada por disfunción y / o insuficiencia hepática severa materna	Si No	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Paridad	Número de embarazos previos	---	Frecuencias, porcentajes,	1.Nulipara 2.multipara	Cualitativa nominal

			moda		
Sexo fetal de la gestación actual	Condición orgánica fetal que distingue al sexo masculino del femenino	---	Frecuencias, porcentajes, moda	1.Femnino 2.Masculino	Cualitativa nominal

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.3.1 Población

El universo estuvo conformado por 2041 historias clínicas de las pacientes gestantes atendidas en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019 de las cuales 23 fueron embarazos múltiples y 19 embarazos dobles, por lo cual se analizaron un total de 1999 historias.

3.3.2 Muestra

La unidad de análisis del presente estudio correspondió a 1999 historias clínicas de las pacientes gestantes en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019.

Durante el levantamiento de la información se determinó 40 casos de hiperémesis gravídica equivalente al 2% del universo de las cuales 10 casos presentaron alteración del hepatograma equivalente a 25% , 139 casos de preeclampsia equivalente a 6.95% de los cuales 45 pacientes presentaron alteración del hepatograma equivalente a 32.37% , 14 casos de síndrome de HELLP y 3 casos de colestasis intrehepática equivalente a 0.71% y 0.15% del universo respectivamente de los cuales todos presentaron alteración del hepatograma.

Para establecer el tamaño de la muestra, se empleó un muestreo de estudios retrospectivos de casos y controles para grupos independientes, el cálculo se lo realizó mediante el programa Epidata, obteniendo los siguientes resultados:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	66,667%
Proporción de controles expuestos:	40,000%
Odds ratio a detectar:	3,000
Número de controles por caso:	1
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
80,0	54	54	108

A la muestra calculada se le incrementó el 10% por posible pérdida de datos por lo tanto la muestra fue de 59 casos y 59 controles. Para escoger la muestra se aplicó la asignación secuencial previo cumplimiento de los criterios de investigación.

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.4.1 Criterios de inclusión

Criterios de inclusión para casos

- Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de hepatopatía en el embarazo: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, preeclampsia, HELLP, hígado agudo graso del embarazo.
- Historias clínicas de pacientes mayores de edad.

Criterios de inclusión para controles

- Historias clínicas de pacientes que no presenten diagnóstico de hepatopatía en el embarazo: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, preeclampsia, HELLP, hígado agudo graso del embarazo.
- Historias clínicas de pacientes mayores de edad.

3.4.2 Criterios de exclusión

Criterios de exclusión para casos

- Historias clínicas de pacientes considerados como grupos vulnerables.
- Historias clínicas de pacientes con embarazos múltiples.
- Historias clínicas de pacientes con presencia de otro tipo de comorbilidades.
- Historia clínica de pacientes que hayan consumido medicamentos hepatotóxicos o fármacos que en su principio activo se encuentre formulado con estrógenos.

Criterios de exclusión para controles

- Historias clínicas de pacientes considerados como grupos vulnerables.
- Historias clínicas de pacientes con embarazos múltiples.
- Historias clínicas de pacientes con presencia de otro tipo de comorbilidades.
- Historia clínica de pacientes que hayan consumido medicamentos hepatotóxicos o fármacos que en su principio activo se encuentre formulado con estrógenos.

3.5 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La técnica de recolección de datos fue la documentación, esto consistió en la revisión de historias clínicas. El instrumento de recolección fue la ficha de recolección de datos, esta fue elaborada teniendo en cuenta los objetivos del estudio, la revisión bibliográfica y la operacionalización de variables.

Para la recolección de los datos se realizará el siguiente procedimiento:

- Se solicitó la aprobación del proyecto a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Se solicitó la autorización al director del Hospital de la Policía N°1 y del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga para la ejecución del proyecto.
- Se coordinó con el jefe de la Unidad de archivo de cada hospital para poder obtener la información para el estudio, el departamento de estadística fueron las personas que estuvieron a cargo del proceso de anonimización.
- El tiempo establecido para la recolección de la información fue de 4 semanas.
- Para la custodia de la información se solicitó mediante oficio respaldo al personal de las instituciones correspondientes, esto se lo realizó mediante cartas de autorización donde se ubicó como se va manejar la información, en que medios será almacenada, como se transportará los datos para el análisis correspondiente y que normas de seguridad se llevará a cabo.
- Después del levantamiento de la información se procedió a realizar una revisión de la misma por parte de las autoras principales del estudio.

Manejo de datos

En base a la carta de interés institucional proporcionada por el Hospital de la Policía No.1 y el Hospital José Carrasco Arteaga, la información de las historias clínicas fueron entregadas de manera anonimizada por parte del departamento de estadística de las instituciones mencionadas en una base de datos ordenada en formato .XLS de Excel, la misma que se conservará hasta el final de la investigación, la información se la conservaran por un tiempo de dos años posteriormente será eliminada , tal como lo estipula la ley orgánica de protección de datos personales. (Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, 2021)

Instrumento

Se utilizó una ficha de registro de datos confeccionada para recolectar datos de la fuente primaria (Anexo 1), es decir de la historia clínica, dicho instrumento incluyó: datos,

antropometría, grupo étnico, hábitos, antecedentes familiares, hepatopatías en el embarazo, alteración hepatobiliar previa, antecedentes gineco-obstétricos, datos de la gestación actual.

3.6 ANÁLISIS DE DATOS

Se realizará una base de datos en Microsoft Excel, en la primera fila se incluirán el nombre de las variables, cada columna representa una variable y cada fila represa un caso; para luego exportarla a los paquetes estadísticos Epi Info. 2008 y SPSS versión 25.0.

Para el análisis estadístico del estudio se empleó medidas de asociación donde se procedió a evaluar la significancia estadística según la asociación encontrada.

Se procedió a realizar un análisis bivariado mediante tablas de contingencia de 2x2 para medir el grado de asociación de las variables independientes y la presencia de hepatopatías en gestantes, para ello se empleó Odd Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% lo que nos permitió establecer la probabilidad de que la paciente desarrolle enfermedades hepáticas frente a la población no expuesta a los diversos factores de riesgo

Finalmente se aplicó la prueba estadística de Chi Cuadrado para valorar la asociación entre las variables de estudio para ello se consideró un valor de $p < 0.05$.

3.7 ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente estudio reconoce que la decisión del “Comité de Ética de la Investigación en seres Humanos, al cual someto la presente revisión, está orientada a garantizar en cada estudio y centro o localidad en que se investigue, la adecuación de los aspectos metodológicos 1, éticos y jurídicos de las investigaciones que impliquen intervenciones en seres humanos, o la utilización de muestras biológicas humanas 2. Los investigadores acogemos este mecanismo formal de control y garantía del correcto desarrollo de la investigación biomédica y en ciencias de la salud, habilitado legalmente con el propósito de precautelar los derechos de las personas³ implicadas en dicho ámbito. Para ello sometemos a evaluación el protocolo de investigación de nuestra autoría, desde la perspectiva metodológica, ética y jurídica, tanto en aquellos casos en los que participen personas o muestras biológicas de origen humano. Esta evaluación culminará con la emisión de un informe, y que vinculará la decisión de la autoridad competente encargada de autorizar el desarrollo de la investigación biomédica o en ciencias de la salud. También se ejercerá un mecanismo de control durante la ejecución de la misma, y hasta su finalización”.

“Nuestra investigación fundamenta su ámbito ético en una guía selecta de principios bioéticos universales, adoptados por convenios internacionales que promueven la libertad de investigación, así como las máximas garantías de respeto a los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes, sobre todo de aquellos grupos vulnerables” (Escribar et al., 2004).

El presente estudio siguió las pautas establecidas en la Declaración de Helsinki del 2008, con la finalidad de asegurar la confidencialidad de la información recolectada de las historias clínicas de las gestantes, para resguardar y proteger la integridad de los pacientes no se tomó ningún dato que permita la identificación personal.

Es de importancia mencionar que el estudio no representó un riesgo para los participantes ni para los investigadores ya que solo es de tipo observacional, por lo cual no existió intervenciones científicas ni clínicas, sin embargo, se siguió parámetros establecidos por la Organización Mundial de la Salud con el fin de precautelar y garantizar la seguridad de la información que fue tomada de las historias clínicas.

El presente documento fue revisado y aprobado por las autoridades del Hospital de la Policía N°1 y del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga, así como por el Comité de Ética de la Investigación de Seres Humano de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Para la autorización y acceso a los datos confidenciales de las historias clínicas de las pacientes se solicitó permiso a los directores de los hospitales y a los jefes de archivo, además se procedió a pedir el respaldo de la institución custodia de los datos de cada hospital.

Anonimización de datos

En base a la carta de interés institucional proporcionada por el Hospital de la Policía No.1 y el Hospital José Carrasco Arteaga, la información de las historias clínicas fueron entregadas de manera anonimizada por parte del departamento de estadística de las instituciones mencionadas en una base de datos ordenada en formato .XLS de Excel, la misma se conservará hasta el final de la investigación, la información se la conservaran por un tiempo de dos años posteriormente será eliminada , tal como lo estipula la ley orgánica de protección de datos personales. (Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, 2021)

Uso exclusivo de información para esta investigación

Se establece que únicamente se utilizó los datos e información recolectada para fines académicos, es decir en la elaboración del proyecto de tesis como requisito para la obtención

del título en Gastroenterología y Endoscopia de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, a almacenarse en el repositorio digital y físico de dicha institución educativa, respetando la privacidad de la información de las pacientes participantes.

3.7.1 Consentimiento informado

La Pauta 10 “ Modificaciones y dispensas del consentimiento informado” emitido el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS), menciona: “Un comité de ética de la investigación puede conceder una exención del requisito de consentimiento informado si está convencido de que la investigación: a) no sería factible o viable sin dicha exención, b) tiene un valor social importante y c) entraña apenas riesgos mínimos para los participantes” (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) & Organización Mundial de la Salud (OMS), 2017).

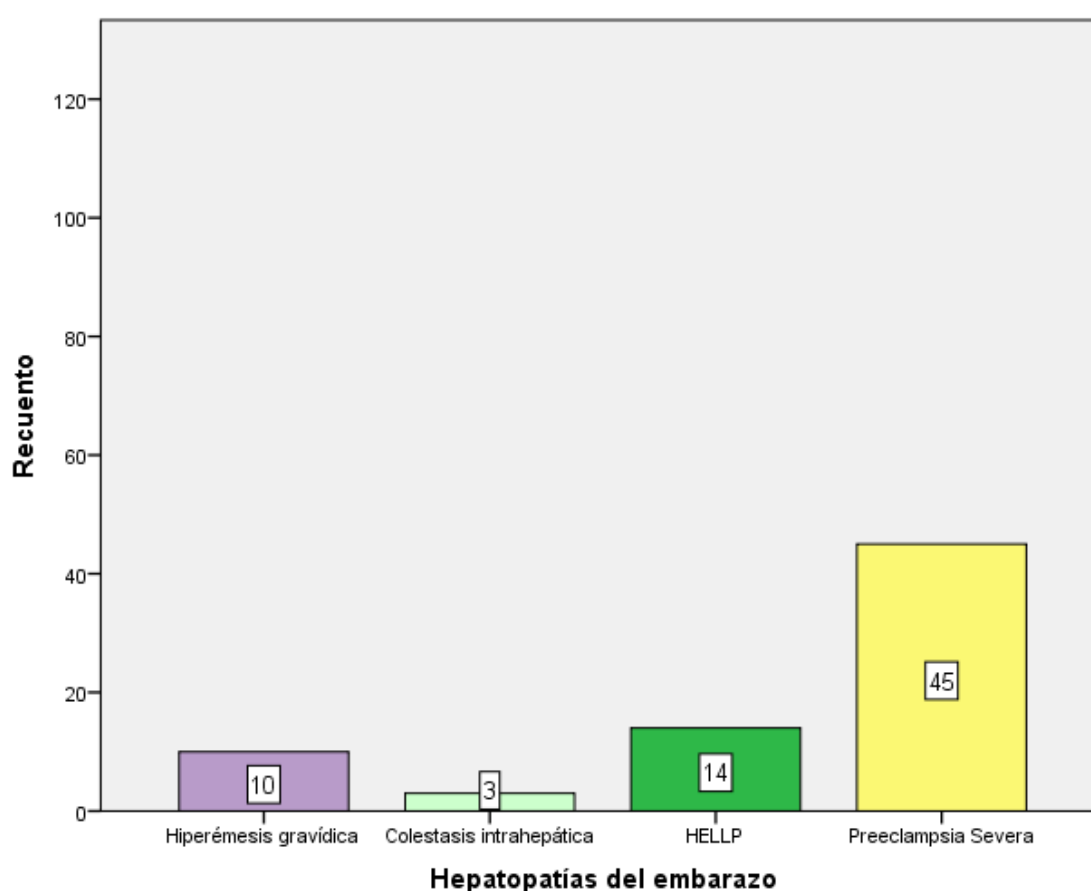
Bajo esta premisa, al ser el presente un estudio observacional de riesgo cero donde solo se incluyó la información de las historias clínicas no fue necesario la firma de un consentimiento informado por parte de las pacientes, únicamente se requirió la autorización del director de Docencia e Investigación del Hospital de la Policía N°1, Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga y del Comité de Bioética de la Facultad de Medicina PUCE.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Después de un levantamiento de la información mediante un muestreo secuencial se pudo determinar 59 historias clínicas del grupo de casos y 59 del grupo de control, esta información fue tomada de la base de datos de las pacientes atendidas en el Hospital de la Policía N°1 y Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga en el período 2017 a 2019. Estableciendo los siguientes resultados:

Figura 1. Distribución porcentual de acuerdo a las hepatopatías de las pacientes



Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En relación a la presencia de hepatopatías en las pacientes (grupo casos) se encontró 10 casos de hiperémesis gravídica, 3 colestasis intrahepática del embarazo, 14 síndromes de HELLP y 45 preeclampsia severa.

Tabla 4: Valores de laboratorio de las pacientes del grupo de casos

Variable	Media- Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Valor Alanina transaminasa	61.34±61.7	13	318
Valor Aspartato transaminasa	58.6±64	15	441
Valor plaquetas	227.1±105.05	66	443
Valor de tiempos de coagulación INR	0.78±0.18	0.33	1
Valor LDH	405.4±173.3	45	878
Valor FA	156.1±71.5	33	324
Valor GGT	37.8±21.7	8	90
Valor Bilirrubina Total	0.50±0.26	0.14	1.33

***INR:** Tiempo de protrombina- ***LDH:** Lactato deshidrogenasa - ***FA:** Fosfatasa Alcalina – ***GGT:** Gamma-Glutamil Transferasa (CGT)

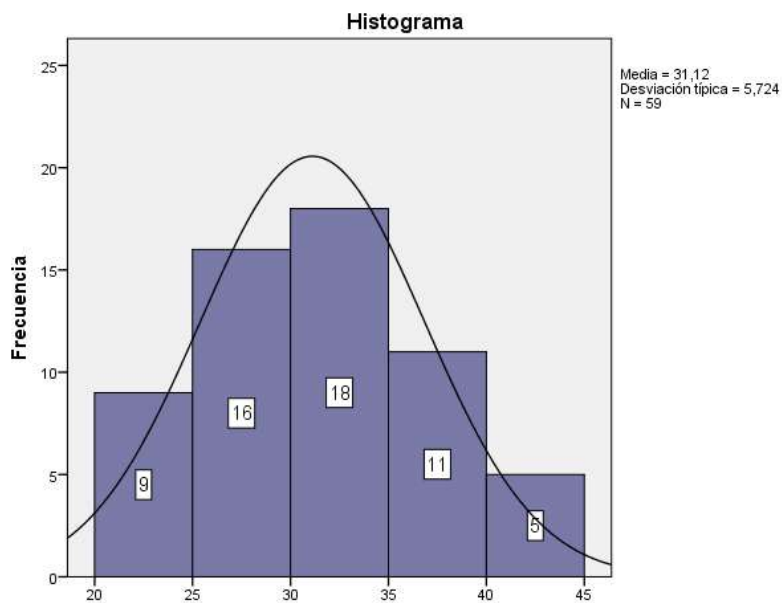
Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

De las 59 pacientes con hepatopatías el 5.1% presentaron alteración de FA y GGT el valor promedio fue de 183.33 (± 78.4) y 57.67 (± 31.08) respectivamente, el 22% presentaron alteración de las plaquetas con un valor promedio de 82.92 (± 10.06), el 25.4% presentaron alteración del LDH con un valor promedio de 638.33 (± 116.9), no se encontraron valores alterados en relación de los tiempos de coagulación INR.

Mientras que el 100% de las pacientes tenían valores alterados en relación a las transaminasas.

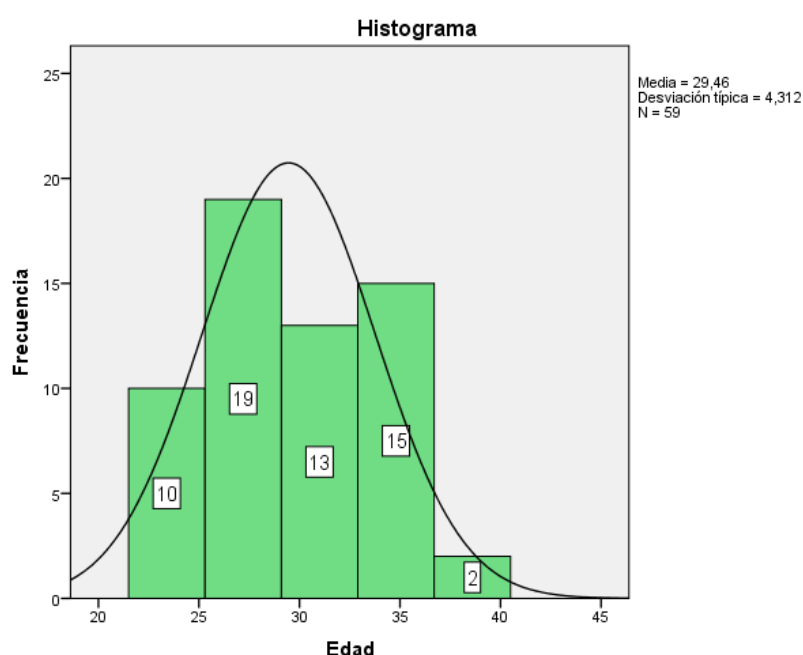
Figura 2. Distribución de la edad del grupo casos



Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

Figura 3. Distribución de la edad del grupo control



Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En relación a la edad de las pacientes se pudo determinar en el grupo casos una media de edad de 31.12 (± 5.72) años con un rango de edad establecido entre 21 y 44 años (Figura 1), mientras que en el grupo control la edad media fue de 29.46 (± 4.31) años con una edad mínima de 22 años y máxima de 40 años.

Tabla 5: Distribución porcentual de las características sociodemográficas de las pacientes

VARIABLES	CASOS		CONTROLES	
	No	%	No	%
Edad				
≥35 años	16	27.1	8	13.6
<35 años	43	72.9	51	86.4
Instrucción				
Analfabeta/Primaria	10	16.9	6	10.2
Secundaria/Superior	49	83.1	53	89.8
Ubicación Domiciliaria				
Rural	14	23.7	19	32.2
Urbana	45	76.3	40	67.8

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En base a los resultados expuestos en la Tabla 5 se puede mencionar respecto a las variables sociodemográficas de las pacientes que tanto en el grupo de casos como de controles la mayoría de pacientes tienen una edad menor a 35 años, educación secundaria/superior y ubicación domiciliaria urbana.

Tabla 6: Distribución porcentual de las características clínicas, obstétricas y antecedentes patológicos de las pacientes

VARIABLES	CASOS		CONTROLES	
	No	%	No	%
IMC				
>24.9	48	81.4	37	62.7
≤24.9	11	18.6	22	37.3
Antecedente de Enfermedad hepato-biliar previa				
Si	5	8.5	3	5.1
No	54	91.5	56	94.9
Hábito Tóxicos				
Si	0	0	2	3.4
No	59	100	57	96.6
Antecedente familiar de hepatopatía del embarazo				
Si	2	3.4	0	0
No	57	96.6	59	100
Paridad				
Múltipara	31	52.5	47	79.7
Nulípara	28	47.5	12	20.3
Sexo fetal de la gestación actual				
Femenino	29	49.2	34	57.6
Masculino	30	50.8	25	42.4
Mortalidad Fetal				
SI	5	8.5	0	0.0
NO	54	91.5	59	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En relación a los resultados que se muestra en la Tabla 6 se puede mencionar que tanto en el grupo de casos como controles la mayoría de pacientes eran múltiparas, con un índice de masa corporal mayor a 24.9 kg/m². En ambos grupos de estudio la mayoría de pacientes no tenían antecedentes de enfermedad hepato-biliar previa, no se encontró antecedentes familiares de hepatopatías del embarazo en el grupo control, en relación a los hábitos toxicológicos ninguna mujer del grupo de casos presentó este antecedente, no existió diferencias porcentuales entre el grupo de casos y controles según la variable sexo fetal de la gestación actual.

En cuanto a la mortalidad fetal se encontró una tasa de 8.5% de fallecimientos en el grupo de casos, donde la mayoría de gestantes presentaron preeclampsia severa más síndrome de HELP, no se reportó fallecimientos en el grupo control.

Tabla 7: Determinación de riesgo según los factores gineco-obstétricos de las pacientes.

VARIABLES	CASOS		CONTROLES		OR	P	IC (95%)
	No	%	No	%			
Paridad							
Múltipara	31	52.5	47	79.7	0.283	0.002	0.12-0.63
Nulípara	28	47.5	12	20.3			
Sexo fetal de la gestación actual							
Femenino	29	49.2	34	57.6	0.711	0.356	0.34-1.46
Masculino	30	50.8	25	42.4			
IMC							
>24.9	48	81.4	37	62.7	2.595	0.024	1.11-6.01
≤24.9	11	18.6	22	37.3			

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En la Tabla 7 se puede visualizar en relación a la variable índice de masa corporal que las pacientes que tiene un valor mayor a 24.9 kg/m² de IMC tienen 2.5 veces más riesgo de presentar hepatopatías en el embarazo que las que tienen un IMC menor o igual a este valor, en relación a las variables paridad y sexo fetal se determinó que no son factores de riesgo para presentar esta condición.

Tabla 8: Determinación de riesgo según los antecedentes personales y familiares de las pacientes.

VARIABLES	CASOS		CONTROLES		OR	P	IC (95%)
	No	%	No	%			
Edad							
≥35 años	16	27.1	8	13.6	2.37	0.067	0.92-6.07
<35 años	43	72.9	51	86.4			
Instrucción							
Analfabeta/Primaria	10	16.9	6	10.2	1.80	0.282	0.61-5.33
Secundaria/Superior	49	83.1	53	89.8			
Ubicación Domiciliaria							
Rural	14	23.7	19	32.2	0.655	0.305	0.29-1.47
Urbana	45	76.3	40	67.8			
Antecedente de Enfermedad hepato-biliar previa							
Si	5	8.5	3	5.1	1.72	0.464	0.39-7.58
No	54	91.5	56	94.9			
Antecedente familiar de hepatopatía del embarazo							
Si	2	3.4	0	0			
No	57	96.6	59	100			

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Lara F, Lozada S. (2022).

En la Tabla 8 se puede visualizar en relación a las variables edad, instrucción y antecedente de enfermedad hepato-biliar previa que no existe una asociación significativa entre la presencia de hepatopatías en el embarazo y estos factores con valores de $p=0.067$, 0.282 y 0.464 respectivamente, se ha demostrado además que la ubicación domiciliaria de las pacientes no es un factor de riesgo.

Es importante mencionar que debido a que no se presentaron casos de pacientes con antecedentes familiares de hepatopatías del embarazo en el grupo control no es posible calcular el riesgo de este factor.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo se han convertido en un desafío para los profesionales de la salud, la prevalencia de hepatopatías es aproximadamente del 3 al 5% en las gestantes y quienes las padecen pueden llegar a complicarse y tener consecuencias graves tanto para la madre como para el recién nacido (Mikolasevic et al., 2018). En nuestra investigación se identificó 2.95% de pacientes embarazadas con hepatopatías, es por ello que el determinar los factores de riesgo de manera temprana permite brindar un diagnóstico oportuno y manejo adecuado de este tipo de enfermedades.

El embarazo es una condición en la cual se experimenta cambios a nivel hormonal, esta variación profunda de la fisiología repercute en la aparición de enfermedades que pueden afectar la función del hígado, entre las principales se encuentran: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática, HELLP, preeclampsia, hígado graso agudo del embarazo (García-Romero et al., 2019). De estas patologías, se menciona a la preeclampsia como la causa más común de hepatopatías en el embarazo, afecta aproximadamente al 4 - 5% de las gestantes en todo el mundo (García-Romero et al., 2019; Pérez et al., 2001a; Westbrook et al., 2016), en nuestro trabajo se identificó 6% de casos de los cuales un 32.37% presentaron alteración del hepatograma, con elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) hasta 7 veces el valor basal, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) hasta 1.8 veces el nivel superior de lo normal, el 20% presentó trombocitopenia y se detectó 1 caso con hiperbilirrubinemia.

La hiperémesis gravídica se suele encontrar entre el 0.30% y el 3% de los embarazos durante el primer trimestre de gestación (London et al., 2017), en la investigación se identificó una prevalencia del 2% de pacientes afectadas de las cuales el 25% presentaron elevación de aminotransferasas séricas en dos veces el límite superior de lo normal concordante con la literatura conocida.

HELLP se desarrolla en 0.5 a 0.9 por ciento de las mujeres embarazadas en general (Haram et al., 2009), en el presente trabajo se identificó que el 0.71% de embarazadas estuvieron afectadas por esta entidad, las cuales reportaron elevación de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) hasta 13 y 8 veces el valor basal respectivamente, todos los casos presentaron trombocitopenia, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) hasta 1.8

veces el nivel superior de lo normal y solo uno de los casos presento hiperbilirrubinemia leve a expensas de la fracción directa.

La colestasis intrahepática es la enfermedad más frecuentes exclusiva del embarazo, la tasa de incidencia varía en todo el mundo y depende del grupo étnico y la región geográfica (Smith & Rood, 2020), en nuestra investigación se identificó 0.15% de embarazadas afectados con presencia de valores de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) elevados hasta cuatro y nueve veces el valor basal respectivamente, uno de los casos también presentó elevación de fosfatasa alcalina en 1.2 veces el límite superior de lo normal, sin embargo este parámetro no es específica para la colestasis durante el embarazo debido a la expresión de la isoenzima placentaria. No se identificaron casos de hígado graso agudo del embarazo en el presente trabajo investigativo.

Diversos estudios realizados a nivel internacional acerca de las hepatopatías en el embarazo han llegado a la conclusión de que los factores que las condicionan son multifactoriales y depende de un análisis individualizado de cada una de las enfermedades (Cichoż-Lach, 2010; Katarey & Westbrook, 2020; Terrault & Williamson, 2022).

En algunos estudios se han descrito diferentes factores de riesgo asociados a las hepatopatías en el embarazo, mencionándose en el caso de la preeclampsia al índice de masa corporal elevado, la multiparidad, historia previa de hepatopatías, embarazos molares y gemelares, mujeres que han recibido tratamientos de fertilidad y enfermedades metabólicas causantes de procesos inflamatorios crónicos durante la gestación (García-Romero et al., 2019; Pérez et al., 2001b; Westbrook et al., 2016). En otro estudio realizado por Lisonkova et al., en el año 2021 se determinaron como factores de riesgo asociados con la presencia de preeclampsia severa a la nuliparidad, la edad mayor a 35 años, el nivel socio económico bajo y la presencia de comorbilidades previas ($p < 0,05$) (Lisonkova et al., 2020).

Un estudio publicado por Xiong et al., analiza los diferentes factores sociodemográficos y obstétricos para el desarrollo de hígado graso agudo del embarazo y síndrome de HELLP, encontrando que el índice de masa corporal elevado, incremento de presión arterial y la presencia de embarazo múltiple, condicionan de manera estadísticamente significativa la aparición de las hepatopatías mencionadas. Resultados similares a los reportados por Joshi et al., donde también se consideran como determinantes de riesgo a la edad extrema materna y el origen étnico de las pacientes (Ang et al., 2021; Joshi et al., 2010).

En un estudio retrospectivo de cohorte realizado en Canadá en una muestra de 2663 gestantes encontraron que los principales factores de riesgo asociados de manera significativa con la presencia de síndrome de HELLP fueron: edad ≥ 35 años, residencia rural, nuliparidad, paridad ≥ 4 , hipertensión y diabetes antes del embarazo (Lisonkova et al., 2020).

Por su parte Mullin et al., en el año 2012 pudo identificar en una muestra de 395 mujeres que los principales factores de riesgo asociados con hiperémesis gravídica fueron el índice de masa corporal fuera de rango normal y el padecimiento de alergias (Mullin et al., 2012).

En las hepatopatías desarrolladas durante el segundo-tercer trimestre de embarazo, se menciona a la colestasis intrahepática con un porcentaje de presentación que varía entre el 1 al 5% de las gestantes, esta patología guarda relación con algunos factores de riesgo como se menciona en una investigación realizada en un centro de referencia de tercer nivel de Estados Unidos en el año 2021 en una muestra de 438 pacientes, donde se determinó como factores de riesgo que incrementan la posibilidad de presentar esta patología a la diabetes pregestacional ($p < 0,01$), antecedentes personales de colestasis intrahepática grave ($p < 0,01$) y los hábitos toxicológicos ($p < 0,05$) (Mullin et al., 2012).

Cotejando la información descrita anteriormente con nuestro trabajo de investigación en el que se analizaron los factores de riesgo asociados a las hepatopatías en el embarazo en el que se determinó en relación a la edad, instrucción y antecedente de enfermedad hepato-biliar previa, el riesgo para presentar hepatopatías en el embarazo existe, pero el mismo se debió al azar ($p > 0,05$).

En cuanto a factores demográficos como la ubicación domiciliaria y en relación a las variables paridad y sexo fetal se determinó que no existe asociación riesgo para la presentación de hepatopatías en el embarazo.

En la presente investigación se determinó como factor de riesgo asociado con las hepatopatías al índice de masa corporal elevado $>$ a 24.9 kg/m^2 , debido al estado inflamatorio crónico que produce en el organismo el depósito de tejido adiposo. El resultado mencionado es similar a diferentes estudios a nivel internacional, sin embargo, es necesario realizar un análisis de asociación independiente entre los factores de riesgo con cada una de las patologías.

Las complicaciones que se desarrollan debido a las hepatopatías en el embarazo tienen efectos negativos tanto en la madre como en el bebé. Los niveles de ácidos biliares maternos $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ se asocian con una incidencia de muerte perinatal del 6,8 %, mientras que los niveles

de ácidos biliares maternos $<100 \mu\text{mol/L}$ se asocian con una incidencia de muerte perinatal del 0,3 % (Di Mascio et al., 2021).

Aunque la mortalidad materna aducida a preeclampsia es muy rara, la mortalidad perinatal está entre el 5% y 14%. En una revisión reciente realizada en Etiopía, se encontró que la tasa de mortalidad materna debido a preeclampsia fue del 4%. Se identificó que la mortalidad perinatal ocurrió en el 25% de los embarazos incluidos en el estudio. Se determinó que la tasa de nacimientos prematuros estaba entre el 31 y el 65% (Blanco et al., 2022).

En un estudio realizado en India, las morbilidades fetales más frecuentes fueron prematuridad (23,6%), bajo peso al nacer (7,5%) y restricción de crecimiento intrauterino (9,6%) (Aabidha et al., 2015). En un hospital de Estambul se encontró una mortalidad perinatal del 14.2% (Coban, 2020), mientras que en un estudio realizado en Noruega, se encontró que la mortalidad perinatal era del 9,2% (Ahmad & Samuelsen, 2012).

En el síndrome de HELLP, las complicaciones maternofetales causan una tasa de mortalidad perinatal de 7 -70 % y una tasa de mortalidad materna de 1 -24 % (Pokharel et al., 2008), es así que en un estudio realizado en un hospital en el India entre el 2010 y 2012 la mortalidad materna en pacientes con síndrome de HELLP fue de 7,14% y la mortalidad perinatal fue de 46,43% (Anitha et al., 2020).

En el presente trabajo de investigación no se detectaron casos de hepatitis grave ni muertes maternas. Se observaron 29 nacimientos prematuros, de los cuales 6 fueron prematuros extremos (<28 semanas). El 48% de estos casos ocurrieron en pacientes con preeclampsia, el 42% en pacientes con síndrome HELLP y el 10% en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Además, se identificaron cinco mortinatos (8.5%), casi todos consistentes con bebés extremadamente prematuros relacionado al grupo de casos.

La fortaleza principal del estudio es que al determinar un factor de riesgo en común entre las diferentes patologías permite al personal de salud poner énfasis en el manejo clínico de las pacientes con esa característica en especial.

Dentro de las limitaciones de la investigación se puede mencionar que al realizar un análisis de todas las hepatopatías en conjunto se pierde objetividad en los resultados mostrados ya que en base a lo expuesto en la evidencia internacional cada enfermedad tiene sus propios factores de riesgo de manera independiente, por lo que se debe hacer un análisis individualizado de las hepatopatías con los factores de riesgo.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

- En la presente investigación se identificó que la hepatopatía más frecuente fue la preeclampsia severa, seguida del HELLP, hiperémesis gravídica y por último colestasis intrahepática del embarazo. No se encontraron pacientes con hígado graso agudo del embarazo.
- Se pudo establecer que tanto en el grupo de casos como de controles la mayoría de las pacientes tenían una edad menor a 35 años, tenían educación secundaria/superior, ubicación domiciliaria urbana, eran multíparas, con un índice de masa corporal mayor a 24.9 kg/m² y no tenían antecedentes de enfermedad hepato- biliar previa. Además, no se encontró ningún caso en el grupo control de pacientes con antecedentes familiares de hepatopatías del embarazo, mientras que en el grupo de casos no existió reportes de pacientes con hábitos toxicológicos, finalmente se puede mencionar que no existió diferencias porcentuales con respecto a las variables sexo fetal de la gestación actual.
- Se analizaron los factores de riesgo gineco-obstétricos, se pudo determinar que no existe asociación de riesgo entre las variables paridad y sexo fetal de la gestación actual en relación al desarrollo de hepatopatías en el embarazo.
- Se determinó que existe una asociación significativa entre la presencia de hepatopatías en el embarazo y el índice de masa corporal elevado de las gestantes. Estableciéndose 2.5 veces más riesgo en este grupo de pacientes, en comparación con aquellas normo peso.
- Los antecedentes personales y familiares analizados no representaron riesgo para la presencia de hepatopatías en el embarazo, en contradicción con investigaciones internacionales realizadas donde el padecimiento de otras patologías está asociado de manera significativa con la mala calidad de vida.
- Dentro del análisis de datos se aceptó la hipótesis de investigación estableciendo que si existe asociación entre uno de los factores de riesgo y el desarrollo de hepatopatías del embarazo.

6.2 RECOMENDACIONES

- Se sugiere que las mujeres embarazadas que tengan sobrepeso sean identificadas en el control prenatal realizado en el primer nivel de atención y derivadas para seguimiento en segundo o tercer nivel por el riesgo de realizar hepatopatías en el embarazo.
- Se sugiere realizar asesoría nutricional en las consultas de planificación familiar, para optimizar el peso previo a la concepción, reduciendo de esta manera el riesgo de desarrollar hepatopatías en el embarazo.
- Se recomienda que todas las embarazadas con un Índice de masa corporal fuera de rango tengan acceso a control y asesoría con un nutricionista durante sus controles prenatales.
- Se sugiere utilizar un formato estandarizado de la historia clínica en las pacientes gestantes que incluya valoración de peso, talla e índice de masa corporal tanto en los controles prenatales ambulatorios como al ingreso hospitalario. Pues varios reportes médicos fueron excluidos debido a que poseían datos incompletos.
- Se sugiere capacitar al personal médico e internos rotativos de medicina sobre la correcta digitación de diagnósticos mediante el sistema de Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición (CIE-10), de esta manera facilitar los procesos investigativos futuros.
- Se recomienda fomentar y fortalecer los procesos investigativos en las instituciones Gineco-obstétricas de tercer nivel, para incentivar a futuros médicos a realizar proyectos de investigación sobre patologías hepáticas en este grupo de pacientes.
- Para futuras investigaciones se recomienda realizar un análisis entre los factores de riesgos asociados a cada una de las patologías hepáticas del embarazo de manera independiente.
- Socializar entre el personal médico y de obstetricia de unidades de primer nivel los resultados encontrados en la investigación con la finalidad de mejorar el abordaje individualizado de las pacientes gestantes que presenten alteración del rango de índice de masa corporal y el riesgo de realizar hepatopatías en el embarazo.
- En el presente estudio se demostró que un índice de masa corporal elevada mantiene relación directa con el desarrollo de hepatopatías, por lo que se recomienda en futuros estudios ampliar un modelo de ensayo longitudinal que permita evaluar la ganancia de peso en cada trimestre de la gestación y su relación con el desarrollo de cada patología

en particular, sumando además los resultados materno-perinatales en este grupo poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

- Aabidha, P., Cherian, A., Paul, E., & Helan, J. (2015). Maternal and fetal outcome in pre-eclampsia in a secondary care hospital in South India. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 4(2), 257. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154669>
- Ademiluyi, A., Amakye, D. O., Jackson, N., & Betty, S. (2021). Acute Fatty Liver of Pregnancy. *American Journal of Case Reports*, 22. <https://doi.org/10.12659/AJCR.933252>
- Ahmad, A., & Samuelsen, S. (2012). Trastornos hipertensivos en el embarazo y muerte fetal en diferentes duraciones gestacionales: un estudio poblacional de 2121 371 embarazos. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 11(9), 1521–1528.
- Alghamdi, S., & Fleckenstein, J. (2019). Liver Disease in Pregnancy and Transplant. *Current Gastroenterology Reports*, 21(9), 43. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0711-8>
- Ang, S. X., Chen, C.-P., Sun, F.-J., & Chen, C.-Y. (2021). Comparison of maternal and neonatal outcomes between acute fatty liver of pregnancy and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03761-1>
- Anitha, G., Shivamurthy, G., Krishnappa, T. K., & Chethan, R. (2020). Maternal and Fetal Outcome in HELLP Syndrome: An Observational Study. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, 12(3), 122–132. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1779>
- Arigita Lastra, M., & Martínez Fernández, G. S. (2020). Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 37(4), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.07.002>
- Ley Orgánica de Protección de Datos Personales, 1 (2021).
- Austin, K., Wilson, K., & Saha, S. (2019). Hyperemesis Gravidarum. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(2), 226–241. <https://doi.org/10.1002/ncp.10205>
- Bellot, P., María, J., & Azorín, P. (2008). Enfermedades hepáticas durante el embarazo. *Gastroenterol Hepatol*, 31(5), 16–29.

- Blanco, E., Marcela, M., Nuñez, L., Retamal, E., Ossa, X., Woolley, K. E., Oludotun, T., Bartington, S. E., Delgado-Saborit, J. M., Harrison, R. M., Ruiz-Rudolph, P., & Quinteros, M. E. (2022). Adverse pregnancy and perinatal outcomes in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *46*, 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.21>
- Brady, C. W. (2020). Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatology Communications*, *4*(2), 145–156. <https://doi.org/10.1002/hep4.1470>
- Chunga, C. (2017). *Paridad como factor de riesgo para hiperémesis gravídica en gestantes durante el primer trimestre en el hospital Belén* [Universidad Privada Antenor Orrego]. https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/2584/1/REP_MED.HUMA_CYNTHIA.CHUNGA_PARIDAD.FACTOR.RIESGO.HIPERÉMESIS.GRAVÍDICA.GESTANTES.DURANTE.PRIMER.TRIMESTRE.HOSPITAL.BELÉN.TRUJILLO.pdf
- Cichoz-Lach, H. (2010). [Pathogenesis of liver diseases associated with pregnancy]. *Ginekologia Polska*, *81*(8), 613–617. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873124>
- Coban, U. (2020). Adverse outcomes of preeclampsia in previous and subsequent pregnancies and the risk of recurrence. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.56650>
- Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), & Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. In *Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos*.
- Di Mascio, D., Quist-Nelson, J., Riegel, M., George, B., Saccone, G., Brun, R., Haslinger, C., Herrera, C., Kawakita, T., Lee, R. H., Benedetti Panici, P., & Berghella, V. (2021). Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *34*(21), 3614–3622. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685965>
- Dixon, P. H., & Williamson, C. (2016). The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *40*(2), 141–153. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>
- Elkafrawi, D., Sisti, G., Araj, S., Khoury, A., Miller, J., & Rodriguez Echevarria, B. (2020).

Risk Factors for Neonatal/Maternal Morbidity and Mortality in African American Women with Placental Abruption. *Medicina*, 56(4), 174.

<https://doi.org/10.3390/medicina56040174>

Escribar, W., Pérez, F., & Villarroel, S. (2004). *Los Comités de Ética como mecanismos de protección en investigación biomédica: Análisis del Régimen Jurídico Español* (Mediterráneo (ed.); Pamplona,).

Espinoza Artavia, A. L., Vílchez León, M., & Webb Webb, K. (2019). Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Medica Sinergia*, 4(6), 14–23.

<https://doi.org/10.31434/rms.v4i6.196>

Frias, C. (2018). Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Annals of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0264>

Gao, X.-X., Ye, M.-Y., Liu, Y., Li, J.-Y., Li, L., Chen, W., Lu, X., Nie, G., & Chen, Y.-H. (2020). Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Scientific Reports*, 10(1), 16307. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73378-5>

García-Romero, C. S., Guzman, C., Cervantes, A., & Cerbón, M. (2019). Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of Hepatology*, 18(4), 553–562. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.04.009>

Geenes, V., Chappell, L., Seed, P., Steer, P., & Knight, M. (2014). Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*, 59(4), 1482–1491.

<https://doi.org/10.1002/hep.26617>

Glantz, A., Marschall, H., & Mattsson, L. (2014). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*, 40(2), 467–474. <https://doi.org/10.1002/hep.20336>

Goel, A., Jamwal, K. D., Ramachandran, A., Balasubramanian, K. A., & Eapen, C. E. (2014a). Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(2), 151–162.

<https://doi.org/10.12659/MSM.907723>

Goel, A., Jamwal, K. D., Ramachandran, A., Balasubramanian, K. A., & Eapen, C. E.

- (2014b). Pregnancy and liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 4(2), 151–162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>
- González-González, A., Álvarez-Silvares, E., Veiga-Vázquez, A., & Gómez-Mosquera, M. D. (2011). Síntomas y signos digestivos durante la gestación: náuseas y vómitos/hiperemesis gravídica. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 37(10), 559–564. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.05.007>
- Haram, K., Svendsen, E., & Abildgaard, U. (2009). The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-9-8>
- INEC. (2019). Boletín técnico N° 02-2019 - ENEMDU. *Boletín Técnico N° 02-2019 - ENEMDU*, 14. www.ecuadorencifras.gob.ec
- Ives, C. W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A. T. N., & Oparil, S. (2020). Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(14), 1690–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
- Jhirwal, M., Sharma, C., Shekhar, S., Singh, P., Meena, S. P., Kathuria, P., & Tak, A. (2022). Maternal and Perinatal Outcome in Pregnancy Complicated by Intrahepatic Cholestasis. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.28512>
- Joshi, D., James, A., Quaglia, A., Westbrook, R. H., & Heneghan, M. A. (2010). Liver disease in pregnancy. *The Lancet*, 375(9714), 594–605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61495-1)
- Kamimura, K. (2015). Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 21(17), 5183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5183>
- Katarey, D., & Westbrook, R. H. (2020). Pregnancy-specific liver diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 68, 12–22. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.013>
- Kelly, C., & Pericleous, M. (2018). Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterology*, 9(3), 170–174. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2017-100924>

- Lisonkova, S., Razaz, N., Sabr, Y., Muraca, G., Boutin, A., Mayer, C., Joseph, K., & Kramer, M. (2020). Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *127*(10), 1189–1198. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16225>
- 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>
- Lockwood, C., Grenache, D., & Gronowski, A. (2019). Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid*, *19*(8), 863–868. <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0079>
- London, V., Grube, S., Sherer, D. M., & Abulafia, O. (2017). Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology*, *100*(3–4), 161–171. <https://doi.org/10.1159/000477853>
- Ma, K., Berger, D., & Reau, N. (2019). Liver Diseases During Pregnancy. *Clinics in Liver Disease*, *23*(2), 345–361. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.12.013>
- Marschall, H., Wikstrom, E., Ludvigsson, J., & Stephansson, O. (2013). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*, *58*(4), 1385–1391. <https://doi.org/10.1002/hep.26444>
- Meng, J., Wang, S., Gu, Y., Lv, H., Jiang, J., & Wang, X. (2016). Prenatal predictors in postpartum recovery for acute fatty liver of pregnancy: experiences at a tertiary referral center. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *293*(6), 1185–1191. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3941-5>
- Mikolasevic, I., Filipec-Kanizaj, T., Jakopic, I., Majurec, I., Brncic-Fischer, A., Sobocan, N., Hrstic, I., Stimac, T., Stimac, D., & Milic, S. (2018). Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Medical Science Monitor*, *24*, 4080–4090. <https://doi.org/10.12659/MSM.907723>
- Moreira, V., & López, A. (2010). Enfermedades hepáticas propias del embarazo. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, *102*(8), 2010. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082010000800010>

- Morgan-Ortiz, F., Calderón-Lara, S. A., Martínez-Félix, J. I., González-Beltrán, A., & Quevedo-Castro, E. (2010). Factores de riesgo asociados con preeclampsia: Estudio de casos y controles. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 78(3), 153–159.
- Mullin, P. M., Ching, C., Schoenberg, F., MacGibbon, K., Romero, R., Goodwin, T. M., & Fejzo, M. S. (2012). Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(6), 632–636. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.598588>
- Murali, A. R., Devarbhavi, H., Venkatachala, P. R., Singh, R., & Sheth, K. A. (2014). Factors That Predict 1-Month Mortality in Patients With Pregnancy-Specific Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(1), 109–113. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.018>
- Murillo Sanabria, M. F., Jiménez Alfaro, S., & Kagi Barquero, M. (2020). Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Medica Sinergia*, 5(11), e600. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i11.600>
- Narkhede, A., & Karnad, D. (2022). Preeclampsia and Related Problems. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25(S3), S261–S266. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24032>
- Niemeijer, M. N., Grooten, I. J., Vos, N., Bais, J. M. J., van der Post, J. A., Mol, B. W., Roseboom, T. J., Leeflang, M. M. G., & Painter, R. C. (2014). Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(2), 150.e1-150.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.012>
- Ovadia, C., Seed, P. T., Sklavounos, A., Geenes, V., Di Ilio, C., Chambers, J., Kohari, K., Bacq, Y., Bozkurt, N., Brun-Furrer, R., Bull, L., Estiú, M. C., Grymowicz, M., Gunaydin, B., Hague, W. M., Haslinger, C., Hu, Y., Kawakita, T., Kebapcilar, A. G., ... Williamson, C. (2019). Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet*, 393(10174), 899–909. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
- Ozimek, J. A., & Kilpatrick, S. J. (2018). Maternal Mortality in the Twenty-First Century. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(2), 175–186.

<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.004>

Ozkan, S., Ceylan, Y., Ozkan, O. V., & Yildirim, S. (2015). Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(23), 7134–7141. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>

Panther, E., & Blum, H. (2008). Lebererkrankungen in der Schwangerschaft. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, *133*(44), 2283–2287. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091273>

Papafragkakis, H., Singhal, S., & Anand, S. (2013). Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Southern Medical Journal*, *106*(10), 588–593. <https://doi.org/10.1097/SMJ.0000000000000007>

Pérez, N., Ortiz, B., Plasencia, P., Berenguer, H., & Ponce, M. (2001a). Enfermedades hepáticas y gestación. *An. Med. Interna*, *18*(10), 51–59.

Pérez, N., Ortiz, B., Plasencia, P., Berenguer, H., & Ponce, M. (2001b). Enfermedades hepáticas y gestación. *An. Med. Interna*, *18*(10), 51–59. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001001000010&lng=es.

Petca, A., Miron, B. C., Pacu, I., Dumitrașcu, M. C., Mehedintu, C., Șandru, F., Petca, R.-C., & Rotar, I. C. (2022). HELLP Syndrome—Holistic Insight into Pathophysiology. *Medicina*, *58*(2), 326. <https://doi.org/10.3390/medicina58020326>

Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019a). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*, *15*(5), 275–289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>

Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019b). Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*, *15*(5), 275–289. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0119-6>

Piechota, J., & Jelski, W. (2020). Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(5), 1361. <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>

Pokharel, S. M., Chattopadhyay, S. K., Jaiswal, R., & Shakya, P. (2008). HELLP syndrome--

- a pregnancy disorder with poor prognosis. *Nepal Medical College Journal : NMCJ*, 10(4), 260–263. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19558067>
- Qiang, G., Xin, Q., Xiukai, C., Jicheng, Z., Fen, L., Suochen, T., & Wang, C. (2018). Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J*, 59(8), 425–430. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018001>
- Rimaitis, K., Grauslyte, L., Zavackiene, A., Baliuliene, V., Nadisauskiene, R., & Macas, A. (2019). Diagnosis of HELLP Syndrome: A 10-Year Survey in a Perinatology Centre. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(1), 109. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010109>
- Rodríguez, J. (2018). *Factores de riesgo asociados a hiperémesis gravídica en gestantes del servicio de gineco – obstetricia del Hospital Santa Rosa en el periodo Enero – Junio 2017* [Universidad Ricardo Palma]. <https://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1249>
- Royal College of Obstetrician & Gynaecologists. (2022). *Intrahepatic cholestasis of pregnancy (Green-top Guideline No. 43)* (p. 10).
- Sepulveda-Martinez, A., Romero, C., Juarez, G., Hasbun, J., & Parra-Cordero, M. (2015). Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. *Revista Médica de Chile*, 143(5), 627–636. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000500011>
- Shekhar, S., & Diddi, G. (2015). Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(5), 475–482. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.01.004>
- Smith, D. D., & Rood, K. M. (2020). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, 63(1), 134–151. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000495>
- Terrault, N. A., & Williamson, C. (2022). Pregnancy-Associated Liver Diseases. *Gastroenterology*, 163(1), 97-117.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.060>
- Toro, L., Correa, E., Calle, L., Ocampo, A., & Vélez, S. (2019). Enfermedades hepáticas y embarazo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 34(4). http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-

- Toro Rendon, L. G., Correa Gutiérrez, E. M., Calle Tavera, L. F., Ocampo Mesa, A., & Vélez Cuervo, S. M. (2019). Enfermedades hepáticas y embarazo. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *34*(4), 385–398. <https://doi.org/10.22516/25007440.367>
- van Lieshout, L. C. E. W., Koek, G. H., Spaanderman, M. A., & van Runnard Heimel, P. J. (2019). Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review. *Pregnancy Hypertension*, *18*, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.004>
- von Salmuth, V., van der Heiden, Y., Bekkers, I., van Runnard Heimel, P., Spaanderman, M. A., Peeters, L. L., & Koek, G. H. (2020). The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. *Pregnancy Hypertension*, *19*, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.11.012>
- Wang, L., Gan, Q., Du, S., Zhao, Y., Sun, G., Lin, Y., & Li, R. (2020). Acute fatty liver of pregnancy cases in a maternal and child health hospital of China. *Medicine*, *99*(29), e21110. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021110>
- Westbrook, R. H., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Pregnancy and liver disease. *Journal of Hepatology*, *64*(4), 933–945. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>
- Wetbrook, R., Dusheiko, G., & Williamson, C. (2016). Embarazo y enfermedad hepática. *Journal of Hepatology*, *64*(4), 933–945. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.030>

