

Hepatopatía y embarazo

No se conoce con exactitud la frecuencia de la enfermedad hepática durante la gestación. Se estima una incidencia aproximada de 1 hepatopatía por cada 500-5.000 embarazos. En el 75% de los casos son hepatitis virales o colestasis intrahepáticas gestacionales.

EFFECTOS DEL EMBARAZO EN EL HÍGADO¹

La repercusión que el embarazo normal tiene sobre la función hepática se puede reflejar en los siguientes aspectos:

- Cambios anatómicos: no se han demostrado cambios anatómicos específicos del hígado durante el embarazo.

- Fisiología: en la gestación hay un aumento del volumen plasmático de $\geq 50\%$ y un incremento del volumen/min cardíaco de hasta un 50%. Estos cambios son máximos al inicio del tercer trimestre. El

flujo sanguíneo hepático no se modifica en el embarazo, lo que determina un descenso relativo del volumen/min cardíaco destinado al hígado de alrededor del 35%. Esta es la razón por la que en la última mitad del embarazo se produce una reducción en el aclaramiento de diversos compuestos sanguíneos.

- Las proteínas séricas que se sintetizan en el hígado experimentan ligeras variaciones durante el embarazo, al igual que tras la administración de estrógenos a mujeres no embarazadas.

- No hay variación de la bilirrubina sérica en la gestación. Un aumento de ésta sugeriría enfermedad hepática o hematológica.

- Las enzimas séricas varían, salvo las transaminasas, que permanecen sin cambios. Su elevación indicará lesión hepática.

- Los lípidos séricos aumentan durante el embarazo. Por ello, un aumento del colesterol sérico no tiene ningún valor diagnóstico.

- El metabolismo de las porfirinas experimenta cambios menores.

ENFERMEDADES HEPÁTICAS RELACIONADAS ESPECÍFICAMENTE CON EL EMBARAZO

Colestasis intrahepática del embarazo

La incidencia es de 10-100 casos/10.000 embarazos (4% en Chile, 1% en los países escandinavos y 0,7% en zonas multiétnicas).

Durante el embarazo hay una reducción de la síntesis biliar que, si se combina con un defecto subclínico preexistente en el sistema de transporte activo biliar a través de los conductos epiteliales del hepatocito, dará lugar a una forma reversible, no obstructiva, de colestasis intrahepática².

Se desconoce la causa de la reducción biliar durante el embarazo, pero se cree que se debe a las altas concentraciones de hormonas circulantes (estrógenos y progesterona) en el último trimestre del embarazo. El defecto subclínico preexistente en el sistema de transporte biliar aparece en mutaciones heterocigotas de ciertos genes, como MDR 3, SEP, FIC 1, etc.

Conlleva un aumento del riesgo de morbilidad perinatal, de prematuridad y de hipoxia fetal intra-parto.

Tabla 1. Principales cambios bioquímicos de la función hepática durante la gestación¹

	<i>Efecto</i>	<i>Trimestre de máximo cambio</i>
Albúmina	↓ 20-50%	Segundo
Gammaglobulinas	Normal o ligero ↓	Tercero
Alfaglobulinas	Ligero ↑	Tercero
Beta globulinas	Ligero ↑	Tercero
Fibrinógeno	↑50%	Segundo
Ceruloplasmina	↑	Tercero
Transferrina	↑	Tercero
Tiempo de protrombina	Ninguno	
Bilirrubina	Normal o ligero ↑	Tercero
BSP	Normal o ligero ↑	Tercero
Fosfatasa alcalina	Doble a cuádruple ↑	Tercero
Láctico deshidrogenasa	Ligero ↑	Tercero
AST/SGOT	Ninguno	
ALT/SGPT	Ninguno	
γ-GTP	Ligero ↑	Tercero
Colesterol	Doble ↑	Tercero
Triglicéridos	Doble a triple ↑	Tercero

322 *Diagnóstico*

Sospecha clínica. En ausencia de lesiones cutáneas (salvo las generadas por el rascado), la paciente presenta prurito severo en las palmas y las plantas, que se generaliza y se intensifica durante la noche. En un 10% de los casos puede haber ictericia por un aumento de la bilirrubina.

Pruebas de laboratorio. La mayoría de las pacientes presentan elevación de los ácidos biliares (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). En un 20-60% de los casos puede haber un incremento de las transaminasas. En un 10-20% de los casos puede también aumentar la bilirrubina (casi toda en forma directa). La fosfatasa alcalina puede estar elevada hasta 7-10 veces respecto a los valores normales. Si se asocia con una disminución del tiempo de protrombina, habrá una mayor incidencia de hemorragia posparto.

El aumento de los ácidos biliares totales es el responsable de:

- Mayor contractilidad uterina, que favorece el parto pretérmino.
- Aumento de la motilidad del colon fetal. Por ello, en el 26-58% de los casos hay expulsión de meconio.
- Vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias, que sería la causa de la hipoxia aguda fetal y de la mortalidad fetal anteparto e intraparto. En estos casos, no hay insuficiencia placentaria crónica, el crecimiento fetal es normal y el Doppler de la arteria umbilical es normal. La monitorización del bienestar fetal, no garantiza un mejor resultado perinatal (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

Tratamiento

El objetivo del tratamiento consiste en disminuir los ácidos biliares en sangre hasta conseguir la madurez pulmonar fetal. El fármaco de elección es el ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-16 mg/kg peso/día. Está indicado en pacientes con colestasis severa antes de las 33 semanas de gestación o con historia de muerte fetal (nivel de evidencia II, grado de recomendación B). El tratamiento debe suplementar-

se con vitamina K, como prevención de las hemorragias, principalmente en el neonato.

Otros fármacos propuestos, aunque los resultados no son tan buenos, son la colestiramina (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C) y la S-adenosil-L-metionina, ya que mejoran la sintomatología clínica, pero no los parámetros bioquímicos.

El uso de la dexametasona a dosis de 12 mg/día durante 7 días y reducción gradual en los 3 días siguientes podría recomendarse a aquellas mujeres cuyos síntomas no respondan al tratamiento inicial con ácido ursodesoxicólico, si bien hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios del uso repetido del corticoide (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

El pronóstico perinatal se beneficiará finalizando la gestación de manera electiva (entre la semana 36-38), siempre en función de la madurez pulmonar fetal, o antes si se comprueba que hay afectación fetal. Por las razones antes mencionadas, la monitorización fetal y el Doppler de la arteria umbilical no muestran tanta utilidad para el control del bienestar fetal como en otras situaciones. Por esta razón, la monitorización bioquímica materna resulta importante. No está claro que elevaciones importantes de los ácidos biliares o de la bilirrubina se correlacionen con empeoramiento del pronóstico perinatal.

La terminación del embarazo se realizará entre las semanas 37-38 (nivel de evidencia III, grado de recomendación B), o con anterioridad cuando, en presencia de un feto maduro, la clínica materna no pueda controlarse con la medicación habitual.

Debemos advertir a la paciente de que la tasa de recurrencia puede llegar hasta el 90% (nivel de evidencia III, grado de recomendación B) y se recomienda la realización de una ecografía del tracto biliar antes de la próxima gestación, para descartar otra afección (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

Hígado graso agudo del embarazo

Aparece en el tercer trimestre del embarazo y se asocia a infiltración grasa microvascular del hígado, fallo hepático y encefalopatía. Otras denominaciones de este proceso son: atrofía amarilla obstétrica aguda, metamorfosis grave del embarazo, degeneración

grasa hepática aguda del embarazo y esteatosis aguda del embarazo.

Es una alteración infrecuente; aparece en 1 de cada 7.000 a 16.000 gestaciones, y es más frecuente en gestaciones múltiples. La mortalidad materna se ha estimado en un 18% y la neonatal oscila entre el 7 y el 58%³.

Las alteraciones de la analítica pueden ser muy variables en función del grado de evolución de la insuficiencia hepática: aumento de las enzimas hepáticas, la bilirrubina, la urea y la creatinina, hipoglucemia y alteraciones en las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina y fibrinógeno).

Se debe hacer un diagnóstico diferencial tanto con el síndrome HELLP como con la hepatitis y la pancreatitis aguda. Las causas de muerte materna son: coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar agudo, pancreatitis y necrosis tubular aguda.

No existe un tratamiento definitivo para esta afección, aunque el primer paso es la finalización de la gestación. Se realizarán medidas de soporte frente a las complicaciones y el tratamiento de sostén en una UCI. En algunos casos estará indicado el trasplante hepático. La gestación se debe finalizar por la vía más adecuada en cada caso, en función de las condiciones obstétricas.

El índice de recurrencia es difícil de estimar, pero puede ser tan elevado como un 10-20%. Puede considerarse el cribado para la deficiencia de las enzimas de la metabolización de los ácidos grasos (LCHAD) (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

Por tanto, ante una gestante que presente durante el tercer trimestre náuseas, vómitos o dolor epigástrico, se deben determinar las enzimas hepáticas, la función renal y el hemograma completo.

Enfermedad hepática en la preeclampsia

Las lesiones hepáticas se pueden observar con frecuencia, pero no siempre, en la preeclampsia. Para algunos autores, estas lesiones sólo aparecen en los casos de preeclampsia que se acompañen de trombopenia⁴.

Las lesiones hepáticas de la preeclampsia comprenden el síndrome HELLP, el hematoma y el infarto hepático.

La necrosis periportal es la anomalía que vemos con más frecuencia. No es patognomónica de la preeclampsia, ya que también se observa en infecciones graves, en el desprendimiento de placenta y en el shock. Esta lesión se inicia con una hemorragia localizada, que después será reemplazada por fibrina. Ésta rodea a los sinusoides hepáticos, produciéndose zonas de isquemia y necrosis. La hemorragia de estas lesiones puede provocar un hematoma subcapsular hepático. Con la aparición de nuevas técnicas en el diagnóstico por la imagen, la hemorragia hepática se halla con más frecuencia de lo que inicialmente se había descrito.

En los casos de síndrome HELLP, los signos y síntomas predominantes son los de la afectación hepática:

- Dolor en el epigastrio o en el hipocondrio derecho.
- Náuseas y vómitos.
- Ictericia.
- Hemorragia gastrointestinal.
- Los datos de laboratorio son: *a)* hemólisis microangiopática: esquistocitos con policromasia, aumento de la haptoglobina, aumento de la LDH y aumento de la bilirrubina; *b)* trombocitopenia y *c)* elevación de las enzimas hepáticas.

EFFECTOS DEL EMBARAZO EN LAS ENFERMEDADES AGUDAS O CRÓNICAS NO RELACIONADAS

Hepatitis viral aguda

Constituyen el 33% de la afección hepática durante la gestación. Los virus hepatotropos más frecuentes son los tipos A, B y C.

Hepatitis A

En la hepatitis tipo A, la gestación no influye en la evolución de la enfermedad. El riesgo fetal sólo debe considerarse cuando la infección aparece en el tercer trimestre, por el riesgo de parto pretérmino. No existe un aumento del riesgo de malformaciones ni de transmisión materno-fetal y el manejo clínico no difiere del que se realiza fuera del embarazo. La lactancia no está contraindicada⁵.

324 *Hepatitis B*

La hepatitis B afecta a 1-2 embarazos de cada 1.000 y 5-15 embarazos de 1.000 están afectados por hepatitis B crónica. El número de mujeres portadoras de la hepatitis B en países europeos varía entre el 0,05-20%, si bien esta prevalencia está disminuyendo desde la generalización de la vacuna contra la hepatitis B.

Es una enfermedad de transmisión perinatal y la transmisión puede acontecer durante el embarazo, el parto o el puerperio. El riesgo de transmisión vertical varía desde menos del 10% hasta el 65%, según el momento de la gestación y el estado serológico.

Por lo general, la infección aguda por el virus de la hepatitis B durante las primeras etapas de la gestación se acompaña de la evolución habitual de la enfermedad, sin consecuencias significativas para la madre o el hijo, y el manejo no difiere del realizado en la no gestante.

En casos de hepatitis B crónica, el riesgo de transmisión vertical es del 10-20%, pero si es positivo el HbeAg, la posibilidad de infección fetal aumenta, con tasas elevadas de morbimortalidad fetal.

La determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg) se debe realizar durante la gestación, de acuerdo con el protocolo específico de control del embarazo.

Todo recién nacido hijo de madre portadora de HbsAg tendrá que recibir inmunización activa por vacunación contra la hepatitis B y una inmunización pasiva con inmunoglobulinas en las primeras horas de vida⁶.

Hepatitis C

La hepatitis C presenta unas características epidemiológicas semejantes a las de la hepatitis B. En los países desarrollados, el virus de la hepatitis C es la causa del 20% de las hepatitis agudas. De ellas, un 90% evolucionará a hepatitis crónica, cuyas secuelas pueden ser muy graves (cirrosis, carcinoma hepático, etc.).

La tasa de transmisión vertical oscila entre un 4-12%. Una carga viral elevada y la infección contraída en el tercer trimestre aumentan la tasa de transmisión.

No existe una conducta obstétrica definida. El seguimiento de la gestación mediante el control de las transaminasas puede detectar un empeoramiento de

la enfermedad, aunque se ha podido comprobar que no siempre sucede así.

La conducta durante el parto es controvertida. El efecto protector de la cesárea sólo se da en casos de alta tasa de transmisión vertical (carga viral elevada). Es posible que la rotura prematura de membranas amnióticas aumente el riesgo de infección para el recién nacido⁷. Las maniobras invasivas fetales se valorarán de acuerdo con la carga viral.

El riesgo asociado a la lactancia materna no se ha demostrado. No se desaconseja la lactancia materna, a excepción de mujeres con una hepatitis C aguda al final del embarazo.

Neoplasia hepática

Los hemangiomas son las neoplasias benignas más frecuentes del hígado, incluso más que el adenoma. Tienen una relación con el antecedente de toma de estrógenos. Su evolución no queda clara durante la gestación, aunque se ha descrito un posible crecimiento tumoral⁸.

Durante la gestación se debe controlar el tamaño tumoral. Si supera los 5 cm, pueden presentarse complicaciones como la rotura o la hemorragia, procesos que aparecen, generalmente, tras traumatismos. Se aconseja una cesárea programada para evitar una posible rotura durante el segundo período del parto. La rotura espontánea es rara. La frecuencia de una rotura durante el embarazo es del 1-4%. Se trata de una situación de alta mortalidad por hemoperitoneo grave o coagulopatía de consumo.

Colelitiasis

El aumento de las hormonas esteroideas durante la gestación, principalmente de progesterona, disminuye la movilidad de la vesícula biliar. Si esto lo asociamos a un aumento de los ácidos biliares, a una disminución de la circulación enterohepática y a una mayor producción de colesterol, se puede facilitar la producción de barro biliar con formación de cálculos intravesiculares.

Por lo tanto, la gestación induce cambios en la formación de la bilis y predispone a la colelitiasis. Su frecuencia en la gestación puede llegar hasta un 6% de aquellas pacientes con antecedentes.

Los síntomas clínicos de la colelitiasis no varían en la gestación; consisten en episodios autolimitados de dolor localizado en el hipocondrio derecho o el epigastrio. Su diagnóstico se basa en el examen ecográfico de la vesícula biliar. Cuando se complica con una colecistitis, se produce dolor abdominal intenso y mantenido, con fiebre. En la exploración abdominal es llamativo el dolor a la presión en el hipocondrio derecho con defensa muscular. Aparecen alteraciones de laboratorio como la leucocitosis y discreta o moderada elevación de las transaminasas y de la bilirrubina; se procederá siempre a la realización de un hemocultivo para un tratamiento antibiótico adecuado.

En general, el tratamiento médico de la colelitiasis no es distinto del que se realiza fuera del embarazo. Consiste en fármacos analgésicos, espasmolíticos y pautas dietéticas.

El tratamiento quirúrgico (colecistectomía por laparoscopia o laparotomía) es posible en el primer y segundo trimestres de la gestación, mientras que en el tercer trimestre la cirugía es más dificultosa⁹. No obstante, el tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar durante la gestación puede asociarse a un aumento de la morbilidad materna y fetal, por lo que se re-

servará a casos muy individualizados en que no pueda controlarse la afección con el tratamiento médico.

Hepatopatía crónica

La gestación es poco frecuente en estas pacientes, ya que la fertilidad está disminuida. El riesgo materno está relacionado con el deterioro de la función hepática. En la cirrosis hepática, la principal complicación es la hemorragia digestiva por la rotura de varices esofágicas, dado que durante la gestación aumenta la presión en las venas esofágicas¹⁰.

El tratamiento con penicilamina, trientina, prednisona o azatioprina es seguros durante la gestación en pacientes con enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmunitaria.

En la cirrosis biliar primaria se puede utilizar el ácido ursodesoxicólico.

En pacientes con hepatitis crónica por infección por el virus B o C, se desconocen los efectos del tratamiento con interferón sobre el feto, pero debe tenerse en cuenta el posible efecto teratogénico de los fármacos antivirales asociados.

BIBLIOGRAFÍA

- Fallon HJ, Riely CA. Enfermedades hepáticas. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. Complicaciones médicas durante el embarazo. 4.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997.
- García M, García A, Pérez C, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:189-91.
- Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1416-9.
- Bellart J, Cabero LI. Estados hipertensivos del embarazo. En: Cabero L, editor. Riesgo elevado obstétrico. Barcelona: Ed. Masson; 1996.
- Duff P. Hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998; 22:227-83.
- De la Torre J. Hepatitis B immunization programme: Spain. *Vaccine.* 1998;16 Suppl:43-53.
- Plunkett BA, Grobman WA. Elective cesarean delivery to prevent perinatal transmission of hepatitis C virus: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:998-1003.
- Eguiluz I, Molo C, Barber MA, et al. Macrohemangioma hepático y gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48:142-5.
- Fallon WF, Newman JS, Fallon GS, Malangoni MA. The surgical management of intra-abdominal inflammatory conditions during pregnancy. *Surg Clin North Am.* 1995;75:15-31.
- Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, Dhiman RK, Chawla Y. Non-cirrhotic portal hypertension in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:1-7.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

- Ia** La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
 - Ib** La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
 - IIa** La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo, controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
 - IIb** La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
 - III** La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
 - IV** La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
-

Grados de recomendación

- A** Existe buena evidencia sobre la de la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
 - B** Existe moderada evidencia sobre la base de la investigación para apoyar la recomendación (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
 - C** La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)
-

Los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en Departamentos y Servicios Hospitalarios.