

Hepatopatías del Embarazo

Gustavo A. Zúniga A.*

RESUMEN. Se efectúa una revisión práctica y actualizada de las cuatro enfermedades más comunes asociadas al embarazo. Durante el embarazo suceden una serie de cambios adaptativos menores en el hígado los cuales carecen de interés clínico, pero asimismo pueden aflorar hepatopatías agudas o crónicas, que no serán consideradas en el presente artículo. Se consideran las cuatro enfermedades más frecuentes y propias de la embarazada tales son: la Hiperemesis gravídica, la Colestasis intrahepática de la embarazada, el Hígado graso y el Síndrome de HELLP. No se pretende en forma alguna hacer una revisión exhaustiva del tema, antes bien ofrecer al médico general y especialista un panorama general, actualizado de las hepatopatías propias de la paciente grávida.

Palabras clave. *Complicaciones del embarazo. Hepatopatías. Hiperemesis gravídica.*

ABSTRACT. A practical and up to date review of the four most common disease and pregnancy. During pregnancy there are several minor adaptative changes in the liver, which do not have clinical importance. However, there could be acute or chronic pathologies, which are not considered here. We consider the four most frequent in this review: hyperemesis gravidarum, intrahepatic cholestasis, fatty liver and Hell Syndrome.

Keywords. *Liver diseases. Pregnancy complications.*

GENERALIDADES

El hígado no aumenta de tamaño durante el embarazo pero es desplazado hacia arriba y atrás por el útero como lo haría cualquier tumor grande del abdomen. Las biopsias llevadas a cabo en etapas avanzadas de embarazo han descrito una marcada variabilidad en los hepatocitos, granularidad citoplasmática, vacuolas centrolobulillares y un aumento discreto de las células de Kuffer. Sin embargo a pesar del aumento del volumen sanguíneo materno y del gasto cardiaco, el flujo hepático propiamente dicho se mantiene sin alteración.¹

Es posible encontrar ciertos cambios mínimos en el perfil hepático² de los cuales el más llamativo es el aumento de la fosfatasa alcalina en el último trimestre (1.5 a 4 veces lo normal) y que representa un influjo de las isoenzimas placentarias, existiendo frecuentemente hipoalbuminemia por hemodilución materna y disminución de su síntesis, esto es especialmente notorio en nuestro medio donde puede existir cierto grado de desnutrición subclínica; las aminotransferasas ALT y AST permanecen normales pero se puede encontrar cierta disminución de la GGT debido a liberación retardada. La presencia de bilirrubinas mayores de 2 mg deben ser investigadas, lo mismo que prolongaciones en el TPT.

1. HIPEREMESIS GRAVIDICA (*Hiperemesis gravidarum*).

La náusea matutina fue incluso considerada en los aforismos hipocráticos, es tan frecuente y popular que algunos la consideran como parte del embarazo normal en las primeras semanas, pero en su manifestación extrema se ve

* Gastroenterólogo internista. Hospital y Clínicas Viera.
Dirigir correspondencia a: famzuniga@sigmanet.hn

con una prevalencia que varía de 0.35 a 0.8%. Clásicamente se dice que desaparece después de las 20 semanas³ y puede ser acompañada de disfunción tiroidea y trastornos psiquiátricos⁴ que aunados al deterioro de la paciente y en ocasiones del cónyuge ameritan hospitalización, siendo su manejo a base de antieméticos como la prometazina, metoclopramida y más recientemente el ondasetron⁵ y droperidol.⁶ Se debe llevar a cabo una hidratación y compensación electrolítica adecuada con especial atención a las pacientes con hipocloremia, hipokalemia y alcalosis metabólica y en casos extremos se ha de llegar a la alimentación parenteral o enteral.⁷⁻⁸ La causa de ésta entidad es aún desconocida, se ha sugerido desbalance hormonal y causas psiquiátricas, pero con un diagnóstico precoz y manejo adecuado, la mortalidad fetal y materna son nulas.

2. COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO.

Su prevalencia varía ampliamente desde 0.7 en los Estados Unidos¹ hasta 6.5% en Chile,⁹ con una prevalencia hasta del 24% en los indios araucanos de este país.¹⁰

En la etiología existen factores genéticos y hormonales existiendo definitivamente, un metabolismo anómalo en el manejo de la progesterona y estrógenos. La mitad de las pacientes desarrollarán colestasis con el uso de contraceptivos y existe más de un 60% de riesgo a desarrollar este síndrome en embarazos ulteriores.

Se han descrito mutaciones en el gen MDR3 que codifica transporte de fosfolípidos a nivel canalicular lo que también es responsable de la capacidad de transporte de los ácidos biliares.¹¹ El cuadro clínico se inicia generalmente con prurito de intensidad variable que se inicia en el segundo trimestre y desaparece a los pocos días del parto. Las pruebas hepáticas pueden sugerir hepatitis por el aumento de las enzimas especialmente la GGT que puede llegar al rango de 1000 unidades. Sin embargo, la medición de los niveles de los ácidos biliares séricos resuelven fácilmente el dilema diagnóstico sin llegar a la biopsia y otros estudios de imágenes.³

El tratamiento efectivo es limitado y varía desde las medidas iniciales tópicas para el prurito hasta el uso de ácido

ursodeoxicólico, que ha demostrado no ser teratogénico;¹² se han usado esteroides tanto tópicos como sistémico con cierta mejoría, lo mismo que agentes quelantes como la colestiramina, en dosis de 8 a 16 gm diarios pero con cautela pues malabsorbe la vitamina K. Existen estudios en progreso acerca del uso de la S-adenilmetionina pero hasta ahora los resultados son inciertos¹³ y la terapia más efectiva es el parto, el cual debe ser anticipado en aquellos casos severos.

El pronóstico materno es excelente pero se ha descrito prematuridad, lo mismo que muerte intrauterina, asimismo existe un aumento materno de la litiasis vesicular, más de lo esperado después de un embarazo normal.⁷

3. ESTEATOSIS AGUDA DEL EMBARAZO (HIGADO GRASO AGUDO)

La incidencia es de 1 en cada 13000 partos sin predilección étnica,¹⁻⁶ con un inicio en la 35-36 semanas, generalmente en embarazadas jóvenes en una edad promedio de 27 años y en primigrávidas la mayoría de las veces; clásicamente se ha descrito un producto masculino y hasta 13% en embarazos gemelares. La etiología permanece poco clara aunque se ha asociado a la oxidación mitocondrial de los triglicéridos, deficiencia de la deshidrogenasa 3 hidroxiacetil-CoA de cadena larga demostrable también en el feto.¹⁴

El cuadro clínico en etapas iniciales puede pasar desapercibido o confundirse con un proceso viral, pues la paciente se queja inicialmente de cefalea, decaimiento general, náusea y vómito. Esto último obliga a efectuar estudios donde se detectan en forma temprana anomalías en las pruebas hepáticas. Puede existir epigastralgia y prurito pero la presencia de ictericia se vuelve ominosa y obliga a hospitalizar a la paciente, que puede progresar a encefalopatía, insuficiencia renal y un cuadro preecláptico en más de la mitad de los casos. La elevación de las enzimas hepáticas no correlacionan con el grado de severidad de la enfermedad y rara vez sobrepasan las 1000 unidades, con bilirrubinas en el rango de 15 mg/dl a expensas de la fracción conjugada, la fosfatasa alcalina siempre está elevada pero es equívoca pues se eleva normalmente en las últimas semanas del embarazo.

Puede existir cierto grado de trombocitopenia con prolongación progresiva del TPT en los casos fatales, siendo el cuadro final el de una falla multisistémica.¹⁵

El manejo es en Cuidados Intensivos y el parto vía cesárea es la regla, pero aún así la mortalidad materna es de 22 a 50%, con una muerte fetal que varía de 36 a 50% siendo mejor en el parto temprano, por lo que debe existir un manejo integral con el intensivista, ginecobstetra y perinatólogo. El trasplante hepático se ha intentado con cierto éxito en los lugares donde está disponible.¹⁶ La recuperación materna se presenta en forma lenta pero no deja secuelas hepáticas a largo plazo.¹ Biopsias aspirativas de hígado demuestran un grado variable de esteatosis microvesicular, con compresión sinusoidal y un grado variable de necrosis según la gravedad del caso.

4. SÍNDROME DE HELLP

Descrito desde 1954 por Pritchard y colaboradores¹⁷ quienes asociaron a la toxemia severa las anormalidades hematológicas que lo caracterizan. Se ha convertido con el pasar de los años en un sinónimo de alta mortalidad materno fetal, asociándose en más del 80% de los casos con pre-eclampsia. El nombre del síndrome no es más que el acrónimo¹⁸ que describe la hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas, aunque otras deficiencias en la coagulación compatibles con un síndrome de coagulación intravascular diseminada son la regla en los casos graves. (Cuadro No. 1)

Su frecuencia es de 1 en 300 nacimientos estimado en centros con asistencia perinatólogica, aunque cierta variación étnica se ha descrito en las embarazadas de raza negra y se observa más frecuentemente en las primigrávidas con una edad promedio de 25 años.¹⁻⁶ Los síntomas se inician en el último trimestre, aunque hasta se ha descrito su presentación post-partum en una quinta parte de los casos¹⁹ y debe sospecharse en toda paciente pre-ecláptica que se queja de dolor abdominal, confirmándose si existen los hallazgos laboratoriales descritos. La elevación enzimática es modesta pero la trombocitopenia es siempre importante y se considera un indicador pronóstico de uso práctico de la severidad del caso. La hemólisis no es fácil de documentar ya que la anemia hemolítica microangiopática es de corta duración y se confunde con facilidad si la paciente es transfundida en forma temprana

Cuadro No. 1. Síndrome de Hellp

Características Epidemiológicas y Clínicas

Edad materna	25 años (15-40)
Edad gestacional	32-34 Semanas
Incidencia	0.17-0.85%
Recurrencia	rara
Paridad	80% primípara
Clínica	
Náusea/vómito	90%
Prurito	raro
Dolor abdominal	80%
Ictericia	50-62%
ALT-AST elevadas	95%
Hipertensión	90%
Pre-eclampsia	80%
Mortalidad fetal	39%
Mortalidad materna	8%

pero su marcador más sensible es el nivel bajo de haptoglobinas que se presenta aún antes de la caída de las plaquetas circulantes y antes de que sea obvia la ictericia o la anemia. El curso clínico es impredecible y la complicación más frecuente es la CID (hasta 38%) el desprendimiento placentario de 10 a 16%, la falla multisistémica es la regla en las pacientes no recuperables. El infarto y rotura hepática con hemorragia subcapsular no parece ser tan frecuente como se describió en los primeros casos, pero si se presenta se impone el manejo quirúrgico especializado.²⁰

La etiopatogenia es compartida con la toxemia y parece deberse a un desequilibrio entre sustancias endoteliales vasodilatadoras y antiagregantes, siendo la más individualizada el óxido nítrico y por otra parte, sustancias vasoconstrictivas como la endotelina, que producen una disfunción endotelial final que provoca adhesión y agregación plaquetaria, activándose también la trombina y subsecuentemente una coagulopatía de consumo.²¹

El tratamiento es de nuevo multidisciplinario y en una Unidad de Cuidados Intensivos, con monitoreo fetal estricto, pero básicamente debe alcanzarse una estabilización temprana con transfusiones plaquetarias o de plasma fresco y una interrupción pronta del embarazo.²² El uso de corticosteroides es recomendado por muchos autores,²³ sin embargo, su uso sigue siendo controversial.

En centros especializados la mortalidad materna es de 8% y la fetal puede llegar hasta 37%, por insuficiencia plaquetaria, hipoxia fetal y restricción del crecimiento intrauterino sumado al riesgo de prematuridad, pero si el producto sobrevive no presenta alteraciones hematológicas importantes, asimismo la recuperación completa de la madre es la regla, obteniéndose cifras normales de plaquetas en los siguientes 6 días después del parto. Si no hubiera mejoría de la cuenta plaquetaria después de 96 horas se ha sugerido el uso de plasmaféresis temprana, en los lugares donde esta disponible.²⁴

REFERENCIAS

1. Larson AM. Liver disease in pregnancy. Clin Perspect in Gastroent. 2001;351-357.
2. Bacq Y, Zarka O, BrechotJ, *et al.* Liver function test in normal pregnancy: A prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. Hepatology 1996;23: 1030-1034.
3. Abell T, Reily C. Hyperemesis gravidarum. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21 :835-49.
4. GoodwinT, Moniolo M, Mestman J. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: Clinical aspects. Am J Obstet Gynecol 1992;167:648-652.
5. Sullivan CA, Johnson CA, *et al.* A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:1565-1568.
6. Nageotte M, Briggs G, Towers C, *et al.* Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1801-5.
7. Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. Am J Gastroent 1999;94: 1728-32.
8. Hsu J, Clark-Gena R, Nelson D, *et al.* Nasogastric enteral feeding management of hyperemesis gravidarum. Am J Obstet Gynecol 1996; 88:343-6.
9. Reyes H, Simon F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Sem Liver Dis 1993; 13:289-301.
10. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lessons from Chile Hepatology 1982;2:87-96.
11. Hirvioja M, Kivinen S. Inheritance of Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Gen 1993;43:315-17.
12. Palma J, Reyes H, Ribalta J. Effects of ursodoxicholic acid in intrahepática cholestasis of pregnancy. Hepatology 1992;15:1043-7.
13. Frezza M, Possato G, Chiesa L, *et al.* Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high doses of Sadenosyl-L-methionine administration. Hepatology 1984; 4:274-8.
14. Ibdah JA, *et al.* A fetal fatty acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999;340: 1723 -31.
15. Mc Donald JA. Cholestasis of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:515-18.
16. Radomski J, Moritz M, Muñoz S *et al.* National Transplantation Pregnancy Registry. Liver Transplant Surg 1995.
17. Pritchard JA, Weisman R, *et al.* Intravascular hemolysis, thrombocytopenia and another hematologic abnormalities associated with severe toxemia of pregnancy. New Engl J Med 1954; 250:89-98.
18. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1982; 142: 159-67.
19. Sibai B, Ramadan M, Usta I, *et al.* Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1993;169: 1000-6.
20. Sheikh R, Yasmeen S, Pauly M *et al.* Spontaneous intrahepatic hemorrhage and hepatic rupture in HELLP syndrome. J Clin Gastroenterol 1999;28:323-8.
21. Haddad B, Barton JR, Livingstone JC, Chahine R, Sibai BM. Risks factors for adverse maternal outcome among women with HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000;183:444-8.
22. Magann EF, Martin JN. Doce pasos para la atención óptima del síndrome de HELLP. Clin Obstet Ginecol. 1999; 3:481 - 96.
23. Magann EF, Perry KG, Meydrech EE, *et al.* Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1994;171: 1154-8.
24. Martin JN, Files JC, Blake PG, *et al.* Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 1107-27.