

**PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN
PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA
ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE
CARTAGENA DE INDIAS**

HERNAN GÓMEZ CABRERA

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018**

**PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN
PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA
ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE
CARTAGENA DE INDIAS**

HERNAN GÓMEZ CABRERA

Asesores

ISMAEL YEPES BARRETO
MD. Esp. Gastroenterología y Hepatología

JOSE ANTONIO ROJAS SUAREZ
MD. Esp. Medicina Interna
M. Sc. Epidemiología clínica

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
2018

NOTA DE ACEPTACIÓN

Nombre y firma del presidente del jurado

Nombre y firma del jurado

Nombre y firma del jurado

AUGUSTO MAZA VILLADIEGO
Docente y Jefe del Departamento Médico
Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena.
Cartagena. Colombia

Cartagena, Junio de 2018

Cartagena, 29 de mayo del 2018

Doctor(a)

VIRNA CARABALLO OSORIO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: **PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS**. Realizado por el estudiante de postgrado: Hernán Gómez Cabrera del programa de: Medicina Interna.

Calificación obtenida: 4.9.

Atentamente,



José Antonio Rojas
MD, Internista Intensivista, Docente Departamento Médico
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena

Cartagena, 29 de mayo del 2018

Doctor(a)

ISMAEL DE JESUS YEPES BARRETO

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS**, realizado por Hernán Gómez Cabrera, bajo la asesoría del Dr. José Antonio Rojas y el Dr. Ismael Yepes Barreto, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la Vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:


Atentamente,



HERNÁN GOMEZ CABRERA
Estudiante Especialización en Medicina Interna.



JOSÉ ANTONIO ROJAS
MD, Especialista Internista-Intensivista, Docente
Departamento Médico
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena



ISMAEL DE JESUS YEPES
MD, Especialista en Gastroenterología y
Hepatología, Docente Departamento
Médico
Facultad de Medicina Universidad de
Cartagena

Cartagena, 29 de mayo del 2018

Doctor(a)

ISMAEL DE JESUS YEPES BARRETO

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: **PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS**

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

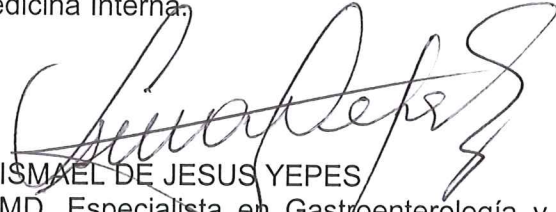
Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento.

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Atentamente,


HERNÁN GOMEZ CABRERA
Estudiante Especialización en Medicina Interna


JOSÉ ANTONIO RÓJAS
MD, Especialista Internista-Intensivista, Docente
Departamento Médico
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena


ISMAEL DE JESUS YEPES
MD, Especialista en Gastroenterología y
Hepatología, Docente Departamento
Médico
Facultad de Medicina Universidad de
Cartagena

Cartagena, 29 de mayo del 2018

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: **PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

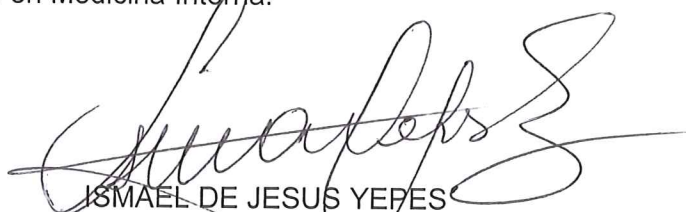
SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

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

Atentamente,


HERNÁN GOMEZ CABRERA
Estudiante Especialización en Medicina Interna.


JOSÉ ANTONIO ROJAS
MD, Especialista Internista-Intensivista, Docente
Departamento Médico
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena


ISMAEL DE JESUS YEPES
MD, Especialista en Gastroenterología y
Hepatología, Docente Departamento
Médico
Facultad de Medicina Universidad de
Cartagena

Cartagena, 29 de mayo del 2018

Doctor(a)

ISMAEL DE JESUS YEPES BARRETO

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina Universidad de Cartagena L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS**, realizado por Hernán Gómez Cabrera, bajo la asesoría del Dr. José Antonio Rojas y el Dr. Ismael Yepes Barreto, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

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

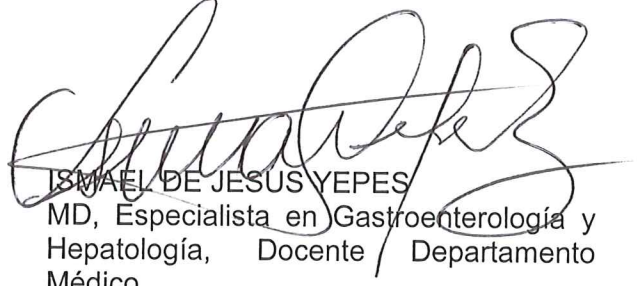
Atentamente,



HERNÁN GOMEZ CABRERA
Estudiante Especialización en Medicina Interna.



JOSÉ ANTONIO ROJAS
MD, Especialista Internista-Intensivista, Docente
Departamento Médico
Facultad de Medicina Universidad de Cartagena



ISMAEL DE JESUS YEPES
MD, Especialista en Gastroenterología y
Hepatología, Docente Departamento
Médico
Facultad de Medicina Universidad de
Cartagena

AGRADECIMIENTOS

Primero a Dios por darme la salud para cumplir siempre con los objetivos trazados.

A mi esposa (**Natalia Zabala Murillo**) por la ayuda durante todo este proceso y largo camino que sabiendo que era difícil se atrevió a que lo camináramos juntos; además por darme esa alegría tan inmensa y única de hacerme padre (**Hernán Gómez Zabala**).

A mi familia nuclear padres (**Hernán Gómez Osorio y María Janeth Cabrera**) y hermanos (**Jorge Eduardo Gómez Cabrera y María Alejandra Gómez Cabrera**) que siempre han sido la base y el pilar para mi formación académica, apoyándome a seguir adelante a pesar de las dificultades presentadas y que me han inculcado a tener aspiraciones cada día mayores para servirle a la comunidad.

A la Universidad De Cartagena, la Facultad de Salud y al programa del posgrado de Medicina Interna que gracias a sus excelentes convenios de docencia servicio me permitieron desarrollar un programa de la más alta calidad y terminar la especialidad de Medicina Interna.

Y por último al Hospital Universitario Del caribe que a pesar de sus grandes dificultades económicas nos brinda la posibilidad de tener un desarrollo de práctica adecuada para cumplir un proceso de alta calidad.

Gracias.

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno que declarar

FINANCIACIÓN:

Recursos propios de los autores

PATRONES ELASTOGRÁFICOS HEPÁTICOS DE GESTANTES EN PUERPERIO ALEJADO CON Y SIN ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA ATENDIDAS EN LA ESE CLÍNICA MATERNIDAD RAFAEL CALVO DE CARTAGENA DE INDIAS

HEPATIC ELASTOGRAPHIC PATTERNS OF GESTANTS IN THE REMOTE PUERPERIO WITH AND WITHOUT ANY BACKGROUND OF PREECLAMPSIA ATTENDED IN THE ESE CLINIC MATERNITY RAFAEL CALVO OF CARTAGENA OF INDIAS

Hernán Gómez Cabrera ⁽¹⁾

José Antonio Rojas ⁽²⁾

Ismael Yepes ⁽³⁾

⁽¹⁾ Especialización en Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

⁽²⁾ Médico. Esp. Medicina Interna Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

⁽³⁾ Médico. Esp. Medicina Gastroenterología y Hepatología Hospital Gregorio Marañón.

RESUMEN

Introducción: Los estudios imagenológicos disponibles comúnmente para la evaluación de las hepatopatías propias del embarazo son costosos como dispendiosos, pero hay técnicas innovadoras, no invasivas, fáciles de realizar como la elastografía transitoria (FibroScan) que ha demostrado elevada sensibilidad y especificidad para valorar el grado de rigidez hepática en pacientes no gestantes. Hasta el momento solo se han realizado dos estudios en el puerperio inmediato y mediato en gestaciones con cifras tensionales normales e hipertensión inducida por el embarazo con elastografía, demostrando que las que desarrollaron preeclampsia presentan medidas más elevadas comparadas al control sin llegar a fibrosis. No hay estudios que determinen en el puerperio alejado cuales son los patrones elastográficos en este tipo de pacientes razón por la cual se desarrolla el presente estudio.

Objetivo: Describir los patrones elastográficos hepáticos de las gestantes en puerperio alejado con y sin antecedentes de preeclampsia, atendida en la ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena de Indias.

Métodos: Estudio observacional descriptivo transversal que incluyó todas las pacientes en puerperio alejado que hayan recibido la atención del parto en la Clínica Maternidad Rafael Calvo entre Marzo y Abril de 2018. Se midieron variables demográficas, clínicas, paraclínicas relacionadas con la función hepática y se realizaron elastografías de transición para determinar el grado de rigidez hepática según la categoría de cada paciente. Se realizó un análisis descriptivo y de pruebas de hipótesis en los sujetos de estudio.

Resultados: Del total de la población captada (138) solo se realizaron 33 elastografías, 16 en el grupo control y 17 en el grupo de preeclámpticas, de los cuales reportaron unos resultados elastográficos con una mediana de 3.7 Kpa (grupo control) y 4 Kpa (grupo preeclámpticas) y de estas según el grado de severidad se evidencio una mediana de 4.1 Kpa para las no severas, 3.7 Kpa para las severa y 5.3 Kpa para síndrome de Hellp. Del total de las pacientes a las que se les realizaron las elastografías solo 1 perteneciente al grupo de pacientes preeclámpticas severas reporto un resultado mayor a 7.5 Kpa.

Conclusiones: Los resultados de las elastografías para fibrosis fueron más altos en mujeres que desarrollaron preeclampsia (aunque dentro del rango normal). Se requieren de estudios prospectivos que evalúen la presencia de daño hepático a largo plazo con base en la fisiopatología de la fibrosis debido a que habitualmente se desarrolla a lo largo de años y no de meses o semanas.

Palabras clave: Elastografía, fibrosis hepática significativa, preeclampsia leve, preeclampsia severa, síndrome de HELLP

Keywords: Elastography, significant liver fibrosis, mild preeclampsia, severe preeclampsia, HELLP syndrome

ABSTRACT

Introduction: The imaging studies commonly available for the evaluation of pregnancy-related liver diseases are costly and expensive, but there are innovative, non-invasive, easy to perform techniques such as transient elastography (FibroScan) that has shown high sensitivity and specificity to assess the degree of stiffness hepatic in non-pregnant patients. So far, only two studies have been performed in the immediate and mid-term puerperium in pregnancies with normal blood pressure and pregnancy-induced hypertension with elastography, demonstrating that those who developed preeclampsia have higher measures compared to the control without reaching fibrosis. There are no studies that determine the elastographic patterns in this type of patient in the later puerperium, which is why the present study is developed.

Objective: To describe the hepatic elastographic patterns of pregnant women in the puerperium with and without a history of preeclampsia, attended at ESE Rafael Calvo Maternity Clinic in Cartagena de Indias

Methods: Cross-sectional descriptive observational study that included all the patients in the puerperium who had received delivery care at the Rafael Calvo Maternity Clinic between March and April 2018. Demographic, clinical, paraclinical variables related to liver function were measured and elastographies were made transition to determine the degree of liver stiffness according to the category of each patient. A descriptive analysis and testing of hypotheses was carried out in the study subjects.

Results: Of the total population captured (138), only 33 elastographs were performed, 16 in the control group and 17 in the preeclamptic group, of which reported elastographic results with a median of 3.7 Kpa (control group) and 4 Kpa (group preeclamptic) and these according to the degree of severity showed a median of 4.1 Kpa for non-severe, 3.7 Kpa for severe and 5.3 Kpa for Hellp syndrome. Of all the patients who underwent elastography, only 1 belonging to the group of severe preeclamptic patients reported a result greater than 7.5 Kpa.

Conclusions: The results of elastographs for fibrosis were higher in women who developed preeclampsia (although within the normal range). Prospective studies are required to evaluate the presence of long-term liver damage based on the pathophysiology of fibrosis because it usually develops over years and not months or weeks.

INTRODUCCIÓN

Cerca el 8% de las muertes en el embarazo relacionadas con el sistema cardiovascular son consecuencia de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE), término que, según el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés) abarca la preeclampsia y la eclampsia, Hipertensión crónica, hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta e hipertensión gestacional (GH) (1).

La gestación implica una serie de cambios adaptativos maternos que involucran variaciones en el funcionamiento de órganos como el hígado y deben distinguirse de patologías propiamente dichas del embarazo (1) que se dividen en 2 categorías, según su asociación o no con la preeclampsia. Las enfermedades relacionadas con la preeclampsia son: la propia preeclampsia, el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo (HGAE); las otras 2 patologías que no se relacionan con la preeclampsia son la hiperemesis gravídica y la colestasis intrahepática del embarazo (3). Dentro de las enfermedades relacionadas con la preeclampsia (PE) destacan por su prevalencia, gran severidad y mortalidad potencial, la preeclampsia en estadios graves y el síndrome de HELLP (4,5). Las complicaciones de estas entidades y el desarrollo de desenlaces adversos para el binomio materno-fetal son mayores cuando existe concomitancia de ambas enfermedades y la evidencia actual señala que el antecedente de preeclampsia puede ocasionar una afectación a largo plazo a nivel cardiovascular y renal (4,5).

A la fecha, la información proveniente de algunos estudios animales y en humanos nos permite especular sobre una posible lesión hepática asociada a la preeclampsia a largo plazo, pero el tiempo de seguimiento y el tipo de pacientes estudiados limita la solidez de esos resultados (6,7). El síndrome HELLP se observa en un 5-10% de las pacientes portadoras de PE, pero su incidencia en la población general es muy baja, con valores cercanos a 0,6% de los embarazos (8).

El HELLP puede ser clínicamente indistinguible de la Preeclampsia y como consecuencia de lo anterior encontramos que en los países en desarrollo el diagnóstico de síndrome HELLP no se ha reconocido hasta que las complicaciones graves se presentan dentro del cuadro (9). Encontrándose así diferentes grados de lesión en función a la severidad de su presentación que pueden variar entre una elevación moderada de las transaminasas hasta la ruptura hepática. La disfunción endotelial, la formación de trombos en los capilares con áreas de infarto hepático, el depósito de fibrina y la extravasación celular parecen tener un importante papel en la patogénesis del daño hepático asociado a los trastornos hipertensivos del embarazo (10). Para el diagnóstico de las complicaciones hepáticas maternas se han usado estudios imagenológicos, como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) Abdominal o la Resonancia Magnética (RM) hepática, detectándose alteraciones hasta en un 45% de pacientes con Preeclampsia Severa y HELLP (11,12); sin embargo, estos exámenes son costosos y logísticamente dispendiosos en el contexto de la paciente obstétrica sintomática, además esta proporción de hallazgos disminuye aún más

cuando los estudios imagenológicos de medición del grado de disfunción hepática residual, se realizan posterior al desarrollo de la patología, existiendo limitaciones para correlacionarse con el grado de disfunción hepática (7).

Se resalta además que el patrón de oro diagnóstico de fibrosis hepática lo constituye el análisis histopatológico de una muestra por biopsia hepática, procedimiento que implica la participación de un equipo quirúrgico experimentado e incluye los riesgos propios de cualquier procedimiento quirúrgico. Dado lo anterior, estudios recientes, sugieren la utilización de la elastografía de transición (TE), para evaluar los cambios morfológicos en el tejido hepático y estadificar la lesión histológica que pueden ocurrir posterior al desarrollo de este grupo de enfermedades, evitando los riesgos inherentes a la biopsia. La elastografía con ecografía es una nueva modalidad de imagen no invasiva, con la que se reflejan en tiempo real los parámetros relativos a la organización estructural de los tejidos (elasticidad normal o anormal) respecto al tejido adyacente (13,14,15).

En este sentido en Israel en el año 2016 se publicó un estudio que encontró un incremento significativo de los valores elastográficos en gestantes preeclámpticas comparada con las normotensas durante el puerperio inmediato, sugiriendo que la afectación hepática secundaria a la pre-eclampsia pudiera extenderse más allá del parto. Sin embargo dentro de las limitaciones del mismo se encuentra que la realización de la elastografía posterior al embarazo fue en corto tiempo y donde se

pudo evidenciar un incremento ficticio de parámetros elastográficos; además no se tuvo en cuenta la severidad de la preeclampsia que podría mostrar potencialmente diferencias en la magnitud de la lesión hepática (13). Globalmente, los estudios que apoyan la realización de TE en el marco de patologías del embarazo y puerperio son escasos y poco concluyentes (13,15), lo cual es comprensible debido a la reciente difusión de las diferentes directrices del uso clínico de la elastografía.

En Colombia no existe un estudio que evalué esta tesis y nos permita establecer que patrones elastográficos pueden presentar las pacientes en puerperio alejado (entre los 11 y 45 días posteriores al parto), con gestaciones normotensas y trastornos hipertensivo del embarazo, por lo que el objetivo del estudio es describir los patrones elastográficos hepáticos de las gestantes en puerperio alejado con y sin antecedentes de preeclampsia atendida en la ESE Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena de Indias

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo transversal para la valoración de la fibrosis hepática en pacientes en puerperio alejado con y sin antecedente de preeclampsia, siendo la población de sujeto todas las pacientes en puerperio alejado atendidas en la CMRC de Cartagena, a quienes se les hayan atendido el parto durante marzo y abril de 2018 con edad mayor o igual de 14 años, normotensas o con diagnóstico de

preeclampsia no severa, severa o síndrome de HELLP. Se excluyeron las pacientes que no firmaron el consentimiento informado o no autorizaron la realización de la elastografía transitoria hepática, pacientes con antecedentes pregestacionales de hepatopatía, diabetes mellitus, hipertensión crónica, infecciones hepáticas agudas o crónicas, pielonefritis aguda, infección de transmisión sexual, virus hepatotropos y enfermedades autoinmunes.

Los datos del estudio se obtuvieron de fuentes primarias, por entrevista directa a la paciente; algunos aspectos clínicos se complementaron con fuentes secundarias mediante revisión de la historia clínica, como el diagnóstico de preeclampsia y paraclínicos.

El estudio constó de 4 fases en donde la FASE 1 se identificaron las pacientes y firmaron el consentimiento informado, la FASE 2 se recolectaron los datos básicos y la clasificación de las pacientes, la FASE 3 la toma de los paraclínicos (pacientes sanas: hemoluecograma; pacientes preeclámplicas: hemoluecograma, transaminasas, bilirrubinas, LDH, azoados, tiempos de coagulación, uroanálisis y proteinuria en 24 horas) y la FASE 4 la medición de la elasticidad hepática realizándose entre los 30 y 45 días posterior al parto.

La elastografía hepática se realizó con el equipo Fibroscan, Echosens, Paris, FR mediante vibraciones inducidas por transductor a frecuencias bajas (50 Hz) y amplitudes. La velocidad de la onda de corte está directamente relacionada con la rigidez del tejido del hígado; entre más duro es el tejido, más rápido se propaga la onda de cizalla. El resultado se expresa como una presión en kilopascales (kPa) y oscilan entre 2,5 y 7,5 kpa (18). Los puntos de corte comúnmente utilizados en los ajustes clínicos son >7,5 kpa para la fibrosis significativa y >11-14 kpa para la cirrosis

y el parámetro controlado de la atenuación (CAP) >270 db/m² para la esteatosis significativa.

Para el momento de la realización de la elastografía hepática se les solicitó a todas las pacientes guardar ayuno durante al menos 5 horas, posteriormente en posición de decúbito supino con el brazo derecho en abducción máxima, las determinaciones se realizaron sobre la línea axilar media. Para la evaluación de la rigidez hepática se tomaron en cuenta el valor mediano de 10 estimaciones, con un rango intercuartílico (RIQ) $< 30\%$ y un porcentaje de validez (número de mediciones válidas/mediciones totales) $> 60\%$ se consideraron indispensables en la evaluación de la fiabilidad del resultado. Se colocó la sonda del transductor de ultrasonidos sobre la piel, en un espacio intercostal a la altura del lóbulo derecho hepático. Con la ayuda de una imagen ecográfica en modo tiempo-movimiento se seleccionó el área de estudio, que debía tener un espesor determinado y estar libre de estructuras vasculares importantes. Una vez localizada el área más adecuada, se inició la exploración del FibroScan presionando el botón de la sonda para generar una vibración de baja frecuencia (50 Hz) y moderada amplitud. Esta vibración induce una onda elástica que se propaga a través de los tejidos y cuya propagación es analizada mediante la adquisición de señales de ultrasonido con las que se generó el mapa de rastreo de dicha onda elástica, de acuerdo a los parámetros de profundidad y tiempo. De esta manera, se determinó la velocidad de propagación de la onda elástica que está relacionada con la elasticidad tisular hepática: a menor elasticidad del tejido, mayor velocidad de propagación de la onda, este procedimiento fue realizado por un gastroenterólogo entrenado en el uso de esta tecnología (28).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el ambiente R, de licencia gratuita, en su versión 3.5.0 para Windows. Para la limpieza y manipulación de variables fueron utilizados los paquetes tidy, dplyr. Los análisis descriptivos fueron

presentados en formato de tabla, haciendo un comparativo de las frecuencias absolutas y relativas según el diagnóstico PREECLAMPSIA o NO PREECLAMPSIA para cada variable sociodemográfica, así como entre la clasificación de preeclampsia evaluada en el estudio: HELLP, PREECLAMPSIA SEVERA y PREECLAMPSIA NO SEVERA. Se efectuó el análisis descriptivo del perfil clínico y paraclínico del subgrupo de pacientes que acudieron para la elastografía (n = 33) y se plasmó la presentación de la información en dos tablas, PREECLAMPSIA/NO PREECLAMPSIA y HELLP/PREECLAMPSIA SEVERA/PREECLAMPSIA NO SEVERA. Para evaluar las diferencias entre las categorías de cada variable, se utilizó la prueba chi cuadrado. Se consideró una diferencia significativa a valores de P menores de 0,05. Se hizo un análisis descriptivo de la variable elastografía con medidas de tendencia central y de dispersión. Por último se muestra en un diagrama de caja la representación gráfica de su distribución entre los grupos descritos.

RESULTADOS

En total se incluyeron 138 pacientes quienes firmaron el consentimiento informado y cumplían los criterios de selección del estudio; de estos 51 pertenecían al grupo de preeclámpticas (4 preeclampsia no severa, 45 preeclampsia severa, 2 síndrome de Hellp) y 87 sanas; sin embargo debido a las limitaciones económicas (más del 90% estrato socioeconómico 1 y 2) para desplazarse a la IPS Gastropack solo al 23,9% correspondiente a 33 pacientes se le realizaron las elastografías; 16 ejecutadas en pacientes sanas y 17 en pacientes preeclámpticas en sus diferentes grados de

severidad (2 preeclampsia no severa, 14 preeclampsia severa y 1 en síndrome de Hellp).

El análisis de la edad mostró que el 86% de las embarazadas se encontraron en el rango entre 16 y 35 años, siendo multigestantes en más del 50% en ambos grupos, con un nivel de escolaridad que estaba entre educación secundaria y técnica mayor al 75%, además presentaron un índice de masa corporal (IMC) en rango de normalidad en más del 40% en ambos grupos, mientras que el 17% del grupo de preeclámpticas se hallaban en rango de obesidad, no hubo diferencias entre los grupos estudiados, Tabla 1.

El perfil hepático demostró en el grupo de pacientes preeclámpticas severas que solo el 20% evidenciaron aumento en el número de transaminasas y unos tiempos de coagulación elevados según la referencia del laboratorio institucional en más del 42% en el TP y del 50% en el TPT. El nivel de LDH se encontró elevado en todos los grupos de pacientes preeclámpticas en más del 92% con una proteinuria mayor de 300 mg/dl pero menor de 1000 mg/dl solo en el 50% de los casos; se observó en las características del perfil renal que no hubo alteración importante en el nivel de azoados, Tabla 2.

En el grupo de pacientes sanas las elastografías reportaron una mediana de 3.7 Kpa (RIC: 3.3 a 4.3) y 4 Kpa (RIC: 3.4 a 4.5) para el grupo de preeclámpticas, Figura 1. De las preeclámpticas según el grado de severidad se evidencio una mediana de 4.1 Kpa (RIC: 3.6 a 4.6) para las no severas, 3.7 Kpa (RIC: 3.4 a 4.3) para las severa y

5.3 Kpa (RIC: 5.3 a 5.3) para síndrome de Hellp, Figura 2. Teniendo en cuenta la población a quienes se le realizó la elastografía, se encontró que todas las pacientes puérperas sin antecedente de preeclampsia tenían un patrón elastográfico menor de 7,5 Kpa, mientras que aquellas con antecedente de preeclampsia (5,9%) tuvieron elastografías entre 7,5 y 11 Kpa. En las pacientes preeclámplicas según sus grados de severidad se encontró que aquellas con preeclampsia no severa y HELLP tuvieron elastografías menores de 7,5 Kpa y solo el 7,7% de pacientes con preeclampsia severa presentaron patrones entre 7,5 y 11 Kpa.

DISCUSIÓN

En la actualidad no existen estudios clínicos que evalúen la elastografía de transición en pacientes en estado puerperal tardío con diagnóstico de preeclampsia que reporten los patrones elastografías como diagnóstico de fibrosis.

La elastografía de transición como herramienta diagnóstica no invasiva mide la velocidad de propagación de una onda elástica de baja frecuencia (50 Hz) a través del hígado y está directamente relacionada con la rigidez del tejido (16). La elastografía actualmente hace parte del arsenal de estudios no invasivos con los que cuenta los clínicos para valorar los cambios dinámicos que sufre el hígado expuesto a diferentes factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática, por lo que se ha utilizado últimamente como herramienta no invasiva para estudios de hepatopatías crónicas (virales y no virales) (17) como método alternativo a la biopsia hepática (18); el cual es un método invasivo que genera riesgos y complicaciones no

inocuas para los pacientes y proporciona sólo una pequeña parte de todo el órgano pudiendo no ser representativa la cantidad de fibrosis hepática en todo el hígado debido a la heterogeneidad en su distribución (19).

Como se mencionó anteriormente la elastografía se realiza en hepatopatías crónicas virales y no virales en no gestantes (17). En los últimos años se ha venido introduciendo en el campo de las gestantes para valorar su utilidad en patologías hepáticas relacionadas con el embarazo como es el caso de la preeclampsia con sus diferentes grados de severidad y el hígado graso relacionado con el embarazo (15).

En estas enfermedades se ha demostrado que los valores elastográficos son más elevados comparados a pacientes gestantes sin el desarrollo de estas patologías, pero encontrándose por debajo del punto de corte para fibrosis significativa (extrapolando los puntos de corte de fibrosis significativa mayor de 7.5 Kpa utilizado para esteatohepatitis no alcohólica) (20)

En el presente estudio, se utilizó la elastografía como herramienta para valorar la fibrosis hepática en pacientes preeclámpticas en puerperio tardío entre los días 30 a 45, se observaron valores elastográficos más elevados en pacientes con preeclampsia que en gestantes sin este antecedente, con una media de 4.2 Kpa en comparación al grupo de sanas de 3.9 Kpa; aunque en ninguno de los casos se excedieron los puntos de corte para la presencia de fibrosis utilizados para otras patologías.

Esta elevación también ha sido evidenciada en estudios realizados en puerperio mediato e inmediato, como lo reportó la investigación realizada por Frank Wolf et al., donde las pacientes presentaban valores elastográficos significativamente mayores en las 32 preeclámpticas (media 4,57 kPa) en comparación con las 16 pacientes sanas (media 3,66 kPa) ($P = 0,01$) (13).

De la misma forma Duvekot et al., encontraron que la rigidez hepática fue significativamente mayor en pacientes embarazadas con hígado graso agudo, preeclampsia grave y síndrome HELLP, al compararlas con embarazadas sanas que tenía valores más bajos (15).

Se ha evidenciado en la historia natural de enfermedades casuales de hepatopatía crónica como es el caso de la esteatohepatitis no alcohólica, alcohólica y en la infección por el virus de la hepatitis B-C, que para la aparición de fibrosis hepática significativa y cirrosis se requieren más de 3 (ejemplo: esteatohepatitis no alcohólica) a 10 años (infecciones virales) (21 - 23), como también exposición a distintos factores de riesgo, siendo el caso de la diabetes y la obesidad (24,25).

Por consiguiente, en la evaluación de la fisiopatología de otras enfermedades diferentes a las mencionadas anteriormente, el tiempo de aparición de la fibrosis ha sido muy corto (13); al igual que no hay estudios que involucren periodos de tiempo prolongados en pacientes en puerperio tardío que permitan evaluar el desarrollo de fibrosis en el proceso evolutivo de esta patología.

Se ha observado en diferentes publicaciones que el IMC hace parte de las variables del puntaje de NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) con un IMC mayor igual a 30 kg/m² (mayor igual a 25 kg/m² en asiáticos) publicado por Paul Angulo *et al.*, (26) y el puntaje de GULAB [*Gender, US (ultrasonography), Lipids (serum, fasting), ALT (serum), BMI (kg/m2)*] (27) con un IMC mayor igual a 27 Kg/m² es considerado un parámetro de asociación para desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica y este a su vez como un factor de riesgo para presentar algún grado de fibrosis hepática significativa con respecto a la población con IMC dentro de parámetros de normalidad; lo cual se relaciona con los resultados presentados en nuestro trabajo donde la presencia de sobrepeso y obesidad fue mayor en un 11.5% en las pacientes preeclámplicas con respecto a la población sana, evidenciándose además en esta población un resultado elastográfico mayor a 7.5 Kpa con un IMC de 36 Kg/m².

El estudio de Abbas Ali Tasneem *et al.*, (26) evidenció en una población de no gestantes que los niveles de AST/ALT mayor de 1 se asociaban como factor de riesgo para desarrollar algún grado de fibrosis hepática, sin embargo aunque en nuestra investigación no se evalúa asociación se pudo observar que en más del 70% la relación AST/ALT fue menor de 1 en ambos grupos evaluados.

Este estudio se presenta como base para investigaciones prospectivas donde se pueda evaluar a largo plazo con mediciones elastográficas periódicas, si la preeclampsia puede ser considerada como un factor de riesgo para desarrollar a futuro algún grado de fibrosis hepática, con el objetivo de identificar aquellas

pacientes con daño hepático crónico residual para disminuir la morbilidad materna a largo plazo.

LIMITACIONES

- Muestra pequeña de elastografías realizadas (33/138)
- Obtención de la información a través de las historias clínicas por lo que no se descartaron otras causas de hepatopatías para minimizar los factores de confusión.
- El corto periodo de observación, por lo que se requieren de estudios prospectivos donde se puedan realizar mediciones elastográficas repetidas dado que habitualmente se requieren periodos más largos que el tiempo de observación de este estudio para que la fibrosis hepática se establezca y así poder determinar si hay asociación de daño hepático residual en pacientes que desarrollen preeclampsia.

CONCLUSIÓN

Los resultados de las elastografías para fibrosis fueron más altos en mujeres que desarrollaron preeclampsia (aunque dentro del rango normal). Se requieren de estudios prospectivos que evalúen la presencia de daño hepático a largo plazo con base en la fisiopatología de la fibrosis debido a que habitualmente se desarrolla a lo largo de años y no de meses o semanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Naderi s, tsai sa, khandelwal a. hypertensive disorders of pregnancy. current atherosclerosis reports. 2017;19(3):15.
2. Cunningham FG. Williams: obstetrica (23a. ed.): McGraw Hill Mexico; 2018.
3. Pablo Bellot García y José María Palazón Azorín. Enfermedades hepáticas durante el embarazo. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(Supl 5):16-29.
4. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Munoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada Garcia G. [Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome]. Medicina intensiva. 2011;35(8):478-83.
5. Sepulveda-Martinez A, Romero C, Juarez G, Hasbun J, Parra-Cordero M. [Causes and management of severe acute liver damage during pregnancy]. Revista medica de Chile. 2015;143(5):627-36.
6. Snyder S. Major changes in diagnosis and management of preeclampsia. Journal of Midwifery & Women's Health. 2014;59(6):596-605.
7. Han Y-W, Yang Z, Ding X-Y, Yu H. Differences in liver injury and trophoblastic mitochondrial damage in different preeclampsia-like mouse models. Chinese medical journal. 2015;128(12):1627.
8. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. Lancet (London, England). 2010;375(9714):594-605.
9. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;170:1–7.

10. Ariza AC, Bobadilla NA, Halhali A. Acciones de endotelina 1 y angiotensina II en embarazos complicados con preeclampsia. *Revista de investigación clínica*. 2007;59:48-56.
11. Ribeiro Carvalho AR, Amorim MM, Katz L, et al. (2008) Magnetic resonance imaging of the liver in postpartum stable women with HELLP syndrome. *Rev Assoc Med Bra* 54:436–441.
12. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-649.
13. Frank Wolf M, Peleg D, Kariv Silberstein N, Assy N, Djibre A, Ben-Shachar I. Correlation between changes in liver stiffness and preeclampsia as shown by transient elastography. *Hypertension in pregnancy*. 2016;35(4):536-41.
14. De Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrerouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32(6):911-8.
15. Duvkot J, Verveer C, Neven L, Man RD, Steegers EA, Janssen HL, et al. [5-OR]. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2015;5(1):2-3.
16. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1705–1713.

17. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:1874–1882.
18. European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237–64.
19. Tsochatzis E, Bruno S, Isgro G, Hall A, Theocharidou E, Manousou P, et al. Collagen proportionate area is superior to other histological methods for subclassifying cirrhosis and determining prognosis. *J Hepatol* 2014;60: 948–954.
20. Johannes Duvekot, Claudia Verveer, Leonard Neven, Rob De Man, Eric A. Steegers, Harry L. Janssen, Robbert J. de Knegt. Transient elastography (TE) of the liver as a new diagnostic tool to discriminate between HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy (AFLP)?. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 5 (2015) 2–52).
21. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, Ratziu V; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.*2013;59:550-6.
22. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA.* 2018 May 1;319(17):1802-1813.
23. Moorman AC, Rupp LB, Gordon SC. Long-Term Liver Disease, Treatment, and Mortality Outcomes Among 17,000 Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection: Current Chronic Hepatitis Cohort Study

Status and Review of Findings. *Infect Dis Clin North Am.* 2018 Jun;32(2):253-268.

24. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2231-2238.
25. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016;65:1359- 1368.
26. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-854.
27. Abbas Ali Tasneem, Nasir Hassan Luck and Zain Majid. Factors predicting non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Tropical Doctor* 2017; 0(0) 1–6.
28. Zhang D, Li P, Chen M, Liu L, Liu Y, Zhao Y, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography. *Abdominal imaging.* 2015;40(4):723-9

TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

	NO PREECLAMPSIA	PREECLAMPSIA	p test
n	16	17	
EDAD (%)			0.512
Menor de 16	1 (6.2)	2 (11.8)	
De 17 a 35	14 (87.5)	15 (88.2)	
Mayor de 35	1 (6.2)	0 (0.0)	
Escolaridad (%)			0.827
Primaria	1 (6.2)	1 (5.9)	
Secundario	10 (62.5)	8 (47.1)	
Técnico	3 (18.8)	5 (29.4)	
Universitario	2 (12.5)	3 (17.6)	
Ocupación = Empleado (%)	1 (6.2)	1 (5.9)	1.000
Estrato (%)			0.643
0	1 (6.2)	2 (11.8)	
1	11 (68.8)	13 (76.5)	
2	3 (18.8)	2 (11.8)	
3	1 (6.2)	0 (0.0)	
IMC (%)			0.177
Desnutrición	1 (6.2)	0 (0.0)	
Normal	9 (56.2)	7 (41.2)	
Sobrepeso	6 (37.5)	5 (29.4)	
Obesidad	0 (0.0)	3 (17.6)	
NA	0 (0.0)	2 (11.8)	
Gestas (%)			0.407
G1	6 (37.5)	7 (41.2)	
G2	7 (43.8)	4 (23.5)	
G3	2 (12.5)	3 (17.6)	
G4	0 (0.0)	2 (11.8)	
G5	1 (6.2)	0 (0.0)	
G7	0 (0.0)	1 (5.9)	

Tabla 2. Características clínicas y paraclínicas de la población con preeclampsia y sus diferentes grados de severidad

	HELLP	Preeclampsia	Preeclampsia severa
n	1	2	14
ELASTOGRAFIA TRANSITORIA GRADO DE FIBROSIS = Fibrosis significativa (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
EDAD GESTACIONAL (%)			
Pretermino extremo	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Pretermino	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (14.3)
Termino	1 (100.0)	1 (50.0)	11 (78.6)
AST (%)			
Menor 35	0 (0.0)	2 (100.0)	10 (71.4)
Mayor o igual a 35	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (21.4)
NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
ALT (%)			
Menor 35	0 (0.0)	2 (100.0)	9 (64.3)
Mayor o igual a 35	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (28.6)
NA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
BILIRRUBINA TOTAL (%)			
Menor de 0.7	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Mayor de 1.2	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NA	0 (0.0)	2 (100.0)	13 (92.9)
BILIRRUBINA INDIRECTA (%)			
Menor de 0.6	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Mayor de 0.7	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
NA	0 (0.0)	2 (100.0)	13 (92.9)
BILIRRUBINA DIRECTA = NA (%)	0 (0.0)	2 (100.0)	14 (100.0)
LDH = Mayor o igual a 301 (%)	1 (100.0)	2 (100.0)	13 (92.9)
PROTEINURIA (%)			
Menor de 300	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (7.1)
De 300 a 1000	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)

	HELLP	Preeclampsia	Preeclampsia severa
De 1000 a 3000	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
Mayor de 3000	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)
NA	1 (100.0)	1 (50.0)	10 (71.4)
BUN = Menor de 21 (%)	1 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)
CREATININA = Mayor de 1.2 (%)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TP (%)			
Menor de 13	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (35.7)
Mayor de 14	1 (100.0)	1 (50.0)	6 (42.9)
NA	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (21.4)
TPT (%)			
Menor de 31	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (28.6)
Mayor de 32	1 (100.0)	1 (50.0)	7 (50.0)
NA	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (21.4)

FIGURAS

Figura 1. Patrones elastográficos entre pacientes sanas y preeclámpticas

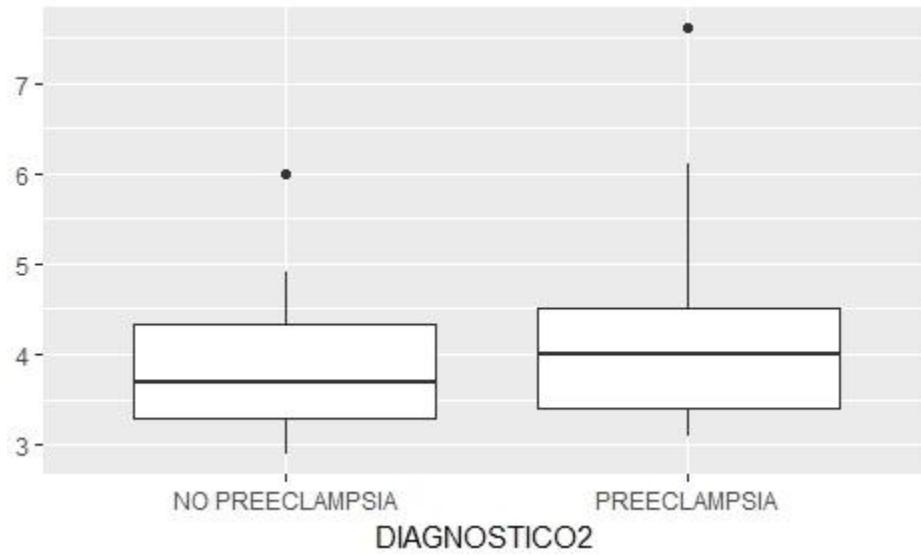


Figura 2. Patrones elastográficos entre diferentes grados de severidad de preeclampsia

