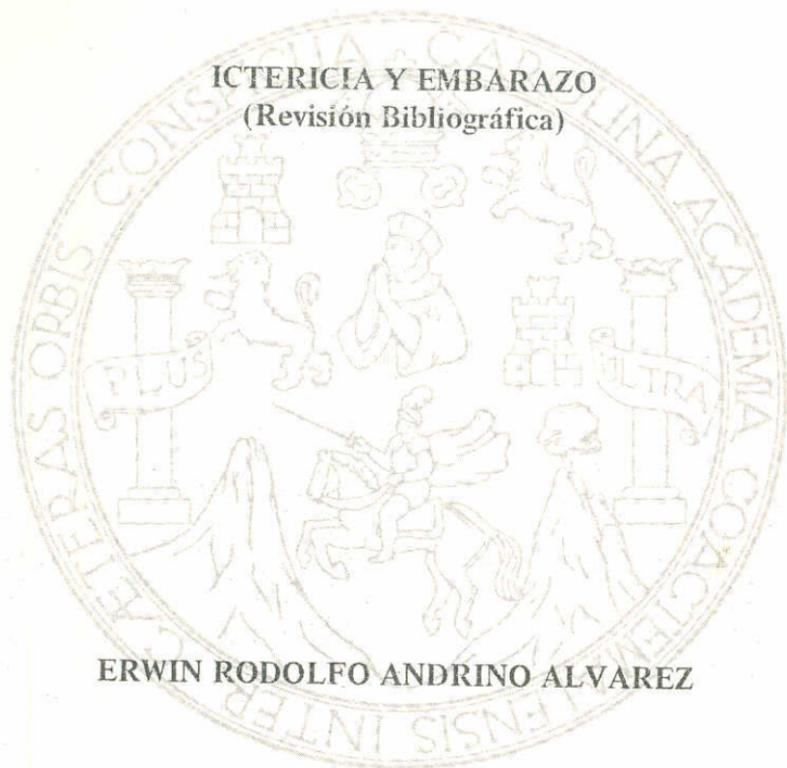


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ICTERICIA Y EMBARAZO
(Revisión Bibliográfica)



ERWIN RODOLFO ANDRINO ALVAREZ

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION.
- II. OBJETIVOS.
- III. GENERALIDADES:
 - A. Estructura fisiológica del hígado.
 - B. Metabolismo normal de la bilirrubina.
 - C. Ictericia.
- IV. FISIOLOGIA HEPATICA DURANTE EL EMBARAZO:
 - A. Cambios Anatómicos.
 - B. Función hepática.
- V. ICTERICIA Y EMBARAZO:
 - A. Ictericia del Embarazo:
 - 1. Colestasis Intrahepática del embarazo
 - 2. Pruritus Gravidarum.
 - 3. Eclampsia/Preeclampsia.
 - 4. Atrofia Amarilla Aguda Obstétrica.
 - 5. Enfermedad Hepática inducida por tetraciclina.
 - B. Ictericia en el Embarazo:
 - 1. Hepatitis Viral.
 - 2. Hepatitis por Drogas.
 - 3. Colelitiasis.
- VI. CONCLUSIONES.
- VII. RECOMENDACIONES.
- VIII. BIBLIOGRAFIA.

I. INTRODUCCION.

Debido a que el embarazo puede complicarse con diversas enfermedades y considerando que muchas de ellas cursan con alteraciones en la bioquímica del metabolismo de la bilirrubina, se decidió llevar a cabo una revisión bibliográfica -- tanto de la ictericia como manifestación de una alteración orgánica durante el embarazo, como -- de las distintas entidades patológicas que pueden causarla.

En el presente trabajo se hace además de lo anterior, una revisión de los conceptos actuales acerca de la fisiología, la química y los métodos de laboratorio relacionados con la bilirrubina, tratando de enfatizar acerca de los efectos de la hiperbilirrubinemia sobre el curso del embarazo, la madre y el feto.

Al entrar a considerar las distintas enfermedades que pueden causar Ictericia en el transcurso del embarazo, se hace un breve repaso acerca del cuadro clínico, complicaciones y especialmente métodos terapéuticos y sus efectos colaterales sobre el binomio materno-fetal, cubriendo además el pronóstico de cada una de ellas.

Se describen las distintas enfermedades de acuerdo a la división de dos grupos, así: Ictericia en el Embarazo (ictericia que ocurre coincidentemente con el embarazo) e Ictericia del Embarazo (ictericia peculiar al estado del embarazo) de acuerdo a los lineamientos de Haemerli.

De manera pues, que el objetivo fundamental del presente informe será el de aportar una guía acerca de la información bibliográfica más reciente acerca del tema y además proporcionar una serie de parámetros tanto diagnósticos como terapéuticos adecuados al medio en que los Médicos guatemaltecos realizan su labor.

I. OBJETIVOS.

a. Generales:

1. Actualización de conceptos acerca de la fisiología de la bilirrubina durante el embarazo.
2. Dar a conocer los aspectos generales más importantes acerca de las enfermedades que más frecuentemente producen ictericia durante el embarazo.
3. Conocer el pronóstico materno-fetal durante el curso de una entidad patológica que se manifiesta con ictericia de acuerdo a las publicaciones más recientes al respecto.
4. Dar a conocer las complicaciones más frecuentes de las enfermedades que causan ictericia en el embarazo a la luz de las últimas investigaciones.
5. Dar a conocer parámetros diagnósticos y terapéuticos adecuados al medio guatemalteco.

b. Específicos:

1. Conocer el esquema terapéutico actual de cada una de las enfermedades que cursan con ictericia durante el embarazo.
2. Conocer los efectos colaterales sobre el feto, la madre y el curso del embarazo que provocan medicamentos tales como sulfas, tetraciclina, halotane.
3. Dar a conocer lo que la bibliografía actual reporta acerca de la incidencia de cálculos biliares en el embarazo y las pautas terapéuticas disponibles.
4. Conocer en qué trimestre del embarazo debe aplicarse cada una de las pautas terapéuticas mencionadas en las entidades patológicas investigadas.

III. GENERALIDADES.

A. Estructura Fisiológica del hígado. (1,2,3)

El hígado es el órgano mayor de la economía; en el adulto pesa unos 1400 gramos. Tiene un color pardo-rojizo. En su mayor parte se halla en la porción derecha del cuerpo, con la superficie superior convexa adaptada a la superficie inferior cóncava del diafragma. Es una glándula doble, exócrina y endócrina y como otras glándulas está formado por un parénquima y un estroma. El primero es de índole epitelial y deriva del endodermo; el estroma está compuesto de tejido conectivo y deriva del mesodermo.

A.1. Hepatocito:

Las células parenquimatosas del hígado se conocen como hepatocitos, que observados al corte de hígado con hematoxilina y eosina, están dispuestos en lo que parecen ser hileras (llamadas también cordones) o células que en corte parecen tener anchura de una sola célula. Suelen anastomosarse unas con otras, alrededor de los sinusoides hepáticos. Es mediante los sinusoides que la sangre circula a través del hígado, de manera que los hepatocitos de los cordones, tienen la posibilidad de obtener nutrientes y expulsar los productos de desecho, así como de secreción de algunos de sus productos hacia el torrente vascular, en relación con su función endócrina.

El estroma lo constituye una cápsula de tejido conectivo delgado (de Glisson) que a nivel del hilio penetra en el parénquima hepático, ramificándose ampliamente.

A.2. Lobulillo Hepático:

La unidad funcional básica del hígado es el lobulillo hepático, estructura cilíndrica de unos

diámetro. El hígado humano contiene aproximadamente 50,000 a 100,000 lobulillos.

El lobulillo hepático está dispuesto alrededor de una VENA CENTRAL que se vacía en las venas suprahepáticas y por ellas a la vena cava. El lobulillo está compuesto principalmente de varias placas celulares hepáticas, que se extienden en dirección centrífuga desde la vena central. Cada una de las placas hepáticas suele tener espesor de dos células; entre las células vecinas hay pequeños CANALÍCULOS BILIARES que se vacían en CONDUCTOS BILIARES TERMINALES situados en los tabiques entre lobulillos hepáticos vecinos. En los tabiques también hay pequeñas VENULAS PORTALES que reciben su sangre de las venas portas. Desde estas vénulas la sangre pasa a SINUSOIDES HEPATICOS ramificados y aplanados situados entre las láminas hepáticas y de allí a la vena central.

Así pues, todas las células hepáticas quedan expuestas en uno de sus lados al flujo de sangre portal y en el otro a los canalículos biliares.

Los sinusoides venosos están revestidos de dos tipos de células: 1) Células endoteliales típicas y 2) Células de Kupffer, voluminosas células reticuloendoteliales capaces de fagocitar bacterias y otras materias extrañas presentes en la sangre.

Por debajo de ésta capa, entre las células endoteliales y las células hepáticas, se encuentra un estrecho espacio llamado ESPACIO DE DISSE. Como existen grandes poros en el endotelio, las sustancias del plasma llegan fácilmente a los espacios de Disse.

A.3. Riego Sanguíneo a través del Hígado:

Pasan aproximadamente 800 a 1000 ml. de sangre de la vena porta a través de los sinusoides hepáticos cada minuto; además, hay un flujo adicio-

nal de aproximadamente 400 ml. en los sinusoides procedentes de la arteria hepática; el total, en promedio, es de unos 1400 ml/minuto.-

B. METABOLISMO NORMAL DE LA BILIRRUBINA. (2,4, 5,6).

Cuando los glóbulos rojos salen de la médula y penetran en el torrente sanguíneo, normalmente circulan durante 100 a 120 días antes de ser destruidos. Aunque los glóbulos rojos no tienen núcleo, todavía conservan enzimas citoplásmicas para metabolizar la glucosa y otras sustancias, así como para utilizar oxígeno; pero estos sistemas metabólicos van siendo más frágiles, probablemente porque sus procesos metabólicos simplemente se desgastan. Cuando la membrana celular se ha vuelto muy frágil, se rompe al atravesar algún lugar estrecho en la circulación. Muchas de las células rojas se fragmentan en el bazo al quedar exprimidas a través de la pulpa roja. Cuando se extirpa el bazo, el número de células anormales y células viejas que circulan en la sangre aumentan considerablemente.

El hígado es el órgano principal capaz de metabolizar la bilirrubina. Cuando menos el 75% de la bilirrubina producida diariamente deriva de los eritrocitos; el resto proviene de los citocromos y otras hemes hepáticas.

La hemoglobina liberada de las células que se rompen es fagocitada y digerida casi inmediatamente por las células reticuloendoteliales liberando hierro, que va a parar nuevamente a la sangre y es transportado por la transferrina hacia la médula ósea para producir glóbulos rojos nuevos, o al hígado y otros tejidos para ser almacenado en forma de ferritina. La porción HEM de la hemoglobina se convierte en el pigmento biliar BILIRRUBINA que es eliminada.

o de hemoglobina degradado se forman aproximadamente 35 mgs de bilirrubina. El secuestro de eritrocitos, el catabolismo del heme en bilirrubina y su liberación en la circulación dura de 15 a 75 minutos.

Aunque el mecanismo exacto de la conversión de la hemoglobina no se conoce bien, sí se sabe que la fracción hem es oxigenada por la catalización de la enzima microsomal heme-oxigenasa que se encuentra en el hígado, cerebro, riñón, hazo y pulmones, abriendo el anillo para formar biliverdina. Esta última sustancia es reducida a bilirrubina por medio de la NADPH-reductasa dependiente de biliverdina.

Por cada molécula de heme degradada se forma una de bilirrubina y una de monóxido de carbono. La bilirrubina así producida, denominada INDIRECTA, es insoluble en agua a un pH menor de 7.8 por lo cual no puede excretarse por el riñón. Su transporte del sistema reticuloendotelial a la celdilla hepática lo hace por medio de su unión con la albúmina, de la cual, una molécula se combina con dos moléculas de bilirrubina. La bilirrubina indirecta o no conjugada es liposoluble y su unión con la albúmina aumenta su solubilidad en el plasma.

Varios medicamentos son capaces de desplazar a la bilirrubina de la albúmina, por ejemplo: aspirina, sulfas, etc., con lo cual el paso de la misma hacia los tejidos, principalmente el cerebro, aumenta, siendo posible que se presente kernicterus por el paso de bilirrubina indirecta al líquido cefalorraquídeo y a las neuronas de los núcleos basales, hipocampo, cerebelo y bulbo, produciéndose necrosis neuronal, probablemente al interferir en la respiración celular. Las concentraciones elevadas de bilirrubina conjugada no se han asociado con kernicterus, porque es poco soluble en lípidos.-

A nivel hepático el metabolismo de la bilirrubina ocurre en 4 pasos relacionados entre sí:

1. Transferencia de bilirrubina no conjugada desde el plasma hacia la célula hepática:

Esto ocurre por un proceso en el cual la bilirrubina es separada de la albúmina antes de la captación hepática, de una manera poco entendida aún; el recambio de bilirrubina entre el hígado y el plasma es bidireccional.

2. Transporte Intracelular:

La mayoría de la bilirrubina no conjugada dentro de la célula hepática existe en el citosol unida a dos proteínas intracelulares designadas Y (Ligandina) y Z. Una vez unida la bilirrubina a estas proteínas es transportada al retículo endoplásmico para su conjugación.

3. Conjugación:

El hígado contiene una enzima llamada Glucoroniltransferasa, que actúa como catalizador del paso del ácido glucorónico a partir del ácido glucorónico uridín difosfato a varios receptores fenólicos, carboxílicos y aminos. El producto final es la bilirrubina glucoronida, la cual posiblemente no sea un sólo pigmento, sino una colección heterógena de compuestos.

Los principales conjugados de bilirrubina en el hombre son diglucoronidos y monoglucoronidos.

4. Excreción Biliar:

Poco, si algo de bilirrubina conjugada está presente ordinariamente en la célula hepática, indicando que a la conjugación le sigue una remoción rápida del conjugado a través de la membrana canalicular dentro del conducto biliar. La bilirrubina directa se excreta a los canaliculos biliares a través de un mecanismo de transporte activo.

En el intestino, la bilirrubina directa es hidrolizada hacia la forma no conjugada por medi

de la actividad de la beta-glucoronidasa y es absorbida del intestino como tal. La conversión de bilirrubina a urobilinógeno por acción bacteriana no siempre es cuantitativamente relacionada con la excreción total de bilirrubina, de tal forma, que un valor elevado del urobilinógeno fecal excretado es indicativo de aumento de la producción de bilirrubina (v.gr. hemólisis), un valor normal no descarta la presencia de una tasa significativa de hemólisis.

Se sabe que la placenta excreta la bilirrubina fetal hacia la circulación materna, siendo esta la explicación por la cual en la eritroblastosis fetal el recién nacido no nace icterico. Como la albúmina no cruza la placenta, la bilirrubina se disocia de ésta última.

La bilirrubina se mide por medio del diazoreactivo de van den Bergh y se informa la concentración total y la fracción "directa". La concentración del componente "indirecto" se determina sustrayendo el valor "directo" del total. Los estudios han mostrado que el componente de reacción "directa" corresponde al diglucorónido de bilirrubina, soluble en agua, llamada bilirrubina conjugada, y el indirecto pertenece al pigmento insoluble (libre) que no ha llegado a las células del parénquima hepático.

Valores normales: Indirecta: 0.2 a 0.5 mgs%
Directa: 0.1 a 0.3 mgs%

El valor de un resultado anormal de bilirrubina sérica "total" estriba en su especificidad para la disfunción hepática. El aumento por encima de lo normal indica superproducción (hemólisis), algún tipo de enfermedad hepatocelular (hepatitis) o afección del tracto biliar (colitiasis). Sin embargo, la concentración total de bilirrubina no es un indicador sensible de obstrucción biliar o lesión hepatocelular,

ya que puede haber cirrosis acentuada o cálculos en el colédoco a pesar de que ésta aparece normal. La separación en componentes "indirecto" y "directo" es esencial para detectar entidades caracterizadas por elevación de una de las dos. La elevación de la bilirrubina directa indica que hay una lesión primaria de los hepatocitos, aún cuando la concentración sérica total permanezca normal.

Solamente la bilirrubina soluble en agua (conjugada) aparece en la orina, ya que la no conjugada (libre) está unida estrechamente a la albúmina y no se elimina por los riñones. Por consiguiente, la bilirrubina se encuentra con frecuencia en la orina de personas con lesiones hepatocelulares o enfermedades del tracto biliar, pero no en personas con hemólisis.

La determinación de bilirrubina en la orina es precisa (se pueden detectar 0.05 mgs%) y específica. Este exámen es importante en el diagnóstico por las siguientes razones: la ausencia del pigmento en la orina de un paciente icterico, sugiere un estado hemolítico intravascular, mientras que la bilirrubina aumentada en orina confirma la sospecha clínica de ictericia y también es un índice precoz de lesión hepatocelular o colestásis, puesto que la presencia de bilirrubina en orina puede anteceder a su aumento en el suero.

C. Ictericia. (4,7,8)

Ictericia es la coloración amarilla de la piel y conjuntivas causada por la fijación de la bilirrubina al tejido graso subcutáneo principalmente.

Suele manifestarse en la esclerótica y en la piel cuando las concentraciones en el suero p

san de 2 a 3 mgs%.

Las mucosas, cuya coloración depende de la sangre capilar, por lo general sólo se observan ictericas cuando los niveles de bilirrubina son muy elevados.

La hiperbilirrubinemia con ictericia puede depender de uno o diversos mecanismos, incluyendo producción excesiva de pigmento, disminución en la captación de bilirrubina, alteración de la conjugación en la célula hepática o disminución de la excreción del pigmento conjugado.

IV. FISILOGIA HEPATICA DURANTE EL EMBARAZO.

(9,10,11,12,13,14)

A. Cambios Anatómicos:

El embarazo provoca cambios mínimos en la estructura hepática. No se ha comprobado agrandamiento en el hígado humano. El tamaño hepático es difícil de estimar clínicamente durante el embarazo especialmente al término debido al desplazamiento provocado por el agrandamiento uterino. Un hígado agrandado y fácilmente palpable en el embarazo avanzado debe considerarse como una fuerte evidencia de enfermedad hepática.

B. Función Hepática:

1. Cambios bioquímicos:

La concentración total de proteínas séricas declina aproximadamente 20% a la mitad del embarazo, efecto que ha sido ampliamente atribuido a la declinación sustancial de la albúmina sérica. Hay un pequeño incremento en las globulinas alfa y beta con una mínima reducción de las gamma globulinas.

Una proporción de la disminución de la albúmina sérica puede ser atribuida a la simple dilución causada por el incremento en el volumen sanguíneo total, aunque un incremento en el catabolismo de la albúmina sin un incremento compensatorio en su síntesis también ha sido descrito durante el embarazo.

Hay un aumento significativo en el fibrinógeno sérico como consecuencia del aumento en la síntesis del mismo.

2. Funciones Excretoras:

Se ha reportado un incremento leve de la bilirrubina sérica en un 5% de embarazos normales siendo la fracción directa la responsable de este aumento. La elevación materna de la bil

rubina no conjugada por cualquier causa puede causar transferencia de la misma al feto.

3. Enzimas Séricas:

La fosfatasa alcalina sérica se encuentra regularmente elevada. El aumento es moderado durante la primera mitad del embarazo pero aumenta rápidamente en el último trimestre, alcanzando un pico máximo de 2 a 4 veces lo normal. Gran parte del aumento es atribuido a las isoenzimas de fosfatasa alcalina de la placenta. Existe un aumento adicional durante el trabajo de parto, especialmente durante el segundo período del parto.

La fosfatasa placentaria disminuye rápidamente después del parto, alcanzando valores normales en unos 20 días post-parto.

Un patrón de fosfatasa alcalina placentaria disminuido durante el tercer trimestre ha sido asociado con muerte fetal intraútero.

No está claro que todo el aumento se deba a la enzimas de origen placentario, puesto que las mujeres no grávidas que reciben estrógenos exhiben un aumento de la actividad de fosfatasa alcalina del suero.-

En contraste a lo anterior, la transaminasa glutámico oxalacética (SGOT) y la pirúvica (SGPT) no están alteradas en el embarazo normal. Por lo tanto, la determinación de éstas dos enzimas séricas es útil como un indicador sensitivo de daño hepático o de otros órganos durante el embarazo.

4. Lípidos séricos:

El valor normal de colesterol en el tercer trimestre es casi el doble del límite normal para mujeres no embarazadas de la misma edad.

V. ICTERICIA Y EMBARAZO.

A. ICTERICIA DEL EMBARAZO.

1. Colestásis Intrahepática del embarazo.

(9,10,11,12,15)

También ha sido llamada Ictericia del embarazo, hepatitis, colestásis recurrente del embarazo.

Ha sido descrita más frecuentemente en mujeres escandinavas y chilenas, en quienes la incidencia estimada es de 2.4% de todos los embarazos pensándose que puede haber una disposición hereditaria.

Está considerada como la segunda causa más común de ictericia en el embarazo. La etiología es desconocida. No hay secuelas asociadas pero hay una tendencia definitiva a la recurrencia en embarazos subsecuentes.

Se caracteriza por prurito e ictericia, los cuales desaparecen rápidamente después del parto. El prurito, el cual constituye el primer síntoma y el cual domina el curso clínico, usualmente comienza entre la sexta y la treinta y ocho semanas de embarazo, es generalizado y empeora de noche.

La ictericia también puede aparecer entre la 7 y la 39 semanas, generalmente es moderada y no fluctúa. Las heces usualmente son de color normal. El diagnóstico puede hacerse basado en lo anterior y corroborado por los siguientes hechos:

- a. Ausencia de otros síntomas gastrointestinales o generales.
- b. Ausencia de historia de ingestión de drogas que se sabe producen colestásis.
- c. Puede haber historia de casos similares en embarazos previos o con la ingestión de anticonceptivos orales.

d. Hígado usualmente de tamaño normal y no doloroso.

f. Hallazgos de laboratorio: Fosfatasa Alcalina aumentada hasta valores 7 a 10 veces lo normal, persistiendo en ocasiones o incluso aumentando más después del parto.

Los niveles de 5-nucleotidasa también están elevados, lo cual indica que el aumento en la fosfatasa alcalina que se vé en éste síndrome es de origen hepático aunque la fracción que se encuentra elevada es la placentaria.

La bilirrubina sérica está moderadamente elevada en la mayoría de las pacientes, con valores menores a 5-6 mgs%, virtualmente jamás se ven valores arriba de 10 mgs%. El incremento es casi enteramente a expensas de la fracción directa, observandose bilirrubinuria en la mayoría de las pacientes.

Tiempo de protrombina usualmente normal, a menos que la ictericia aparezca tempranamente en el embarazo con lo cual hay malabsorción de vitaminas liposolubles.

Ambas transaminasas séricas pueden estar moderadamente aumentadas, unas 3 a 4 veces lo normal.

La excreción de estriol está disminuída.

El mecanismo de la colestásis en este síndrome no está claro, aunque hay evidencia que sugiere que una sensibilidad aumentada en estas pacientes al aumento de hormonas estrogénicas -- durante el embarazo podría ser la causa, ya -- que la administración de contraceptivos orales a pacientes con antecedentes de éste síndrome desarrollan sintomatología similar.

Histológicamente el hígado únicamente muestra colestásis mínima, focal, principalmente alrededor de las venas centrales.

Pronóstico: Varias revisiones han reportado una incidencia aumentada de prematuridad, - muerte fetal (6 a 40%) y trabajo de parto - prematuro (33 a 87%).-

TRATAMIENTO:

-Si el tiempo de protrombina está aumentado, administrar Vit. K 25 mgs I.M.

-Colestiramina 3-4 gramos tres o cuatro veces al día, para aliviar el prurito. Esta droga interfiere la absorción de vitaminas liposolubles, por lo cual debe suprimirse su uso -- prolongado y dar suplementos vitamínicos liposolubles parenteralmente.

Debe tomarse en cuenta además que aunque con el uso de ésta medicina el prurito es aliviado rápidamente, hay una recurrencia del mismo en 1 ó 2 días si es omitida. Los efectos secundarios son mínimos pero puede haber náusea anorexia o constipación.

-Emplear técnicas de vigilancia fetal, evaluar inducción electiva cuando el feto esté maduro, evidenciado por una relación lecitina/esfingomielina igual o mayor de 2.0.

-Post-parto: Debe evitarse uso de anticonceptivos orales, además informar a la madre de la posible recurrencia de los síntomas.

2. Pruritus Gravidarum.

Parece no ser más que una forma moderada de - colestásis idiopática del embarazo. La paciente puede presentar únicamente prurito y evidencia química de colestásis pero sin ictericia. Esta entidad también responde al uso de colestiramina.

3. Eclampsia/Preeclampsia. (9,10,11,12,13,14,15)

El hígado puede estar afectado en estas entidades como parte de un desorden vascular generalizado.

Los cambios en la función hepática usualmente observados son:

Elevación de la fosfatasa alcalina y menos comúnmente un pequeño aumento en la SGOT. La extensión de estos cambios funcionales es paralela al curso clínico, y una rápida caída en sus valores es un indicador de buen pronóstico.

La elevación de los valores de bilirrubina es algo raro cuando el cuadro de presentación es moderado. Sólomente 10% de las pacientes eclámpicas presentan ictericia.

Histológicamente pueden observarse trombos de fibrina en los sinusoides con necrosis focal ocasional de las células hepáticas.

Necrosis hemorrágica puede aparecer en casos severos o fatales y probablemente predispone a hemorragia o ruptura hepática.

El tratamiento de ésta enfermedad debe estar dirigido a la resolución de la eclampsia más que a las lesiones hepáticas, las cuales son moderadas y reversibles.

4. Atrofia Amarilla Aguda Obstétrica.

(9,10,11,12,13,14,15,17)

Esta complicación del embarazo, en extremo rara, se presenta de dos maneras:

a) Atrofia amarilla aguda Verdadera: Una enfermedad observada en mujeres embarazadas y no embarazadas, caracterizada por necrosis hepatocelular aguda y la cual está demostrado con certeza que está asociada a la presencia de un

La etiología es desconocida, pero existen varias teorías que tratan de explicarla:

1. Walley reporta 5 casos que fueron tratadas por pielonefritis en el embarazo con tetraciclina. Es poco exacto considerar la acción de éste medicamento a nivel hepático como la etiología de éste problema. Se ha observado que mientras la afección gravídica respeta las células que circundan el espacio porta, las lesiones de la tetraciclina invaden ésa área. Además, la tetraciclina afecta al hígado en cualquier época del embarazo y aún fuera de él y su acción se ejerce hasta en el sexo masculino.

2. Varios autores han notado ciertas similitudes entre éste síndrome y el de Reye, el cual aparece más frecuentemente en la niñez y se cree debido a la deficiencia de ornitina-transcarbamilasa (defecto metabólico innato).

El defecto congénito completo es altamente letal para los neonatos pero existe evidencia de que ocurre después de desajustes metabólicos (una enfermedad viral por ejemplo) en individuos con una forma frustrada de la deficiencia enzimática, que ha estado clínicamente silenciosa previo al insulto metabólico.

Es fácil especular que el stress metabólico del embarazo, (o el embarazo más una enfermedad viral interrecurrente) pudiera empujar a una mujer con una deficiencia enzimática no reconocida hacia un Síndrome de Reye que se manifestara como una insuficiencia hepática aguda en el embarazo, con hígado graso. Si esto fuera real, éstas pacientes podrían responder favorablemente a la administración parenteral de una infusión de ornitina.

Cuadro clínico: La enfermedad empieza abruptamente, usualmente entre la 36 y 40 semanas o aún postparto.

La paciente inicia vómitos severos y persisten

tes, a los cuales sigue dolor abdominal y 1 a 7 días después ictericia, la cual raras veces no se presenta.

50% de las pacientes desarrollan fiebre significativa, muchas de ellas presentan hallazgos sugestivos de preeclampsia, incluso con oliguria y a veces uremia.

La paciente se vuelve letargica y progresivamente entra en coma con o sin convulsiones, a menudo en asociación con hematemesis. La muerte puede ocurrir en pocas horas o una a dos semanas después. Generalmente se inicia un trabajo de parto prematuro y nace un feto muerto. Es interesante saber que si llega a sobrevivir, la paciente puede tener niños normales en embarazos subsecuentes normales.

Laboratorios: Valores variables.

- a. La mayoría de las pacientes presentan ictericia, pero la elevación de la bilirrubina es usualmente menor de 10 mgs%. Raramente puede llegar hasta 25 mgs%.
- b. leucocitosis (20 mil a 30 mil) con predominio de polimorfonucleares.
- c. Fosfatasa alcalina aumentada.
- d. Tiempo de protrombina aumentado.
- e. SGOT elevada, pero sus niveles están debajo de 500 unidades/ml.
- f. Nitrógeno de urea entre 70 y 120 mgs% pero puede estar normal.

El diagnóstico puede hacerse solamente por -- biopsia hepática o estudio microscópico del hígado en la necropsia.

Histológicamente se observa:

1. El hígado conserva su arquitectura celular.
2. No hay necrosis celular o si la hay es escasa.
3. Las células periféricas son normales.

4. Hay infiltración grasa marcada de los hepatocitos.
5. El citoplasma de las células afectadas es distendido por numerosas vacuolas pequeñas pero los núcleos son normales en aspecto y posición.
6. Pueden encontrarse trombos de bilis en la región centrolobulillar.
7. La evidencia de inflamación es mínima o inexistente.

Pronóstico: La incidencia de mortalidad es alta, tanto para la madre como para el feto; para Sheehan es del 90% para ambos.

Tratamiento:

Ya que la sobrevivencia puede ser posible, es imperativo un tratamiento médico cuidadoso. No hay tratamiento específico y más que todo se dirige a combatir la insuficiencia hepática y remediar los daños que produce. Debe mantenerse el nivel normal de glucosa sérica ya que las necesidades están aumentadas, vigilar el balance hidroelectrolítico. Mantener vías aéreas permeables, manejar las anomalías de coagulación y tratar la hemorragia gastrointestinal. La cuestión de si debe o no terminarse el embarazo permanece indecisa, aunque se considera en general que el mismo debe resolverse. No hay datos que apoyen la realización de operación Cesárea por este motivo. La condición de las madres no mejora al vaciar el útero y debido a que éstas pacientes toleran mal la cirugía será preferible realizar una inducción si no se inicia trabajo de parto.

na. (9,10,11,21)

Este síndrome tiene un cuadro clínico e histológico similar al producido por la atrofia amarilla obstétrica; presentándose con insuficiencia hepática, azotemia y pancreatitis; también se observa necrosis del túbulo renal proximal, insuficiencia renal y muerte.

Es usual encontrar que estas pacientes han sido tratadas con dosis altas de tetraciclina mediante administración intravenosa (2.4 a 4 gramos por día, según Burrow y Ferris).

El exámen histológico del hígado muestra una generación grasa aguda que se inicia en las áreas centroacinares y se extiende hacia la periferia hasta que todo el lóbulo hepático ha sido involucrado. Hay además ausencia de necrosis exudado inflamatorio.

El proceso total puede representar una situación en la cual el embarazo aumenta la inhibición de la síntesis protéica hepática provocada por tetraciclina.

Este síndrome ha sido observado en pacientes embarazadas en las cuales se emplearon dosis entre 1 y 3 gramos de tetraciclina intravenosa.

Ya que los síntomas, cambios de laboratorio, así como el curso de la enfermedad son idénticos a los de la Atrofia Amarilla Obstétrica, la terapéutica recomendada es la misma.

Actualmente, por ésta razón y por otros efectos colaterales provocados por la tetraciclina durante el embarazo, tales como la coloración púrpura o parda de los dientes fetales hasta hipoplasia de los mismos, no se recomienda el uso de éste medicamento durante el embarazo.

La mortalidad materna y fetal es muy elevada, presentándose entre cinco y trece días después de iniciado el cuadro, con shock y coma irreversible como evento terminal.

B. ICTERICIA EN EL EMBARAZO.

1. Hepatitis Viral. (9,10,11,12,13,14,15,16 17,18,19,20)

La hepatitis viral aguda es una infección general que afecta principalmente al hígado. Se han comprobado como agentes etiológicos dos tipos de virus, designados A y B, así como uno o más virus adicionales, que se han llamado agentes no A y no B ó virus C.

La hepatitis viral es la causa más frecuente de ictericia en el embarazo. Haemmerli reporta que 41.5 % de todos los casos de ictericia en el embarazo son atribuidos a ésta entidad.

Estudios con microscopio electrónico han demostrado en el suero el aspecto morfológico de tres partículas semejantes a virus relacionadas con hepatitis B. Las formas 22 nm esférica y 200 nm tubular guardan relación con la superficie o túnica del virus de la hepatitis B. También es posible ver esferas grandes de 42 nm, llamadas Partículas de Dane, que se cree representen al virus mismo de la hepatitis B.

Las partículas tubulares largas y esféricas pequeñas (22 nm) tienen un antígeno (HBsAg) que también se presenta en la superficie de la Partícula de Dane. El anticuerpo correspondiente se llama anticuerpo de superficie de hepatitis B (anti-HBs).

La partícula de Dane puede desorganizarse por detergentes suaves y se aísla la partícula central de 27 nm; el centro posee el antígeno central B (HBcAg). El anticuerpo específico (anti-HBc) no reacciona con el antígeno de superficie.

El virus de hepatitis B se clasifica como virus DNA.

El virus de la hepatitis A es un virus RNA sin cubierta, de 27 nm, resistente al

lor, a los ácidos y al éter. Técnicas serológicas han comprobado la aparición de un anticuerpo IgM contra dicho virus (denomado también HAV) durante la enfermedad clínica aguda.

Se ha demostrado la importancia de anti-HAV por investigaciones epidemiológicas que indican lo siguiente:

1. Anti-HAV sigue siendo demostrable indefinidamente.
2. Los individuos con anti-HAV son inmunes a reinfección.
3. La frecuencia de anti-HAV aumenta según la edad y el estado socioeconómico bajo.
4. Menos de 5% de los individuos con anti-HAV recuerdan haber tenido hepatitis clínica (gr. la mayor parte de los casos son anictéricos y benignos).
5. En individuos mayores de 50 años de edad, la frecuencia de exposición a HAV se acerca al 80%.

Estos estudios sugieren que la infección por HAV es muy frecuente y por lo regular cesa espontáneamente.

La hepatitis C es problema particular en las unidades de diálisis y trasplante renal; es transmisible y el período de incubación es semejante al de la hepatitis B, habiendo una frecuencia elevada (10-30%) de hepatitis crónica después de infección por este agente.

En general, la hepatitis A tiene un apareamiento repentino y agudo, con fiebre, náusea, fatiga, dolor en el cuadrante superior derecho. Hay coluria, se observa esclerótica icterica y luego ictericia generalizada.

El primer test hepático que se torna anormal es la SGOT, la cual aumenta en la fase preictérica y junto con la SGPT puede constituir la única evidencia de infección en casos anictéricos.

Los valores de bilirrubina empiezan a aumentar varios días después del apareamiento de los síntomas prodromicos, frecuentemente al inicio

bilirrubina usualmente aumentan durante 10 a 14 días antes de iniciar un prolongado retorno a lo normal. Característicamente, los valores de SGOT declinan antes del pico máximo de la elevación de la bilirrubina.

La fosfatasa alcalina está elevada, aunque esto puede ser difícil de comprobar sobre todo en el último trimestre del embarazo cuando los niveles de la misma están normalmente elevados. La fase de recuperación de la hepatitis A requiere dos a tres semanas durante las cuales los síntomas desaparecen y la función hepática retorna a lo normal; la recuperación completa ocurre en la mayoría de los casos.-

La hepatitis B puede tener un aparecimiento más insidioso, con mialgias, linfadenopatía, artralgia o incluso artritis, fatiga a través de varios días o semanas. La historia natural de las anomalías bioquímicas mencionadas para la hepatitis viral de tipo A se aplican también a la hepatitis B, pero hay una tendencia a un curso más prolongado así como una recuperación más lenta.

Las estimaciones seriadas de HBsAg han demostrado que en el curso de la hepatitis B, la aparición de este antígeno precede al aumento de SGOT y al aparecimiento de los síntomas clínicos. A menudo se observan títulos decrecientes durante la fase icterica. Sin embargo, HBsAg, por lo regular, sigue siendo demostrable durante la fase clínica y bioquímica de hepatitis B aguda; siendo no demostrable por estimaciones serológicas cuatro a cinco semanas después del comienzo de la ictericia en la mayoría de las pacientes.

El título de HBsAg guarda poca relación con la gravedad de la enfermedad clínica.

Existe otra familia de antígenos que se llaman Sistema "e", el cual se ha comprobado que es diferente a los demás antígenos mencionados, parece guardar relación con el virus intacto,

activas para HBsAg. Este antígeno aparece en etapa temprana en casi todos los pacientes en el período agudo de la infección por virus de hepatitis B y persiste en algunos en quienes la infección progresa a hepatitis crónica activa. Las madres con sangre positiva para antígeno "e" transmiten HBsAg a los hijos; en cambio, las mujeres con sangre HBsAg positiva pero negativa para antígeno "e" no transmitieron HBsAg a la descendencia.-

La incidencia de la hepatitis viral es casi la misma durante el embarazo que la que se presenta en la población general; así mismo, no hay una susceptibilidad aumentada durante la gestación ni el riesgo es mayor de acuerdo a la presencia o a la edad del embarazo. El curso clínico de la hepatitis viral en la mujer embarazada no difiere significativamente del observado en la mujer no embarazada de la misma edad. La enfermedad no constituye indicación para finalizar el embarazo y la tasa de mortalidad es la misma que la de población no embarazada. Durante el primer trimestre hay un pequeño incremento en la tasa de abortos pero poco o ninguno en la de anomalías congénitas. En el segundo trimestre hay un aumento en la incidencia de prematuridad (20% en una serie). El feto puede adquirir la infección por varios modos de transmisión: Transplacentaria (poco común), o más frecuentemente al tiempo del nacimiento o en el período neonatal. Aún hay controversia con respecto a si el virus es transmitido a través del calostro o la leche. La hepatitis B puede ser causa de enfermedad crónica en el neonato. La complicación más grave es la hepatitis fulminante.

Tratamiento:

1. Medidas adecuadas de cuidado, reposo, nutrición adecuada, vigilancia estrecha para tratar rápidamente las complicaciones sobre todo la hepatitis fulminante ya que en este caso la mortalidad llega hasta un 80%.
 2. Obtener HBsAg sérico.
 3. Exámenes seriados de bilirrubinas, SGOT, SGPT TPT y TP.
 4. Evitar drogas hepatotóxicas o reducir las dosis si su uso es necesario.
 5. Omitir la lactancia (aún controversial).
 6. Si la madre tiene HBsAg positivo, buscarlo en el neonato (no tomarlo del cordón ya que la sangre extraída del mismo está contaminada con la materna)
 7. La cirugía (por ejemplo cesárea) en pacientes infectadas puede ser peligrosa para los operadores ya que menos de 0.0001 ml. de sangre infectada o cualquier secreción mucosa puede transmitir la hepatitis. Por lo tanto aumentar las medidas de protección para los cirujanos.
 8. Globulina sérica inmune (ISG) se recomienda para los contactos de pacientes con hepatitis A, administrando 0.01 ml/kg de peso I.M.
- La globulina inmunitaria para hepatitis B (GIHB) se recomienda para individuos que han tenido exposición de alto riesgo, de la índole de contacto accidental bucal, percutáneo (con una aguja) o con sangre o líquidos corporales infectados; se aconsejan dos dosis de 0.04 ml/kg de peso con intervalo de un mes, lo antes posible después de la exposición. Debe advertirse que las personas anti-HBs positivas no necesitan inmunoprofilaxia
- Ambos esquemas se han recomendado para los neonatos nacidos de madres infectadas.

2. Hepatitis por drogas. (9,10,21,22)

Ya hemos mencionado los efectos de la tetraciclina. Para intereses obstétricos mencionaremos en este inciso al Halotane:

La incidencia de hepatotoxicidad se estima que sea de 1 en 2500 pacientes expuestos. Así mismo la incidencia de ictericia por éste medicamento es mayor (dos tercios de los casos reportados) en pacientes con múltiples exposiciones al anestésico.

El aparecimiento del síndrome provocado por el halotane es abrupto, usualmente con fiebre y ocasionalmente acompañado de rash. Las pacientes expuestas a la droga por vez primera desarrollan fiebre entre 8 a 14 días seguido de náuseas, vómitos e ictericia tres o cuatro días más tarde. Aquellas con exposiciones repetidas desarrollan la sintomatología antes.

Los casos fatales se caracterizan por una ictericia profunda, progresiva, fenómenos hemorrágicos, ascitis y coma.

La biopsia hepática revela cambios que recuerdan a los de hepatitis viral.

SGOT y SGPT se encuentran muy elevadas (500- -5000 K.U.); la fosfatasa alcalina usualmente se eleva menos de tres veces su valor normal.

Los valores de bilirrubina alcanzan cifras muy altas (más de 25 mgs%) especialmente los casos fatales.

Hay leucocitosis con neutrofilia en el 40% de los casos, así como hipoprotrombinemia. La mortalidad alcanza el 20 al 40%.

El mecanismo aparenta ser una hipersensibilidad al halotane o a un metabolito del mismo. La necrosis focal observada en muchos casos es una forma de daño que no es usual en otras lesiones hepáticas dependientes de hipersensibilidad por lo cual se cree que sea un metabolito el que provoque el daño.

El tratamiento es el mismo que se recomienda para otras hepatopatías, desde cuidados generales hasta tratamiento del coma.

Se recomienda que éste anestésico no sea usado más de una vez en un período de seis meses lo cual se aplica también en Obstetricia.

3. Colelitiasis. (9,12,23)

Se presenta aproximadamente en 10% de los adultos blancos, es menos frecuente en personas negras y asiáticas.

Nilsson encontró que la incidencia de enfermedad calculosa de la vesícula en hombres y mujeres era igual antes de la pubertad y después de la menopausia. Durante los años menstruales hay una mayor incidencia en pacientes de sexo femenino; a pesar de esto, se ha demostrado que la colelitiasis no es un factor de mucha relevancia en el diagnóstico diferencial de ictericia en el embarazo.

La patogénesis de la colelitiasis se cree que está relacionada con la relación entre la concentración de ácidos biliares/colesterol. Si hay una disminución en los primeros o un aumento en el segundo, se pierde la solubilidad del colesterol con el resultado final de formación de cálculos.

Aunque no está comprobado, se ha observado que puede existir un aumento del contenido de colesterol en la vesícula biliar de la embarazada con disminución del contenido de sales biliares; así mismo, ocurre atonía de la vesícula y éstasis biliar.

Los síntomas son los mismos de la paciente no embarazada: dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, náusea, vómitos y ocasionalmente intolerancia a comidas grasas. Estas pacientes en contraste con las de mediana edad no tienen sobrepeso. El signo más común al -

examen físico es sensibilidad en el cuadrante superior derecho.

Manejo: Hill recomienda en el primer trimestre dar principalmente tratamiento médico (fluido I.V., antibióticos y analgésicos) ya que el riesgo de aborto espontáneo después de laparotomía es mayor. Dice además que la colecistectomía es mejor llevarla a cabo durante el segundo trimestre cuando el útero no ha crecido lo suficiente para interferir con el campo operatorio.

El tratamiento sin embargo debe ser individualizado.

El pronóstico fetal es bueno al realizar laparotomía; sin embargo, hipoxia transoperatoria e hipotensión son mal toleradas por el feto y deben ser evitadas.

VI. CONCLUSIONES.

1. La transaminasa glutámico oxalacética y la pirúvica son indicadores precisos de daño hepático durante el embarazo.
2. La causa más común de ictericia en el embarazo es la hepatitis infecciosa.
3. La tetraciclina no debe ser administrada durante el embarazo.
4. La colecistectomía por colelitiasis es mejor realizarla en el segundo trimestre de embarazo cuando el útero no ha crecido lo suficiente para interferir con el campo operatorio y el feto corre menos peligro que en primero, en el cual la posibilidad de aborto espontáneo después de laparotomía es mayor.
5. Los medios diagnósticos y terapéuticos propuestos por la bibliografía consultada, en su mayoría son aplicables al medio hospitalario guatemalteco.
6. Un hígado agrandado y fácilmente palpable en el embarazo avanzado debe considerarse como una fuerte evidencia de enfermedad hepática.
7. En el 5% de los embarazos normales puede contrarse un incremento de la bilirrubina sérica a expensas de la fracción directa. Este aumento es leve. La elevación materna de la bilirrubina no conjugada por cualquier causa puede provocar transferencia de la misma al feto, aunque no se presenta ictericia en éste último ya que es metabolizada por la madre.
8. La fosfatasa alcalina sérica se encuentra regularmente elevada durante el embarazo, siendo más manifiesto dicho aumento en el último trimestre, alcanzando valores dos a cuatro veces lo normal para pacientes no

barazadas, a expensas de las isoenzimas de origen placentario.

9. La colestásis intrahepática del embarazo tiene una tendencia definitiva a la recurrencia en embarazos subsecuentes.

10. La incidencia de mortalidad en la Atrofia Amarilla Aguda Obstétrica es del 90% tanto para la madre como para el feto, siendo la mayor de todas las enfermedades consideradas como causa de ictericia del embarazo.

VII. RECOMENDACIONES.

1. Fomentar en el medio guatemalteco el estudio y la investigación sobre el tema Ictericia y Embarazo en todos sus aspectos, para mejorar la calidad de atención médica preventiva y curativa.
2. Que toda paciente que como complicación de embarazo presente hepatomegalia sea estudiada desde el punto de vista del tema aquí revisado con el objeto de realizar un diagnóstico rápido y así instaurar un tratamiento más efectivo y mejorar el pronóstico materno y fetal.
3. Que todo médico que trate a una paciente embarazada con ictericia lo reporte a la comunidad médica con sus hallazgos y características para obtener un conocimiento más amplio de su frecuencia y de los métodos terapéuticos más adecuados.
4. Que se tomen en cuenta las conclusiones de presente estudio para tener una imagen más adecuada de los procesos que cursando con ictericia complican el embarazo.
5. Que las pacientes embarazadas con ictericia sean consideradas de Alto Riesgo Obstétrico y como tales sean estudiadas y tratadas.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Ham, Arthur. TRATADO DE HISTOLOGIA, 7a e edit. Interamericana, 1975.
2. Guyton, Arthur. FISIOLOGIA MEDICA. Edit. Interamericana, 5a. edición, 1977.
3. Adams, D.O. "The structure of mononuclea phagocytes differentiation in vivo: The effect of Micobacterium Tuberculosis". Am. Journal Of Pathology. 80(1) 1975.
4. Salas, Max y col. SINDROMES PEDIATRICOS Edit. La Prensa Médica Mexicana. 1978,
5. Berk, Paul and Col. "Inborn errors of bilirubin Metabolism". Medical Clinics of North America. Vol 59, No,4 July 1975.
6. Curtis, Stephen. "Pruebas de Función Hepática". Documento.
7. Burke. "Hepatic Function Testing". Post Graduated medicine. Vol 64-3 p 177 1978
8. Cecil & Loeb. TRATADO DE MEDICINA INTERNA Edit. Interamericana. 14 edic. 1978.
9. Burrow and Ferris. MEDICAL COMPLICATIONS DURING PREGNANCY. W.B. Saunders Company. 1975.
10. Geall, Michael, et al. "Liver disease in Pregnancy". Med. Clinics of North Ame. Vol 58 No.4 July 1974.

11. Niswander, Kenneth. OBSTETRICS: ESSENTIALS OF CLINICAL PRACTICE. 1st. edition. Little, Brown and Company. Boston 1976.
12. MANUAL OF OBSTETRICS. Edited by Kenneth Niswander, M.D. Little, Brown and Company Boston 1980.
13. Benson, Ralph C. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO GINECOOSTETRICOS. Edit. El Manual Moderno, S.A. Mexico 1979.
14. Williams. OBSTETRICIA. Salvat Edit. S.a. 6a. reimpresión, Mexico 1978.
15. Bymun, Turner. M.D. "Hepatic and Gastrointestinal disorders in Pregnancy". Med. Clin. of North America. Vol 61 #1 1977.
16. Quilligan, Edward J. CURRENT THERAPY IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. Edit. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1980.
17. "Hígado Graso del Embarazo"
Reporte de un caso en el Depto. de Ginecología y Obstetricia del Hosp. Gral. San Juan de Dios, 1980 Dr. César Reyes y Raúl Najarro.
18. Sever, John L. INFECCIONES VIRALES EN OBSTETRICIA. Clin. Obs. y Gin. de Norteamérica. Vol 2 1979.
19. Wands, Jack R. "Hepatitis por virus y su efecto sobre el embarazo". Clin. Obst. y Ginec. de Norteamérica. Vol 2 1979.

20. Kienan, Thomas W. "Viral Hepatitis: Progress and Problems". The Med. Clin. North Am. Vol # 63 No.3 May 1979.
21. Zimmerman, Hyman. "Liver Disease caused by Medical Agents". Med. Clin. of N. Am. Vol 59 No. 4 July 1975.
22. Zimmerman, Hyman. "Intrahepatic Cholestasis". Arch. of Internal Med. Vol Sept. 1979.
23. Hill, Lyndon M. et al. "Cholecystec in Pregnancy" Obstetrics and Gyn. Vol 46, No.3 Sep

Br.

Erwin Rodolfo Andriano Alvarez

Erwin Rodolfo Andriano Alvarez

Rolando Figueroa
Aseor

r. Rolando Figueroa

Dr.

[Signature]
~~Revisor.~~

Dr. Victor Hugo G

Carlos Waldheim C.

Director de Fase III

Carlos Waldheim C.

Dr.

Jaime Gómez O.
Secretario

Dr. Jaime Gómez O.

Dr.

[Signature]