

CASOS CLÍNICOS

Hígado graso agudo del embarazo: un diagnóstico inusual en obstetricia

A. Ferrero^a, E. Lorenzo^a, A. Fernández-Corona^a, F. Muñoz^b y J.L. Hernández^a

^aServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de León. León.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital de León. León. España.

ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy is an uncommon entity, which affects women during the last trimester of pregnancy. It is characterized by a prodromic period of symptoms such as uneasiness, nausea, epigastric pain, and jaundice. Analysis shows high levels of bilirubin, transaminase, hypoglycaemia and prolonged clotting time. Treatment is by ending the pregnancy immediately. Hepatic biopsy is useful for atypical cases. The maternal and fetal mortality rate is 20%. We analyze the clinical presentation, analytical parameters, treatment and evolution of this disease with the report of a clinical case in our hospital, as a contribution to the scarcity of available publications.

INTRODUCCIÓN

El hígado graso agudo del embarazo es una entidad poco frecuente cuyas etiología y fisiopatología son aún desconocidas. Su prevalencia oscila en torno a 1/10.000-15.000 nacimientos^{1,2}. Aparece típicamente cerca del término del embarazo (> 35 semanas) y su diagnóstico es raro antes del tercer trimestre de gestación². Suele asociarse a embarazos gemelares, gestantes con fetos varones y pacientes primigestas¹.

La clínica suele ser inespecífica, con pródromos diversos, como malestar general³, cansancio generalizado, anorexia, náuseas y vómitos (75-83%)^{3,4} y dolor epigástrico (50-80%), que se instauran de forma progresiva en varios días. Inicialmente se presenta como un cuadro viral inespecífico, y posteriormente continúa con dolor en hipocondrio derecho e ictericia progresiva; el prurito es raro. El estado de la paciente puede deteriorarse progresivamente y aparecer coma, poliuria, polidipsia, fallo hepático y renal y pancreatitis⁴.

Los parámetros de laboratorio señalan una disfunción hepática leve, con aumento de las enzimas hepá-

ticas (300-500 U/ml)^{1,3} y la bilirrubina (< 10 mg/dl), hipoglucemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia (18-30 g/l), disminución del fibrinógeno y prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina¹. Suele haber leucocitosis en sangre periférica y hemoconcentración¹.

Se han descrito diversas complicaciones como encefalopatía (46%), ascitis, fiebre, hipoglucemia, hemorragia digestiva, insuficiencia renal, pancreatitis, preeclampsia (50-70%), hemorragia posparto e infecciones¹.

El tratamiento se debe orientar hacia la finalización de la gestación, con objeto de mejorar el pronóstico materno y fetal.

Es de vital importancia la sospecha diagnóstica de esta entidad y el diagnóstico y tratamiento precoz de estas pacientes. El propósito de nuestro trabajo es reseñar la importancia de considerar esta afección en el diagnóstico diferencial de la gestante con ictericia en el tercer trimestre de la gestación, con el fin de llevar a cabo una actuación obstétrica adecuada y precoz.

CASO CLÍNICO

Mujer de 37 años, secundigesta de 34 + 2 semanas, que acude al Servicio de Urgencias del Hospital de León en abril de 2004 por malestar general e intenso cansancio desde hace 4-5 días y molestias difusas en epigastrio. No refiere cefalea, fiebre ni prurito. Antecedentes personales: no tiene alergias medicamentosas conocidas, amigdalectomía y fumadora de 3 cigarrillos/día. Antecedentes ginecológicos: TM, 4/28; para 1 0 0 1 (parto eutócico, 3.070 g). Gestación actual de curso normal, realización de amniocentesis (46XY) por edad materna; FUR, 18/8/03; FPP, 24/5/04. Grupo sanguíneo, A+; tests de Coombs directo e indirecto, negativos; serologías normales; test de O'Sullivan normal; presión arterial (PA) sin alteraciones. Se realizaron 3 ecografías durante el embarazo, sin detectarse afecciones.

Se procede al ingreso de la paciente y se realiza monitorización fetal no estresante (NST) en la que se objetiva un patrón reactivo sin dinámica uterina.

Aceptado para su publicación el 29 de junio de 2004.

Se realiza analítica completa con los siguientes resultados: hemoglobina, 14,5 g/dl; hematocrito, 43,7%; leucocitos, 13.600 (neutrófilos, 59,7%); plaquetas, 160.000; tiempo de protrombina, 13,7 s (control, 12,1 s); tiempo de tromboplastina parcial activada, 40 s (25-35 s); INR, 1,2; GOT, 650 U/l (0-37); GPT, 988 U/l (0-40); ALP, 960 U/l (70-208); GGT, 85 U/l (10-50); LDH, 1.359 U/l (230-460); bilirrubina total, 3,5 mg/dl; bilirrubina directa, 2,4 mg/dl; bilirrubina indirecta, 1,1 mg/dl; creatinina, 1,9 mg/100. Serologías hepáticas negativas.

Se repite la analítica completa a las 2 h del ingreso de la paciente, con empeoramiento de los parámetros bioquímicos hepáticos: GOT, 1.201 U/l; GPT, 1.511 U/l; ALP, 960 U/l; GGT, 85 U/l; bilirrubina total, 3,68 mg/dl; bilirrubina directa, 3,44 mg/dl; colesterol total, 168 mg/100; ácido úrico, 13,7 mg/100; creatinina, 1,58 mg/100.

Se decide la realización de cesárea urgente por la sospecha de hígado graso agudo del embarazo, y se obtiene un recién nacido vivo, varón, de 2.540 g, Apgar 9/10. Tras la intervención, la paciente fue trasladada a la UCI, hemodinámicamente estable, con PA de 170/90 mmHg y frecuencia cardíaca de 100 lpm. Hallazgos en la analítica de ingreso en UCI: hemoglobina, 11,9; hematocrito, 35%; leucocitos, 18.000 (55% de neutrófilos); plaquetas, 102.000; glucosa, 94 mg/100; GOT, 547 U/l; GPT, 878 U/l; ALP, 614 U/l; GGT, 59 U/l; LDH, 920 U/l; CK, 467 U/l; bilirrubina total, 2,8 mg/dl; colesterol, 106 mg/100; triglicéridos, 141 mg/100; urea, 41 mg/100; creatinina, 1,6 mg/100; ácido úrico, 12,6 mg/100; proteínas totales, 4,8 g/100; radiografía de tórax normal, y ECG normal. La paciente es extubada y permanece en todo momento hemodinámicamente estable. Evoluciona favorablemente, con descenso progresivo de las enzimas hepáticas y normalización de la coagulación. A las 36 h es trasladada a la planta de obstetricia, con el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, donde continúa con buen estado general y descenso progresivo de las enzimas hepáticas. Debido a la evolución favorable de la paciente, es dada de alta a los 6 días de la intervención.

DISCUSIÓN

El hígado graso agudo del embarazo, o esteatosis hepática aguda gravídica, es una enfermedad rara, con una frecuencia de 1/13.000 nacimientos^{1,2}, aunque trabajos recientes estiman su incidencia en 1/6.600 nacimientos⁵. Se caracteriza por la acumulación de grasa microvacuolar en los hepatocitos. Su etiología es desconocida, y se ha asociado a la ingesta de tetraciclinas y valproato, déficit nutricionales, endotoxinas de in-

fecciones virales y bacterianas y déficit en la betaoxidación de los ácidos grasos mitocondriales⁶. En este sentido, existen estudios en la bibliografía que apuntan una asociación entre el déficit de la 3-OH acil CoA deshidrogenasa (enzima que participa en la betaoxidación de los ácidos grasos) en la madre y en el feto y la presencia de esteatosis, de forma que el embarazo y las altas concentraciones de estrógenos favorecerían su aparición en pacientes que ya tienen afectada la betaoxidación en las etapas finales del embarazo².

Los síntomas iniciales se asemejan a los de un cuadro viral inespecífico y consisten en cansancio, malestar general y anorexia^{3,4}, como en nuestro caso, que evoluciona a ictericia (100%, de forma tardía en 1-2 semanas), hipertensión (75%), dolor abdominal (67%), náuseas y vómitos (50%), preeclampsia (41%) y alteraciones de la conciencia (17%), según una serie de 12 casos descrita en la bibliografía⁷. Otras series describen como síntoma más frecuente las náuseas y vómitos (83%)⁴. La mitad de las pacientes presenta hipertensión arterial, edemas y proteinuria³; con lo que el diagnóstico diferencial debe hacerse con el síndrome de HELLP. Sin tratamiento, el cuadro progresa a un fallo hepático con encefalopatía, hipoglucemia, ascitis y pancreatitis, que puede requerir trasplante hepático⁸, hemorragia gastrointestinal o uterina incontrolable, coagulación intravascular diseminada (CID), coma y muerte³. Entre la morbilidad materna se ha descrito encefalopatía (50%), síndrome de distrés respiratorio del adulto (17%), fallo renal (33%)⁴, CID (55%)^{2,9}, hipoglucemia, ascitis, pancreatitis^{2,4}, acidosis⁷ y sepsis⁹.

La mortalidad materna y la fetal han descendido del 80-90% al 15-30% y del 70% al 14-20%, respectivamente, desde la década de los ochenta a la actualidad². Este descenso de mortalidad global se debe principalmente a un diagnóstico más precoz, a un manejo de la paciente en UCI y a un tratamiento más agresivo y eficaz.

Respecto a las pruebas complementarias, tanto la ecografía hepática como la tomografía axial computarizada (TAC), muestran un incremento de la ecogenicidad hepática¹, aunque con un alto índice de falsos negativos (20%)^{2,10}. El diagnóstico definitivo puede realizarse mediante biopsia hepática^{1,3}, con tinción para lípidos y estudio con microscopio electrónico. Se observan hepatocitos edematosos, con el citoplasma lleno de microvesículas que respetan la zona perinuclear, con escasa necrosis hepatocelular y poca fibrosis³. La arquitectura hepática no se altera. La afección es mayor en los hepatocitos periportales^{1,2}.

Debe establecerse el diagnóstico diferencial con la preeclampsia, el síndrome de HELLP, el síndrome uré-

mico hemolítico (SHU), la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), las hepatitis virales y tóxicas y la colestasis intrahepática¹¹. Con respecto a la preeclampsia, el elemento diferenciador sería la PA, si bien en el 20-50% de casos se asocia al hígado agudo graso del embarazo. Entre los síntomas destacan la hipertensión, los edemas y la albuminuria. Las transaminasas están elevadas pero en un rango algo inferior. Respecto al síndrome de HELLP, cursa con trombocitopenia, hemólisis y elevación de las enzimas hepáticas. El diagnóstico diferencial entre estas entidades es importante, pero en todas la conducta obstétrica es finalizar la gestación^{2,11}. Respecto al síndrome urémico hemolítico y PTT, ambos procesos cursan con insuficiencia renal aguda, trombocitopenia (más frecuente en PTT), fiebre (más frecuente en PTT), síntomas neurológicos (más frecuente en PTT) y anemia hemolítica microangiopática. Respecto a las hepatitis tóxicas, hay que descartar la ingesta de medicamentos. Las hepatitis virales pueden producirse en cualquier trimestre del embarazo y presentan una clínica similar de náuseas y vómitos y dolor abdominal, pero con prurito. La elevación de las transaminasas es superior, mientras la bilirrubina está algo menos elevada. No hay alteraciones de la coagulación. El elemento diferenciador serían las serologías². En la anatomía patológica la necrosis es centrolobulillar³. Respecto a la colestasis intrahepática del embarazo, se asemejan en que se presentan en el tercer trimestre de la gestación, pero su signo diferenciador es el prurito. Analíticamente, se produce elevación importante de los ácidos biliares y de la fosfatasa alcalina, mientras la elevación de la bilirrubina suele ser algo inferior. El pronóstico es bueno y el tratamiento se realiza con colestiramina¹¹.

El diagnóstico diferencial entre las diversas entidades es crucial debido a la actitud a seguir en función del pronóstico materno. En nuestro caso, la paciente presentaba elevación importante de las enzimas hepáticas, con serologías negativas, sin prurito, con ictericia leve, PA normal y plaquetas normales, con lo que nuestra sospecha diagnóstica se orientó hacia hígado graso agudo del embarazo.

El hígado graso agudo del embarazo se resuelve espontáneamente tras el parto, con lo que la conducta obstétrica se basa en la finalización de la gestación tras la estabilización de la paciente² mediante la administración de vitamina K, concentrado de plaquetas y plasma fresco congelado. La elección de la vía del parto dependerá de las condiciones obstétricas, aunque es más frecuente la realización de cesárea. La repetición del cuadro en posteriores embarazos es muy infrecuente³.

La finalidad de esta comunicación es destacar la importancia de sospechar este cuadro clínico en la paciente que acude por un cuadro viral inespecífico en

el tercer trimestre de la gestación, ya que de su diagnóstico precoz derivarán importantes beneficios en la salud tanto materna como fetal.

RESUMEN

El hígado graso agudo del embarazo es una entidad infrecuente que afecta a la gestante durante el último trimestre del embarazo. Se caracteriza por un período prodrómico con síntomas como malestar general, náuseas, dolor epigástrico e ictericia. Analíticamente cursa con hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hipoalbuminemia, hipocolesterolemia, hipoglucemia y alteraciones de la coagulación. El tratamiento definitivo consiste en la terminación del embarazo. La biopsia hepática confirma el diagnóstico en casos atípicos. La mortalidad maternofetal se sitúa en torno al 20%. Se expone la presentación clínica, los parámetros analíticos, el tratamiento y la evolución de un caso clínico ocurrido en nuestro hospital, como contribución al escaso número de publicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Sánchez P, Abad A, Manzanero Gualda MA, Starwzesky A, Mínguez J, García Escobar JL. Hígado graso agudo del embarazo. *Acta Ginecológica*. 2000;42:63-4.
2. Gómez O, Echevarría M, Castelo-Blanco C, Cararach V. Hígado graso agudo del embarazo. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Acta Ginecológica*. 1997;59:260-3.
3. Andeyro M, Izquierdo N, Cristóbal I, Asenjo JE, Costales-Badillo C, Casariego J, et al. Hígado graso agudo del embarazo: a propósito de un caso. *Tokoginecología Práctica*. 1999;58:339-42.
4. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:502-5.
5. Brooks RR, Feller CM, Maye JP. Acute fatty liver of pregnancy: a case report. *AANA J*. 2002;70:215-7.
6. Tan AC, Van Krieken JH, Peters WH, Steegers EA. Acute fatty liver in pregnancy. *Neth J Med*. 2002;60:340-2.
7. Cejudo Carranza E, Helguera Martínez A, García Cáceres E. Hígado graso agudo del embarazo. Experiencia de 7 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2000;68:191-7.
8. Gill EJ, Contos MJ, Peng TC. Acute fatty liver of pregnancy and acetaminophen toxicity leading to liver failure and postpartum liver transplantation. A case report. *J Reprod Med*. 2002;47:584-6.
9. Toro Ortiz JC, Cerqueira Dapena MJ, Porta Pampalona I, Tenorio López L, Cabero Roura L. Acute fatty liver of pregnancy. *J Maternal Fetal Neonatal Med*. 2002;12:277-8.
10. Castro MA, Ouzokunian JG, Colletti PM, Shaw KJ, Stein SM, Goodwin TM. Radiologic studies in acute fatty liver of pregnancy. A review of the literature and 19 new cases. *J Reprod Med*. 1996;41:839-43.
11. Nicolás Pérez D, Ortiz Bellver V, Pastor Plasencia MA, Berenguer HM, Ponce García J. Enfermedades hepáticas y gestación. *An Med Interna*. 2001;18(10):543-51.