

Enfermedades hepáticas durante el embarazo

Pablo Bellot García y José María Palazón Azorín

Unidad Hepática. Hospital General y Universitario de Alicante. Alicante.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas que ocurren durante el embarazo constituyen un reto diagnóstico y terapéutico tanto para los ginecólogos como también para los hepatólogos. Durante el embarazo se pueden dar muchas alteraciones fisiológicas en la biología hepática, que se deben diferenciar de las entidades realmente patológicas (tabla I) y que pueden confundir al clínico que atiende estas patologías durante el embarazo. Además, las decisiones diagnósticas y terapéuticas deben ser tomadas teniendo en cuenta la salud de la madre y también la del feto, lo cual dificulta el manejo clínico de estas pacientes. Y, por último, algunas de estas enfermedades pueden presentarse en un principio como una alteración hepática leve y acabar teniendo consecuencias catastróficas para la madre y/o el feto. Por todo ello, este tipo de patologías es, en algunos casos, de difícil manejo clínico.

Las enfermedades hepáticas durante el embarazo son relativamente frecuentes; así pues, en un estudio prospectivo realizado en el Reino Unido, se observó una incidencia del 3% de enfermedades hepáticas durante el embarazo¹. Las enfermedades hepáticas pueden ocurrir durante todo el embarazo, y el trimestre donde se desarrollan es de utilidad para su diagnóstico.

Dentro del espectro de enfermedades hepáticas durante el embarazo, debemos considerar 3 grandes categorías: 1) las enfermedades hepáticas específicas del embarazo; 2) las enfermedades hepáticas agudas que ocurren concomitantemente con el embarazo y, por último, 3) enfermedades hepáticas crónicas que pueden complicar el embarazo (p. ej., la cirrosis hepática).

A pesar de que las enfermedades específicas del embarazo son el tipo de alteración hepática más frecuente durante el embarazo, no se debe olvidar que otras enfermedades hepáticas pueden también ocurrir concomitantemente, como por ejemplo las hepatitis víricas, o la patología litíásica de la vía biliar. Por lo tanto, ante una paciente embarazada con alteración de las transaminasas deberemos realizar un estudio diagnóstico completo para descartar otras causas de hepatopatía que también están presentes en la población general (p. ej., hepatitis virales, hepatitis autoinmune, esteatosis hepática, etc.).

ENFERMEDADES HEPÁTICAS ESPECÍFICAS DEL EMBARAZO

Las enfermedades hepáticas específicas del embarazo se dividen en 2 categorías, según su asociación o no con la preeclampsia. Las enfermedades relacionadas con la preeclampsia son: la propia preeclampsia, el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo (HGAE). Las otras 2 enfermedades que no se relacionan con la preeclampsia son la hiperemesis gravídica y la colestasis intrahepática del embarazo.

Hiperemesis gravídica

La presencia de náuseas, con o sin vómitos, ocurre en un 50-90% de todos los embarazos. Las náuseas típicas del embarazo aparecen desde la sexta semana del embarazo, alcanzan su pico máximo en la semana 9 y disminuyen su frecuencia a partir de la semana 16. La hiperemesis gravídica es considerada como la manifestación más grave dentro del espectro clínico de las náuseas y vómitos del embarazo, aunque la delimitación entre leve o grave no está del todo bien establecida. Una definición objetiva comúnmente utilizada es la presencia de vómitos persistentes, junto con la disminución de más del 5% del peso corporal anterior al embarazo, y la presencia de

TABLA I. Cambios fisiológicos en las pruebas hepáticas durante el embarazo normal

Test	Rango normal
Bilirrubina	Sin cambios o ligeramente disminuida
Transaminasas	Sin cambios
Tiempo de protrombina	Sin cambios
Fosfatasa alcalina	Aumenta de 2 a 4 veces
Fibrinógeno	Aumenta un 50%
Proteinograma	Aumento en α y β -globulinas
α -feto proteína	Aumento moderado, especialmente en gemelos
Leucocitos	Aumentados
Ceruloplasmina	Aumentada
Colesterol	Aumenta 2 veces
Triglicéridos	Aumentados
Gamma-globulinas	Disminuidas
Hemoglobina	Descenso en el tercer trimestre

cetonuria². La incidencia de este cuadro no está bien documentada y varía entre un 0,3-2% de los embarazos según las series de casos³⁻⁶. Esta variabilidad depende fundamentalmente según la definición empleada de hiperemesis gravídica y según el grupo étnico estudiado en las distintas series. Por ejemplo, la incidencia de hiperemesis gravídica en un estudio realizado en el sudeste asiático fue de hasta un 10,8%⁷. La etiopatogenia de la hiperemesis gravídica se desconoce pero se han postulado varias teorías. Se han implicado factores psicológicos, definidos como un trastorno de conversión o somatización, o como respuesta a una situación de estrés⁸. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado diferencias en los patrones psicológicos de las pacientes con hiperemesis de aquellas que no la presentan. Otros factores que se han postulado son las alteraciones hormonales que se producen durante el embarazo. Durante el primer trimestre, se produce un aumento plasmático de la gonadotropina coriónica (GCH), hormona que se ha observado especialmente elevada en mujeres con hiperemesis gravídica⁹. Además, se ha descrito como la hiperemesis es más frecuente en mujeres con enfermedades trofoblásticas gestacionales, como por ejemplo el embarazo molar, donde están claramente aumentados los niveles de GCH. Sin embargo, no se ha establecido una relación consistente entre los niveles de GCH y la hiperemesis gravídica. Por último, otras teorías menos aceptadas inciden sobre factores patogénicos, como las alteraciones en el vaciamiento gástrico, la infección por *H. pylori*¹⁰, déficits nutricionales y factores genéticos¹¹.

Los principales factores de riesgo establecidos para la hiperemesis gravídica son la diabetes gestacional, la patología psiquiátrica, el embarazo gemelar, el hipertiroidismo, los antecedentes de embarazo molar, los antecedentes de trastornos digestivos y la edad de la madre inferior a 20 años¹². Por otro lado, parece que la edad materna superior a 35 años y el hecho de ser fumadora son factores protectores para desarrollar la enfermedad.

Desde el punto de vista del hígado, se ha observado una elevación de las transaminasas hasta en un 50% de las pacientes, especialmente en aquellas en las que la enfermedad tiene una presentación más tardía y en aquellas con más vómitos y con una mayor cetonuria. Habitualmente, es más frecuente observar una elevación (hasta 20 veces el límite normal) más acusada de la alanin-amino-transferasa (ALT) que de la aspartato-amino-transferasa (AST). Las náuseas y vómitos típicos del embarazo no cursan con alteraciones hepáticas, por lo que esta alteración analítica es típica de la hiperemesis gravídica, aunque se deben descartar otras causas de hipertransaminasemia que cursen con vómitos, como son las hepatitis virales o el cólico biliar. Las alteraciones hepáticas se suelen corregir tras la resolución de los vómitos y la rehidratación de la paciente.

Otra alteración asociada a la hiperemesis es la presencia de un hipertiroidismo, habitualmente leve. En un estudio se objetivó que hasta el 60% de las pacientes con hiperemesis gravídica presentaba una supresión de la TSH, frente al 9% de un grupo control, y que algunas de estas

mujeres presentaban niveles plasmáticos elevados de T₄ libre, reuniendo así criterios de hipertiroidismo¹³.

El diagnóstico de este tipo de trastorno es clínico y se debe sospechar ante cualquier gestante que presente, durante el primer trimestre, náuseas, vómitos persistentes, con pérdida ponderal del 5% del peso previo al embarazo, y una alteración hepática que no sea secundaria a otras causas que se puedan descartar en una analítica sanguínea. Por tanto, habitualmente no es necesaria la realización de una biopsia hepática para el diagnóstico de la hiperemesis gravídica.

El tratamiento consiste principalmente en medidas de soporte, como la rehidratación con fluidos endovenosos y suplementos vitamínicos, especialmente tiamina. Habitualmente, tras un par de días de dieta absoluta, fluidos endovenosos y antieméticos, las pacientes suelen mejorar y comienzan a tolerar una dieta blanda. En algunos casos refractarios al tratamiento inicial de soporte y antiemético se han empleado corticoides con resultados contradictorios^{14,15}. Dado que el uso crónico de los corticoides no es inocuo en el primer trimestre del embarazo (mayor riesgo de parto prematuro y de presentar paladar hendido) se recomienda este tratamiento como último recurso terapéutico (fig. 1).

La hiperemesis gravídica se ha asociado en el pasado con una relevante morbilidad, e incluso mortalidad. Actualmente, la disponibilidad de medidas, como la administración de fluidos endovenosos y la nutrición parenteral, han disminuido considerablemente la morbilidad y las complicaciones, siendo la mortalidad prácticamente inexistente. A pesar de la gravedad de la enfermedad, no se han demostrado diferencias en el peso o en la edad gestacional entre los niños de madres afectadas por la hiperemesis gravídica^{16,17}. Esta enfermedad suele recurrir en embarazos sucesivos, con un riesgo entre un 15-20%, según las distintas series de casos^{18,19}.

Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se caracte-
riza por la presencia de prurito y elevación de las sales bili-
ares, que aparece en el segundo y tercer trimestre del em-
barazo, desapareciendo tras el parto. Esta enfermedad
recidiva de manera típica en sucesivos embarazos. La inci-
dencia de la CIE varía considerablemente según los dife-
rentes estudios epidemiológicos, variando desde un 0,1
hasta un 15,6%. En estos estudios se han observado varia-
ciones geográficas que reflejan diferencias entre distintos
grupos étnicos en cuanto a la susceptibilidad a presentar
una colestasis intrahepática. La CIE es más frecuente en
Bolivia y Chile, siendo la incidencia más elevada entre los
indios araucanos. También se ha observado un incremento
en la incidencia en los países escandinavos y en los esta-
dos bálticos. La CIE es la segunda causa de ictericia en las
mujeres gestantes, por detrás de las hepatitis virales.

La CIE está asociada con alteraciones en el transporte de
sales biliares a través de la membrana canalicular. La
etiología de este trastorno es multifactorial, siendo la con-

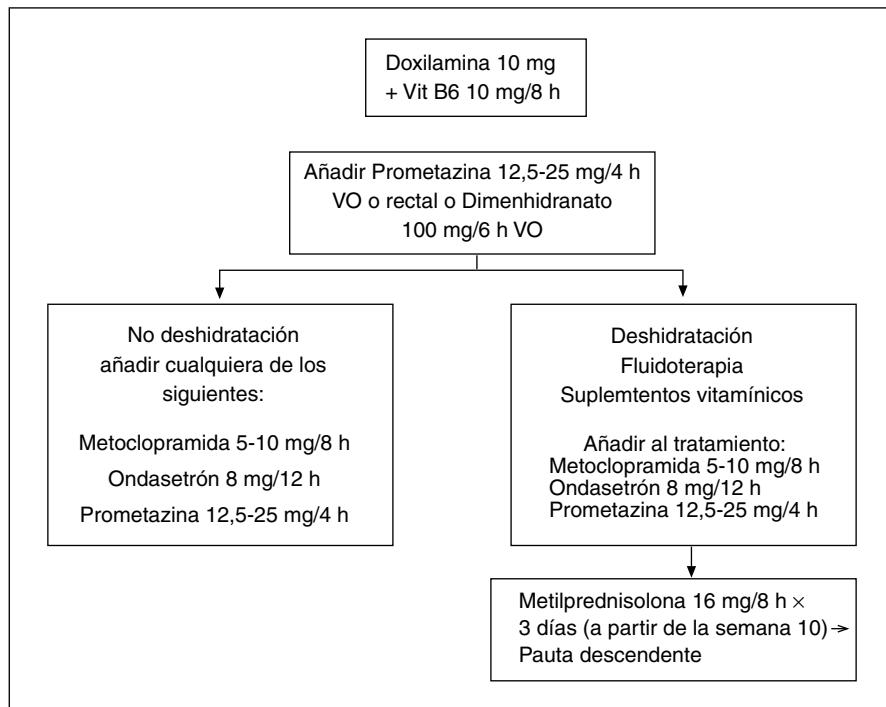


Fig. 1. Algoritmo terapéutico de las náuseas y vómitos durante el embarazo.

junction de factores genéticos, hormonales y exógenos la que juega un papel etiopatogénico en los individuos afectados por la enfermedad. Las hormonas sexuales tienen conocidos efectos colestásicos en modelos experimentales y en humanos debido, principalmente, a una inhibición de la bomba transportadora de ácidos biliares en la membrana canalicular. Se han descrito asociaciones epidemiológicas entre la CIE y los niveles plasmáticos de estrógenos que inducen a pensar que existe una relación etiopatogénica. Por ejemplo, la CIE habitualmente ocurre en el tercer trimestre del embarazo, donde los niveles de estrógenos son más elevados. Además, la CIE es más frecuente en embarazos gemelares, donde también los niveles de estrógenos circulantes son más elevados que en los embarazos únicos. Esta enfermedad también se ha asociado con alteraciones en el metabolismo de la progesterona. El aumento de los niveles circulantes de metabolitos de progesterona puede saturar el sistema de transporte hepático utilizado para la excreción biliar de estas sustancias en mujeres predispuestas genéticamente.

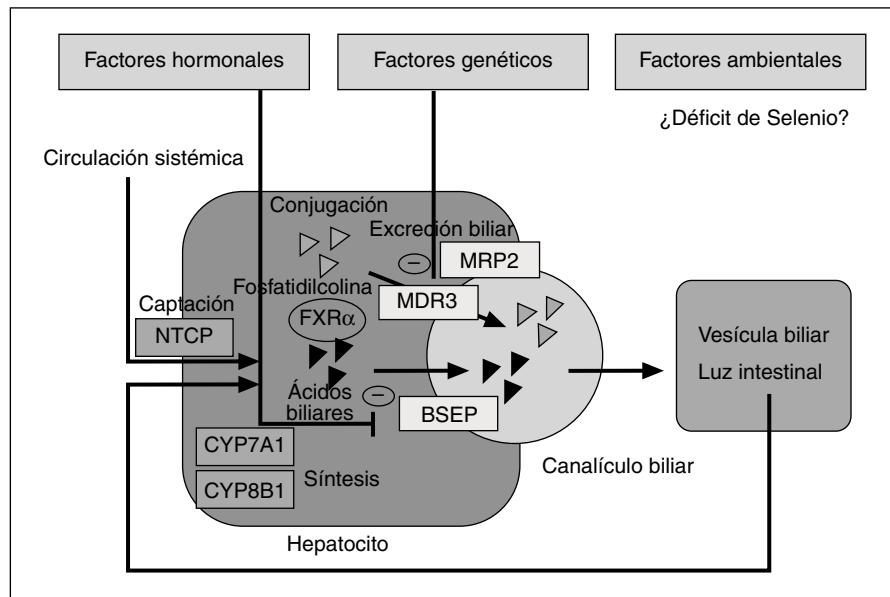
El hecho de que existan casos familiares y la incidencia tan elevada de esta enfermedad en algunos grupos étnicos ha sugerido la existencia de factores genéticos que predispongan al desarrollo de la CIE. Se han realizado análisis genéticos en familiares de mujeres que han presentado CIE, observando mutaciones en el gen MDR3 (ABCB4). El gen MDR3 codifica una proteína transportadora de fosfolípidos en la membrana canalicular y su mutación puede resultar en una pérdida completa de su función y la elevación plasmática de los ácidos biliares como efecto secundario. Hasta la fecha se han detectado 10 mutaciones en el gen MDR3 en la colestasis intrahepática del embarazo, estimándose que estas mutaciones suponen la

causa de un 15% de todas las CIE²⁰⁻²². Esto se debe a que el sustrato genético de esta enfermedad es muy complejo, y probablemente otras mutaciones en genes que codifican otras proteínas transportadoras de la membrana canalicular están involucradas en la etiopatogenia de la CIE^{23,24} (fig. 2).

Se ha postulado la existencia de factores ambientales que pueden jugar un papel en la etiopatogenia de esta enfermedad. Por ejemplo, el hecho de que la CIE únicamente recurre en un 40-70% de los embarazos con una intensidad variable y la existencia de una gran variabilidad estacional en los casos de CIE (es más frecuente en invierno) son observaciones que apoyan la implicación de factores ambientales. Además, un estudio realizado en Chile ha implicado la deficiencia de selenio en la dieta de mujeres gestantes con CIE²⁵.

La manifestación clínica inicial y fundamental es la aparición de prurito, especialmente en las palmas de manos y pies, de empeoramiento nocturno y que suele preceder a la aparición de alteraciones analíticas. Habitualmente, el cuadro se inicia alrededor de la 25.^a a la 32.^a semana de gestación. Es raro encontrar la presencia de dolor abdominal, encefalopatía y/o otros signos de insuficiencia hepática. La ictericia aparece únicamente en un 10-25% de los casos y, habitualmente, 2-4 semanas después del inicio del prurito. Desde el punto de vista de las alteraciones analíticas, las transaminasas suelen estar moderadamente elevadas (10-20 veces el valor normal), la bilirrubina no suele elevarse más de 5 mg/dl, la fosfatasa alcalina está elevada, como en todo embarazo normal, por la actividad de la isoenzima placentaria y, curiosamente, los niveles de gamma-glutamil-transferasa (GGT) no suelen estar aumentados como en otros casos de colestasis. El marcador

Fig. 2. Fisiopatogenia de la colestasis intrahepática del embarazo. La CIE se produce por la interacción de 3 factores. En primer lugar, los estrógenos son un inhibidor conocido de la bomba de excreción de sales biliares en la membrana canalicular del hepatocito (BSEP), lo que condicionaría una elevación de las sales biliares (factores hormonales). En segundo lugar, se han observado en esta enfermedad mutaciones del gen que codifica la proteína MDR3, la cual es una proteína que interviene en la excreción de fosfolípidos a la bilis. La bilis formada sin fosfolípidos es tóxica para las células del canalículo biliar, provocando una colestasis hepatocelular (factores genéticos). Y, por último, se sospecha que puedan haber factores ambientales aunque este último mecanismo no está lo suficientemente estudiado.



más específico y sensible de CIE es la presencia de unos ácidos biliares plasmáticos superiores a 10 $\mu\text{mol/l}$.

El diagnóstico de la CIE es de presunción, basándose principalmente en la clínica de la enfermedad. El diagnóstico es claro, especialmente si la paciente presentó prurito en otras gestaciones previas y desapareció tras el parto. La aparición de prurito, síntoma cardinal de la CIE, ayuda a distinguir otras causas de hepatopatía que pueden compartir similares alteraciones analíticas, como el síndrome HELLP o la preeclampsia. El diagnóstico diferencial de la CIE es amplio y engloba desde otras enfermedades típicas del embarazo (tabla II) a la patología litiasica biliar y/o hepatitis virales²⁶.

El tratamiento de la CIE se basa en 2 pilares: el tratamiento sintomático para la madre y la vigilancia estrecha e inducción precoz del parto para el feto, cuando sea posi-

ble. Es un hecho casi patognomónico de la CIE la resolución del prurito y de las alteraciones hepáticas tras el parto, sin mortalidad asociada para la madre. Dentro del primer pilar de tratamiento, el ácido ursodeoxicólico (UDCA) a dosis de 10-15 mg/kg de peso es el tratamiento de elección para la CIE. El uso de UDCA en pequeños ensayos clínicos aleatorizados se ha asociado con un alivio sintomático del prurito y con una mejoría de las alteraciones analíticas hepáticas. El UDCA es un fármaco seguro durante el embarazo, sin evidencia en la literatura de efectos adversos en el feto ni en la madre. De hecho, existe un estudio donde se han utilizado dosis elevadas de UDCA (1,5-2 g/día), observándose una reducción de los niveles fetales y maternos de ácidos biliares sin objetivar ningún efecto adverso para el feto²⁷. Se han empleado otros tratamientos, como la resincolestiramina²⁸, la dexa-

TABLA II. Diagnóstico diferencial entre la colestasis intrahepática del embarazo (CIE), el síndrome HELLP y el hígado graso agudo del embarazo (HGAE)

	CIE	HELLP	HGAE
Prevalencia (% embarazos)	0,2-2%	0,1%	0,005-0,01%
Inicio	25-32 sem	28-36 sem o posparto	28-40 sem o posparto
Preeclampsia	No	Sí	50%
Clínica	Prurito, ictericia leve, ↑ ácidos biliares	Hemólisis, trombocitopenia, dolor abdominal, hematomas hepáticos	Fallo hepático, coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia
Transaminasas	↑ 10-20 veces valor normal	↑ 10-20 veces valor normal	300-500 UI/ml o > 1.000 UI/ml
Bilirrubina	< 5 mg/dl	< 5 mg/dl a menos que haya necrosis masiva	< 5 mg/dl pero mayor si enfermedad más grave
Ecografía hepática	Normal	Infartos hepáticos, hematomas, laceraciones hepáticas	Esteatosis hepática
Histología	Normal o colestasis leve	Necrosis en parches o extensa + infartos hemorrágicos	Esteatosis microvesicular de pred. centrolobulillar (zona 3)
Mortalidad materna	0%	1-25%	7-18%
Mortalidad fetal/perinatal	0,4-1,4%	11%	9-23%
Recidiva en otras gestaciones	45-70%	4-19%	Si LCHAD: 20-70%
Diagnóstico diferencial	Hepatitis, coledocolitiasis, CBP, hepatotoxicidad	Hepatitis, SHU, PTT, coledocolitiasis	Hepatitis virales graves (A, B y E), IHAG, HELLP, toxicidad farmacológica

CBP: cirrosis biliar primaria; SHU: síndrome hemolítico urémico; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave; LCHAD: long chain hidroxiacyl-CoA deshydrogenase.

metasona²⁹ y S-adenosil-L-metionina³⁰, sin observar una mayor eficacia que el UDCA. El segundo pilar se basa en la monitorización estrecha del feto y la inducción del parto precozmente. El pronóstico del feto no es tan favorable como el de la madre. La CIE se asocia con una insuficiencia crónica de la placenta que puede provocar una anoxia fetal. Por este motivo es importante una monitorización estrecha del feto y ante cualquier signo de sufrimiento fetal se debe inducir el parto si la maduración pulmonar es adecuada. Las complicaciones más frecuentes para el feto son el parto prematuro, la tinción meconial del líquido amniótico y, por tanto, un mayor riesgo de distrés respiratorio en el neonato. La incidencia del parto prematuro varía según las series, pudiendo llegar hasta el 60% en embarazos únicos y del 100% de los embarazos gemelares. La tinción meconial aparece en aproximadamente un 24% de los casos, complicándose con distrés respiratorio hasta en el 28% de los casos³¹. La muerte fetal ocurre en un 2-5% de los casos, según las series publicadas^{32,33}. En un estudio prospectivo realizado en Suecia se observó una correlación entre los niveles plasmáticos maternos de ácidos biliares y la incidencia de complicaciones fetales, como el feto prematuro, la asfixia fetal y la tinción meconial del líquido amniótico. En este estudio, no se observaron complicaciones fetales en gestantes con niveles de ácidos biliares inferiores a 40 $\mu\text{mol/l}$ ³⁴. Sin embargo, se necesitan más estudios prospectivos que confirmen la utilidad de este punto de corte a la hora de valorar la interrupción del embarazo en gestantes con CIE. De hecho, existen casos publicados de muerte fetal en gestantes con niveles bajos de ácidos biliares en tratamiento con UDCA³⁵. Además, los resultados de las determinaciones de ácidos biliares pueden tardar varios días, por lo que en algunos casos es una herramienta poco práctica para la estratificación inmediata del riesgo neonatal. A pesar de una vigilancia estrecha no se pueden prevenir todas las complicaciones fetales por anoxia, por lo que se recomienda la interrupción del embarazo tan pronto como los pulmones hayan madurado³⁶. La evolución después del parto es buena, con resolución de la CIE en el 100% de los casos y una tasa de recurrencia en sucesivas gestaciones del 45-70% de los casos.

Preeclampsia

La preeclampsia es un síndrome que se caracteriza por la aparición de una hipertensión arterial y proteinuria significativa a partir de la semana 20 de gestación. La preeclampsia se debe, fundamentalmente, a una alteración de la función endotelial que afecta principalmente al riñón, si bien también territorios vasculares de otros órganos pueden ser afectados, como el cerebro, el hígado y la placenta. En esta revisión nos centraremos en la afectación hepática de este síndrome. La afectación del hígado es infrecuente en este síndrome, y si aparece es siempre signo de gravedad con una considerable morbilidad perinatal. Sin embargo, la preeclampsia es la causa más frecuente de alteración hepática durante el embarazo. El me-

canismo fisiopatológico que interviene en la lesión hepática es similar al que ocurre en el riñón: presencia de vasospasmo y precipitación de depósitos de fibrina en el territorio vascular hepático³⁷. Esta alteración vascular explica los hallazgos típicos en las biopsias hepáticas de las pacientes afectas con preeclampsia, como la necrosis periportal y las lesiones isquémicas. Las manifestaciones hepáticas de la preeclampsia incluyen la elevación de las transaminasas, dolor en hipocondrio derecho, y en los casos más graves la hemorragia subcapsular o la rotura hemorrágica de la cápsula hepática. Las transaminasas se elevan de forma variable, observándose elevaciones leves hasta elevaciones más acusadas como 20 veces su valor normal. No existe tratamiento específico para la afectación hepática de la preeclampsia y su presencia es indicativa de un cuadro grave de preeclampsia y de la necesidad de una inducción del parto inmediata para prevenir el desarrollo de una eclampsia, rotura de la cápsula hepática o necrosis hepática aguda grave.

Síndrome HELLP

El síndrome HELLP es considerado, probablemente, una de las manifestaciones más graves del espectro clínico de la preeclampsia. Sin embargo, su relación con la preeclampsia es controvertida, ya que en un 20% de los casos no hay antecedentes de hipertensión ni proteinuria. Por tanto, algunos autores consideran este síndrome como una enfermedad distinta de la preeclampsia³⁸. Su incidencia es de 1 caso por cada 1.000 gestaciones y ocurre en un 10-20% de las preeclampsias consideradas graves. El síndrome HELLP se caracteriza, como su acrónimo en inglés indica, por una hemólisis (*hemolysis*), elevación de las transaminasas hepáticas (*elevated liver test*) y plaquetopenia (*low platelets count*). El síndrome HELLP ocurre fundamentalmente en el tercer trimestre del embarazo (entre la semana 28 y 36 de gestación). En un 30% de los casos el síndrome aparece después del parto, típicamente en las primeras 48 h de éste³⁹. Desde el punto de vista fisiopatológico, esta enfermedad se caracteriza por la presencia de una anemia hemolítica microangiopática asociada a una lesión vascular endotelial, precipitación de depósitos de fibrina, una activación y consumo de las plaquetas parecido a una coagulación intravascular diseminada (CID). Todos estos mecanismos provocan en el hígado infartos difusos hemorrágicos, áreas de necrosis hepática que cuando confluyen se pueden complicar con laceraciones de la cápsula hepática, hematomas parenquimatosos de gran tamaño y sangrado intraperitoneal masivo, agravado por las alteraciones de la coagulación. El factor desencadenante de este proceso se desconoce. Una de las teorías implica la liberación de ciertas proteínas de la placenta con actividad apoptoica, las cuales dañan a las células hepáticas⁴⁰. Se ha observado en algunos fetos de mujeres que han padecido este síndrome un déficit de la coenzima A-deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD), que es la causa principal del hígado graso agudo del embarazo⁴¹.

El cuadro clínico del HELLP es indistinguible de la preeclampsia, caracterizándose por la presencia de una hipertensión arterial, proteinuria, edemas, dolor abdominal epigástrico o en hipocondrio derecho, malestar general, náuseas o vómitos, cefalea y alteraciones de la visión. Aunque se debe recordar que la presencia de hipertensión arterial y/o proteinuria no se observa en todos los casos de HELLP. El dolor abdominal, las náuseas, vómitos y la elevación de las transaminasas pueden confundirnos con una hepatitis de origen viral. El diagnóstico de HELLP se debe realizar de forma precoz, debido al alto riesgo de complicaciones graves para el feto y la madre y porque el tratamiento de elección es, en la mayoría de los casos, la inducción precoz del parto. Para el diagnóstico se requiere la presencia de las 3 alteraciones analíticas principales: 1) hemólisis (esquistocitos en la extensión de sangre periférica, LDH elevada y aumento de la bilirrubina indirecta); 2) elevación de las transaminasas, y 3) presencia de plaquetopenia. La elevación de las transaminasas es variable, observándose elevaciones leves hasta elevaciones de más de 20 veces el valor normal. El recuento plaquetario tiene significación pronóstica, así pues se considera un síndrome HELLP grave cuando la cifra de plaquetas es inferior a 50.000/ μ l, moderado entre 50.000-100.000 plaquetas/ μ l y leve cuando están entre 100.000 y 150.000/ μ l. Las pruebas de imagen, como la TAC abdominal o la resonancia magnética pueden ser útiles para el diagnóstico de las complicaciones hepáticas. En un estudio se realizó una TAC abdominal o RM hepática a 34 pacientes con criterios de HELLP, detectándose alteraciones hepáticas en un 45% de las pacientes. En este estudio, las alteraciones radiológicas más frecuentes fueron el hematoma subcapsular y la hemorragia intraparenquimatosa. Ninguna de estas complicaciones se correlacionó con el grado de disfunción hepática⁴², por lo que se recomienda realizar una TAC abdominal o RM hepática a toda paciente gestante con HELLP que presente dolor abdominal en hipocondrio derecho o epigástrico, dolor cervical o en hombro derecho y/o con hipotensión arterial persistente. El diagnóstico diferencial se debe realizar especialmente con el hígado graso agudo del embarazo. Este último suele diferenciarse del HELLP por el mayor grado de insuficiencia hepática que presenta, manifestada por hipoglicemia, alargamiento del tiempo de protrombina y el fallo renal. La prueba diagnóstica *gold standard* para el diagnóstico diferencial entre estas 2 enfermedades es la biopsia hepática, pero no se recomienda su uso dado que el tratamiento de las 2 enfermedades es el mismo: interrupción del embarazo. Otras alteraciones en las que se debe realizar el diagnóstico diferencial son las hepatitis virales, la coledocolitis y otras enfermedades hematológicas, como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y el síndrome antifosfolipídico.

En el manejo de una paciente con HELLP, se debe primero estabilizar a la madre, luego determinar el estado del feto y por último decidir cuándo se debe realizar la inducción del parto o la cesárea. Las gestantes de menos de 34 semanas de gestación y con inestabilidad hemodinámica

deben ser valoradas en conjunto por un ginecólogo, hepatólogo y por un neonatólogo en centros de tercer nivel, que dispongan de una unidad de cuidados maternos y una unidad de cuidados intensivos para neonatos. El pilar del tratamiento es la finalización del embarazo, ya sea por inducción del parto, si las condiciones clínicas lo permiten, o la realización de una cesárea. Existe consenso entre los expertos de finalizar inmediatamente el embarazo si la edad gestacional de la paciente es mayor o igual a 34 semanas, si existen signos de sufrimiento en la monitorización fetal y/o si existe una afectación grave de la enfermedad: fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, infarto hemorrágico, fallo renal o desprendimiento prematuro de placenta. Se puede finalizar el embarazo mediante la inducción del parto por vía vaginal si la paciente no presenta complicaciones de cariz obstétrico ni alteraciones importantes de la coagulación (CID). Sin embargo, una proporción importante de las pacientes con HELLP requiere una cesárea para finalizar el parto (40-50%). Existe una mayor controversia de cómo tratar a las gestantes de menos de 34 semanas cuando tanto la madre como el feto están estables. La mayoría de expertos recomienda la administración de corticoides para acelerar la maduración fetal. Algunos de estos autores recomiendan la finalización del embarazo después de una tanda de corticoides, si es posible, mientras que otros expertos recomiendan la monitorización estrecha de estas gestantes en el hospital y la finalización del embarazo en las siguientes indicaciones: si se documenta la maduración pulmonar fetal, si la gestación llega a la semana 34, si existe afectación grave de la enfermedad para la madre o si existen datos de sufrimiento fetal. Se debe realizar un tratamiento de soporte en todas las gestantes mediante el control de la presión arterial, la administración de sulfato de magnesio como profilaxis de las convulsiones, reposo en cama y adoptar una posición en decúbito lateral izquierdo, lo cual mejora la hemodinámica cardíaca en estas pacientes, entre otras medidas⁴³.

Hígado graso agudo del embarazo

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una enfermedad hepática específica del embarazo muy infrecuente pero que suele ser muy grave tanto para la madre como para el feto. Ocurre casi exclusivamente en el tercer trimestre del embarazo y dada su extrema gravedad requiere un diagnóstico y tratamiento precoz para prevenir la muerte de la madre y del feto. Su incidencia es afortunadamente muy baja, siendo de un caso entre 7.000-16.000 embarazos^{44,45}. La etiopatogenia de esta enfermedad se asocia con una alteración en la β -oxidación de ácidos grasos en la mitocondria de los hepatocitos. En mujeres que han sufrido un HGAE, se han documentado mutaciones en el feto en una de las enzimas que intervienen en la beta-oxidación de ácidos grasos, en concreto de la LCHAD (*long chain hydroxacyl-CoA deshydrogenase*)⁴⁶. Durante el embarazo, el feto con déficit de LCHAD produce una gran cantidad de ácidos grasos, los

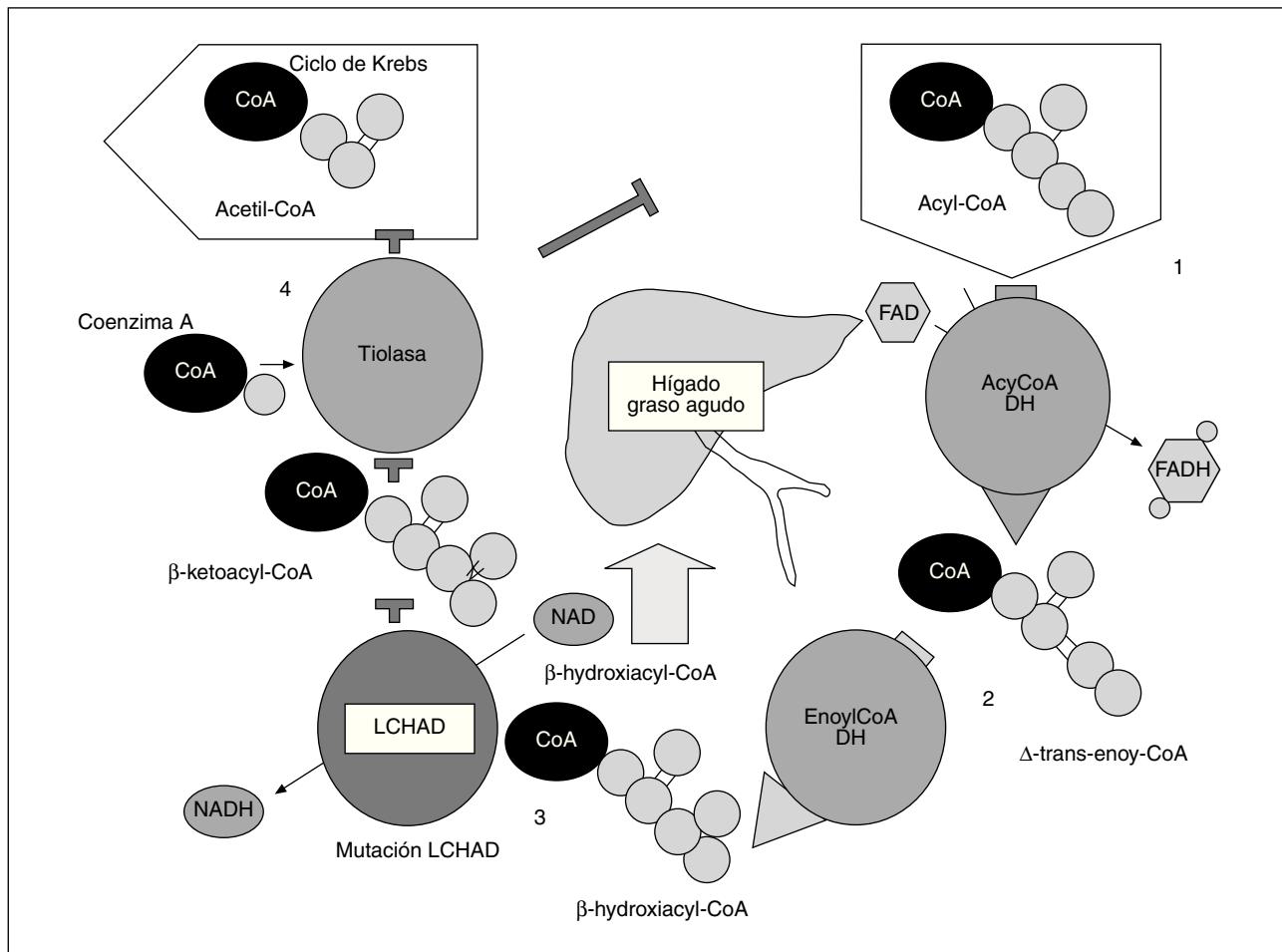


Fig. 3. Etiopatogenia del hígado graso agudo del embarazo. Durante la β -oxidación los ácidos grasos en forma de moléculas acil-CoA son oxidados en la mitocondria en 4 reacciones enzimáticas, dando lugar a acetil-CoA y coenzimas reducidos (FADH y NADH). En el HGAE se produce una mutación en el feto en la enzima LCHAD que interviene en este proceso, por lo que se acumulan ácidos grasos de cadena larga (β -hidroxiacil-CoA) en el hígado de la madre, provocando una esteatosis microvesicular o hígado graso agudo.

cuales son tóxicos para el hígado, provocando así una infiltración grasa microvesicular progresiva, la cual puede conducir a una insuficiencia hepática aguda grave en el tercer trimestre del embarazo (fig. 3).

El perfil clínico característico es una paciente que presenta, primero, un cuadro de una o dos semanas de evolución de náuseas, vómitos, dolor abdominal epigástrico o en hipocondrio derecho y anorexia. Posteriormente, el cuadro clínico se acompaña progresivamente con la aparición de ictericia, ascitis, edemas y, finalmente, un fallo hepático agudo con encefalopatía hepática. El HGAE se produce casi exclusivamente a partir de la semana 28 a la 40 de embarazo. Aproximadamente un 50% de las pacientes presenta signos de preeclampsia previamente o durante el desarrollo de esta enfermedad. Dentro de las complicaciones de esta enfermedad se han descrito casos de infección bacteriana, insuficiencia renal, pancreatitis, hipoglucemia y hemoperitoneo o sangrado vaginal debido a la coagulopatía asociada. Desde el punto de vista de las alteraciones analíticas, las pacientes afectas presentan una elevación de las transaminasas, que puede ser desde leve

a niveles por encima de 1.000 UI/ml (media de 300-500 UI/ml). La bilirrubina no suele estar elevada por encima de valores superiores a 5 mg/dl, pero valores más elevados se pueden observar si existe fallo hepático grave. Otras alteraciones son la leucocitosis, la plaquetopenia, las alteraciones de la coagulación con o sin CID, la acidosis metabólica, la insuficiencia renal, la hipoglucemia y niveles elevados de amonio plasmático. El diagnóstico de presunción del HGAE se basa en la presencia de hallazgos clínicos y analíticos compatibles, siendo suficiente en la mayoría de los casos para el diagnóstico. La prueba diagnóstica *gold standard* es la biopsia hepática, que muestra un patrón característico con infiltración grasa de los hepatocitos. Las vesículas grasas se distribuyen uniformemente alrededor del núcleo dando al citoplasma un aspecto espumoso (*foamy hepatocytes*). La infiltración grasa es microvesicular y de predominio centrolobulillar (zona 3 del lobulillo). También es frecuente observar una inflamación moderada en los espacios porta junto con colestasis. En la práctica clínica no se suele realizar la biopsia para confirmar el diagnóstico debido a que es un pro-

cedimiento invasivo, y a que el riesgo de complicaciones hemorrágicas está aumentado por la coagulopatía asociada a la enfermedad. El diagnóstico diferencial debe plantearse con las hepatitis virales agudas con insuficiencia hepática grave asociada (virus de la hepatitis A, B y E) y con el síndrome HELLP. El cuadro clínico de estas 2 entidades es frecuentemente indiferenciable del de la HGAE.

El manejo de esta enfermedad se basa en el diagnóstico precoz y la inmediata interrupción del embarazo. Las pacientes con HGAE deben ser ingresadas en centros de tercer nivel que dispongan de una UCI de neonatos y unidades de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de pacientes con insuficiencia hepática aguda grave. La interrupción del embarazo se suele realizar habitualmente por cesárea debido fundamentalmente a la rapidez con la que se puede terminar el embarazo con este procedimiento, lo cual es fundamental para el pronóstico, tanto del feto como de la madre. De hecho, hasta la fecha no se han descrito casos de mujeres con HGAE que se hayan resuelto antes del parto o de la interrupción del embarazo. En algunos casos seleccionados se puede realizar inducción del parto por vía vaginal, siempre que se pueda llevar a cabo en menos de 24 h desde el diagnóstico de la enfermedad (en casos de feto a término con inicio del trabajo del parto y estado general de la gestante conservado). La ventaja fundamentalmente del parto por vía vaginal es la disminución de la incidencia de la hemorragia grave intraperitoneal ya que se recomienda su realización si la paciente presenta un INR por debajo de 1,5 y unos valores de plaquetas por encima de 50.000/ μ l. Se recomienda la administración de antibióticos profilácticos para evitar las infecciones uterinas. Tras el parto la madre debe ser trasladada a una unidad de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de la insuficiencia hepática aguda grave para tratamiento intensivo de las complicaciones (intubación y ventilación mecánica por el coma hepático, hemodiálisis o hemodiafiltración si presenta insuficiencia renal, nutrición parenteral si existiera pancreatitis). Habitualmente, a los 2-3 días después de la interrupción del embarazo se produce una mejoría clínica y analítica con disminución de las cifras de transaminasas y mejoría de la encefalopatía. En los casos muy graves, especialmente en aquellas mujeres que presentan complicaciones graves de la enfermedad (encefalopatía, hipoglucemia, coagulopatía, etc.) o en aquellas que empeoran después de la interrupción del embarazo, deben ser trasladadas a centros de tercer nivel donde se disponga de trasplante hepático. La recuperación total del cuadro puede ocurrir en unos días o incluso en meses, pero ésta es completa, sin signos de enfermedad hepática crónica. Con el manejo actual y las mejoras en el tratamiento de soporte la mortalidad materna ha disminuido, siendo de alrededor del 7-18%, con una mortalidad fetal del 9-23%. Las infecciones y las hemorragias son las complicaciones más graves en esta enfermedad, por lo que se debe realizar un tratamiento intensivo con antibióticos profilácticos y la corrección de la coagulopatía con plasma fresco congelado, factor protrombínico o incluso factor VII recom-

TABLA III. Categorías de riesgo para el feto de la FDA para medicamentos de uso durante el embarazo

Categorías de teratogenia de la FDA
Categoría A
Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto. Medicamentos considerados «seguros»
Categoría B
En animales no han demostrado riesgo de malformaciones, pero no existen estudios controlados en mujeres gestantes. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo
Categoría C
Sin estudios en humanos ni animales, o en animales han demostrado originar malformaciones, pero estudios controlados en gestantes no han detectado casos
Categoría D
Evidencia de riesgo fetal, pero en determinadas patologías maternas los beneficios pueden superar a los riesgos
Categoría X
Evidencia de riesgo fetal. Los riesgos superan a cualquier beneficio. Medicamentos de alto riesgo, absolutamente contraindicados durante el embarazo

binante ante la existencia de una hemorragia. El transplante hepático tiene un papel limitado en esta enfermedad dado que la gran mayoría de las pacientes se recupera tras la interrupción del embarazo, pero debe ser considerado en las pacientes que presentan un deterioro progresivo de la función hepática con fallo hepático fulminante a los 2 días de la cesárea sin signos clínicos o analíticos de regeneración hepática.

La gran mayoría de las pacientes que han padecido un HGAE no se vuelven a quedar embarazadas, ya sea por elección de la paciente ante el efecto tan devastador de la enfermedad sobre el organismo o bien porque han requerido una histerectomía para control de una hemorragia posparto. Las mujeres que son portadoras de la mutación de LCHAD presentan un riesgo del 20-70% de recidiva del HGAE en sucesivas gestaciones. Todos los neonatos de pacientes que han padecido HGAE deben ser testados para mutaciones de las enzimas que intervienen en la β -oxidación de ácidos grasos, ya que el diagnóstico precoz y el tratamiento (dieta pobre en grasas, rica en carbohidratos y sustitución de los ácidos grasos de cadena larga por ácidos grasos de cadena media) previenen muchas de las complicaciones de estas enfermedades (muerte súbita del lactante, hepatopatías, cardiomopatías y alteraciones neuromusculares).

HEPATOPATÍAS AGUDAS QUE OCURREN CONCOMITANTEMENTE EN EL EMBARAZO

Hepatitis virales

Las hepatitis virales debidas a los virus de la hepatitis A, B, C y E, junto con el virus del herpes simple, citomegalovirus y virus de Ebstein-Barr, suponen la causa del 40% de las ictericias en mujeres embarazadas en EE.UU.⁴⁷. La incidencia de hepatitis virales es igual en mujeres embarazadas que en mujeres no gestantes. La hepatitis aguda A ocurre aproximadamente en 1 de cada 1.000 pacientes

gestantes, la hepatitis aguda B en 2 de cada 1.000 mujeres gestantes y la hepatitis E es rarísima en nuestro medio. Por lo general, el curso clínico de las hepatitis agudas víricas es igual que en pacientes no gestantes, y no suele plantear problemas clínicos o de consideración. Las excepciones a esta regla son las siguientes: existe una mayor incidencia de partos prematuros en mujeres gestantes infectadas por el virus de la hepatitis A en el tercer trimestre; la hepatitis por virus E, la cual es endémica en zonas de África, Asia y Centroamérica, se asocia con una alta tasa de hepatitis fulminante cuando se produce en el tercer trimestre del embarazo. Y, por último, la hepatitis por herpes simple se puede presentar como una hepatitis anictérica fulminante también en el tercer trimestre. La instauración rápida de tratamiento con aciclovir o vidarabina puede resultar en la curación de la hepatitis herpética y la mejora de la mortalidad asociada a este cuadro. En general, el tratamiento de las hepatitis virales es sintomático y no es una indicación para la interrupción del embarazo (inducción del parto o cesárea) ni para el cese de la lactancia materna. El único caso en el que se puede producir daños congénitos en el feto es en los casos de una infección por citomegalovirus durante el primer trimestre.

Todas las mujeres gestantes son testadas para el virus de la hepatitis B en su primera visita al ginecólogo durante el embarazo. A aquellas mujeres no inmunizadas contra el virus B y que se encuentran en el grupo de riesgo (conductas sexuales de riesgo, adicta a drogas por vía parenteral) se recomienda la vacunación sin que exista peligro para el feto. En las mujeres con infección por el virus B, el riesgo de transmisión perinatal al feto es especialmente alto en aquellas con una hepatitis aguda en el tercer trimestre con HBeAg (50-80%), menor en pacientes con hepatitis crónica Anti-HBe positivo (25%) y muy bajo en portadoras asintomáticas (HBsAg positivas) (menor del 5%). Los niños infectados durante el parto tienen una tasa de cronicidad de la hepatitis especialmente alto (cerca del 80-90% presentan una persistencia del HBsAg). Por lo tanto, es prioritario realizar una prevención de la transmisión materno-fetal mediante la administración de gammaglobulina hiperinmune B (0,5 ml) al neonato inmediatamente al parto y posteriormente la vacunación contra el virus B (1.^a dosis al 2.^º día, 2.^a dosis al mes y la 3.^a dosis al 6.^º mes del nacimiento).

La incidencia de infección crónica por virus C en mujeres embarazadas ronda entre el 1 y el 2,5%, según las series publicadas^{48,49}. Como en otros tipos de hepatitis víricas, el embarazo no supone un factor de agravamiento de la hepatitis crónica por virus C. La transmisión materno-fetal de esta infección, según un estudio epidemiológico italiano realizado en más de 120.000 mujeres embarazadas (de las que 370 presentaban anticuerpos contra el virus C), fue del 5,1%⁵⁰. No se ha descrito relación entre la tasa de transmisión materno-fetal y variables, como el genotipo del virus C, el método empleado en el parto (cesárea o parto vaginal) o la lactancia materna.

Los neonatos de gestantes que han padecido un episodio de hepatitis A en el tercer trimestre deben recibir inmunoprofilaxis con gammaglobulina hiperinmune a las 48 h del parto.

HEPATOPATÍAS CRÓNICAS DURANTE EL EMBARAZO

Cirrosis hepática

El embarazo es una situación poco frecuente en las mujeres con cirrosis hepática, principalmente por 2 motivos: la cirrosis se desarrolla habitualmente después de la edad reproductiva de la mujer, de hecho la incidencia de cirrosis en mujeres en edad fértil es muy baja (45 casos de cirrosis/100.000 mujeres en edad fértil), y porque la cirrosis conlleva una serie de alteraciones hormonales que provocan un estado de infertilidad en la mujer cirrótica. Sin embargo, en las dos últimas décadas, gracias a las mejoras del tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y a los nuevos tratamientos para la infertilidad, se ha observado un aumento del número de concepciones y embarazos a término en mujeres cirróticas. Sin embargo, a pesar de la mejora en el manejo de la cirrosis, la mortalidad materna por complicaciones de la hipertensión portal sigue siendo elevada (alrededor del 10,5%).

La mayoría de las complicaciones durante el embarazo en una gestante cirrótica son derivadas de un agravamiento de la hipertensión portal. Durante el embarazo se produce una serie de cambios fisiológicos, como el aumento del volumen intravascular, que aumenta a su vez el flujo venoso portal. Al mismo tiempo, también se produce una compresión de la vena cava inferior por el feto que aumenta la resistencia en las venas colaterales del sistema portal. Estos 2 cambios sumados provocan un aumento significativo del grado de hipertensión portal. El empeoramiento de la hipertensión portal afecta a varios órganos de la economía, provocando un amplio abanico de complicaciones durante el embarazo. Así, la hipertensión portal desencadena en el tracto digestivo la aparición de varices esofágicas con el consiguiente riesgo de sangrado digestivo y episodios de translocación de gérmenes desde el tracto digestivo hacia otros órganos, fenómeno implicado en la patogenia de la PBE. En el riñón se produce una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con la consiguiente reabsorción de Na⁺ en los túbulos renales y la aparición de ascitis. El empeoramiento de la hipertensión portal provoca una vasodilatación esplácnica, una hipovolemia efectiva en dicho territorio y una vasoconstricción arterial renal, la cual puede desencadenar un fracaso renal, situación conocida como síndrome hepatorrenal. A nivel del bazo, el aumento del flujo arterial esplénico aumenta el riesgo de desarrollar aneurismas de la arteria esplénica y el riesgo de hemoperitoneo. El hiperesplenismo asociado a la hipertensión portal provoca una plaquetopenia, que junto con el resto de alteraciones de la coagulación de la cirrosis aumentan el riesgo de sangrado uterino durante el parto (fig. 4).

La hemorragia por varices esofágicas es la complicación más frecuente y grave en las pacientes gestantes. Se produce fundamentalmente durante el segundo y tercer trimestre, donde el grado de expansión de la volemia plasmática es mayor y también la compresión de la vena cava inferior, por el crecimiento del feto. La prevalencia

Fig. 4. Complicaciones de la hipertensión portal durante el embarazo. La hipertensión portal es un síndrome que afecta a varios sistemas del organismo. A nivel del tracto gastrointestinal favorece el desarrollo de varices esofágicas y, por tanto, de hemorragia digestiva; además, la hipertensión portal favorece la traslocación de bacterias y productos bacterianos, que es el mecanismo fisiopatológico de la mayoría de infecciones en la cirrosis, incluyendo la peritonitis bacteriana espontánea (PBE). A nivel renal se produce una activación del sistema renina-angiotensina aldosterona con la disminución de excreción renal de sodio y la formación de ascitis y/o síndrome hepatorenal (SHR). A nivel del bazo, durante el embarazo aumenta la posibilidad de desarrollo y rotura de aneurismas de la arteria esplénica. Finalmente, a nivel del sistema nervioso central (SNC), la hipertensión portal juega un papel fundamental en la patogenia de la encefalopatía hepática. Todas estas complicaciones se pueden observar en la mujer cirrótica tanto si es gestante como si no.

Complicaciones de la hipertensión portal durante el embarazo			
Tracto GI	Riñón	Bazo	SNC
			
Varices Traslocación bacteriana PBE	Ascitis SHR	Aneurisma a. esplénica Plaquetopenia	Encefalopatía hepática

de la hemorragia por varices esofágicas depende del grado de severidad de la hepatopatía. Así, en las pacientes cirróticas compensadas la prevalencia de la hemorragia por varices esofágicas es de entre un 18 y un 32%, según las series de casos publicadas, aumentado hasta el 50% en aquellas pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa y, finalmente, de hasta un 78% en aquellas mujeres con varices esofágicas diagnosticadas previamente al embarazo^{51,52}. La mortalidad asociada a esta complicación es del 18-50%, según las series⁵³.

El tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas en pacientes gestantes se basa fundamentalmente en el tratamiento endoscópico mediante la ligadura con bandas. La gastroscopia parece un procedimiento seguro durante el embarazo, siendo el mayor riesgo el de la hipoxia fetal si se realiza sedación farmacológica y por la postura de la madre durante el procedimiento, aunque no se han documentado casos de partos prematuros o malformaciones fetales en mujeres a las que se les ha realizado una endoscopia digestiva. El tratamiento farmacológico de la hemorragia por varices está contraindicado durante el embarazo por sus efectos adversos sobre el feto. La somatostatina y el octreótido (análogo de la somatostatina empleado en EE.UU. para el tratamiento de la hemorragia por varices esofágicas) son inhibidores de la hormona del crecimiento y su efecto vasoconstrictor puede provocar una disminución de la perfusión placentaria (categoría B/C). La terlipresina, análogo de la vaso-presina, también está contraindicada por su efecto vasoconstrictor, que aumenta el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta, la hipoxia fetal y la isquemia periférica y miocárdica (categoría X). Por todo ello, el tratamiento de primera elección ante una gestante con sangrado variceal es la realización de una gastroscopia urgente y ligadura de las varices esofágicas.

Aunque el TIPS está generalmente contraindicado durante el embarazo por el riesgo para el feto que conlleva la exposición a radiaciones ionizantes, su uso puede ser recomendado ante hemorragias incontrolables con trata-

miento endoscópico. Está estimado que el riesgo de malformaciones fetales no aumenta considerablemente hasta que no se sobrepasan los 150 mGy y que es prácticamente nulo con dosis inferiores a 50 mGy. Hasta la fecha sólo hay documentados 3 casos en los que se practicó un TIPS para el control de hemorragias refractarias a tratamiento endoscópico⁵⁴⁻⁵⁶. En los 3 casos, la madre sobrevivió a la hemorragia por varices y en uno de los 3 el neonato falleció por un distres respiratorio secundario a un parto prematuro, sin relación con el procedimiento del TIPS.

Se recomienda que a toda mujer cirrótica se le realice una gastroscopia previa al embarazo, o en el segundo trimestre, para valorar la presencia de varices esofágicas de cara a iniciar tratamiento profiláctico primario. El tratamiento de la profilaxis de la hemorragia por varices en gestantes es controvertido. Por una parte, los betabloqueantes tienen conocidos efectos adversos para el feto (categoría C de la FDA). Sin embargo, dada la gran morbimortalidad de una hemorragia por varices, su uso podría estar indicado en mujeres con varices grandes con puntos rojos, donde el riesgo de sangrado es muy alto. Otra opción es la realización de ligadura endoscópica profiláctica en mujeres con varices esofágicas previa al embarazo (situación ideal) o durante el segundo trimestre si la endoscopia de screening se realiza durante la gestación.

Otro tema controvertido en el manejo de las mujeres con cirrosis e hipertensión portal es cómo manejar el alumbramiento. El riesgo de sangrado por varices esofágicas es especialmente elevado durante el parto por el aumento de la presión intraabdominal durante las maniobras de Valsalva. Por tanto, muchos ginecólogos abogan por la realización de una cesárea o parto vaginal con fórceps bajo anestesia epidural para disminuir el riesgo de hemorragia variceal durante el parto. Sin embargo, durante la cesárea existe una mayor riesgo de hemoperitoneo por la rotura de alguna colateral venosa de la pared abdominal. Las descompensaciones ascíticas ocurren raramente durante el embarazo, debido al aumento de la presión intraabdominal, que actúa oponiendo una resistencia a la

extravasación de líquido desde la circulación esplácrica. Si se presenta, el tratamiento consiste en una dieta hiposódica y diuréticos, al igual que en mujeres no gestantes. No se han descrito casos de peritonitis bacteriana espontánea durante el embarazo, pero si se presentase alguno el tratamiento consiste en la administración de cefalosporinas de tercera generación.

La encefalopatía hepática es otra de las complicaciones clásicas de la hipertensión portal. Al igual que en pacientes no gestantes, la encefalopatía se puede desencadenar ante una serie de factores, como la administración de diuréticos, hemorragia digestiva alta, la hiponatremia y la administración de benzodiazepinas. El tratamiento de elección en mujeres gestantes es también la lactulosa y/o tratamiento antibiótico.

La rotura del aneurisma de la arteria esplénica es una complicación cuya frecuencia está aumentada durante el embarazo en mujeres con cirrosis hepática, estimándose un riesgo del 2,6% en este grupo de pacientes. De hecho, del total de las roturas de aneurismas esplénicos, el 20% se produce durante el embarazo (70% de éstas en el tercer trimestre). Esta complicación, habitualmente, cursa con una hemorragia intraperitoneal de rápida instauración y shock hipovolémico, con una mortalidad materno-fetal de alrededor del 80%⁵⁷. El mecanismo por el cual se producen los aneurismas de la arteria esplénica se desconoce, pero se piensa que el flujo arterial aumentado por la cirrosis y el embarazo puede jugar un papel en la patogenia de estas lesiones, así como también la elasticidad alterada de los vasos sanguíneos por el hiperestrogenismo. El manejo de estas complicaciones son la esplenectomía, la embolización del aneurisma o la colocación de un stent intraarterial. Las 2 últimas opciones son las preferibles en pacientes con hipertensión portal, ya que la abundante circulación colateral en estos pacientes dificulta la realización de una intervención quirúrgica.

Otra de las complicaciones relativamente frecuentes en las mujeres cirróticas embarazadas es la hemorragia vaginal posparto, la cual se estima que se produce en un 7-10% de los casos. Esto es debido, en parte, a las alteraciones de la coagulación que presentan habitualmente los pacientes cirróticos. El tratamiento es el mismo que en las gestantes no cirróticas: transfusión de hemoderivados para la corrección de la coagulopatía, administración de oxitocina y la ligadura de los vasos sanguíneos o histerectomía si fracasa el tratamiento conservador.

La tasa de aborto espontáneo en mujeres cirróticas está aumentada con respecto a mujeres no cirróticas, siendo, según las series, del 30 al 40%. El aborto en estas pacientes acontece en relación a complicaciones, como la hemorragia digestiva, el fallecimiento de la madre, retraso del crecimiento intrauterino y complicaciones maternas durante el parto. En aquellos embarazos que llegan a término, el riesgo de prematuridad está aumentado, con una tasa superior al 25%. La mortalidad perinatal también está aumentada, siendo alrededor del 18%. Probablemente, actualmente la morbilidad fetal de pacientes cirróticas sea menor, ya que estos datos han sido extraídos

de series de casos antiguas, cuando no se disponía de las medidas de reanimación neonatal que hay hoy en día.

Hepatitis crónicas

La complicación más relevante de las hepatitis crónicas durante el embarazo es la transmisión vertical materno-fetal. En áreas endémicas, la transmisión vertical es la causa responsable de la mayoría de infectados crónicamente por el virus B. Esto es debido a la alta tasa de cronificación de la infección cuando un sistema inmune inmaduro, como es el caso de los neonatos, se expone al virus B. De hecho, en el período neonatal, el 80-90% de los niños expuestos al virus cronifican la infección, mientras que esto sólo pasa en el 5% de los adultos expuestos. La transmisión se produce, principalmente, por transmisión placentaria, si bien también se puede producir durante el parto o la lactancia. Para evitar la transmisión, al igual que en las hepatitis agudas por virus B, se debe administrar gammaglobulina hiperinmune anti-B al neonato antes de las 12 h del alumbramiento y, posteriormente, la vacunación contra el virus B. Esta actitud terapéutica tiene una eficacia del 90% a la hora de evitar la transmisión vertical. El riesgo de transmisión es directamente proporcional a la carga viral del virus B en plasma materno, por lo que algunos autores abogan por el tratamiento con antivirales en el tercer trimestre en mujeres con carga viral muy elevada. Existen en la literatura médica 2 estudios que han evaluado el uso de lamivudina en el embarazo; en uno de ellos se administraba lamivudina en el tercer trimestre, junto con la profilaxis habitual (gammaglobulina y vacunación), y se comparaba con una cohorte retrospectiva de mujeres con hepatitis crónica por VHB a las que se trataba con la profilaxis habitual⁵⁸. En este estudio se observó una transmisión vertical en mujeres tratadas con lamivudina, comparado con el grupo de la profilaxis habitual del 12,5 vs 28%, respectivamente. En el otro estudio, realizado en China, se incluyó a pacientes que antes del embarazo ya estaban bajo tratamiento con lamivudina y se compararon con un grupo histórico. En este otro estudio la tasa de transmisión en el grupo tratado con lamivudina fue del 0%, y los autores lo comparaban con un grupo tratado únicamente con inmunoprofilaxis activa (vacunación contra el virus B), en el que la tasa de transmisión era de alrededor del 70%⁵⁹. La lamivudina, a pesar de estar catalogada por la FDA como categoría C, es un fármaco que se ha experimentado ampliamente en mujeres embarazadas infectadas por el VIH, sin evidenciar ningún efecto adverso para la madre o el feto durante su uso⁶⁰. La telivudina es otro fármaco antiviral que no ha mostrado riesgo de teratogenicidad en estudios animales y que también se puede utilizar en el embarazo (categoría B). Actualmente, no existen estudios aleatorizados con un gran número de pacientes que apoyen el uso de tratamiento antiviral sistemáticamente durante el embarazo, por lo que la decisión de administrarlo dependerá del criterio del médico y de la paciente.

La transmisión materno-fetal de la hepatitis crónica por virus C es, en cambio, más baja que la del virus B, siendo del 4-10%, según las series⁶¹. El riesgo es mayor en mujeres gestantes con carga viral elevada, al igual que en las gestantes con hepatitis crónica B. Actualmente no existe ninguna medida terapéutica eficaz para disminuir el riesgo de transmisión del virus C. La realización de una cesárea, al igual que en el virus B, no parece disminuir el riesgo de transmisión del virus C⁶².

Existe controversia sobre si la infección crónica por virus C durante el embarazo tiene efectos deletéreos sobre el feto^{63,64}, la evolución normal del embarazo o si tras el embarazo aumentan la necroinflamación y la fibrosis hepática⁶⁵.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune, desde el punto de vista teórico, debe mejorar con el embarazo debido a los cambios hormonales y al cambio de expresión de citoquinas en el que predomina la respuesta T helper 2, la cual se asocia con fenómenos de inmunotolerancia. Sin embargo, en un número significativo de pacientes la hepatitis autoinmune se puede exacerbar durante el embarazo, con una tasa de recidiva de la hepatitis autoinmune del 12-21%⁶⁶. La tasa de recidiva posparto varía desde el 12,5 hasta el 85%. Esta gran variabilidad de la frecuencia de recidiva de la hepatitis se debe a que en muchos casos la terapia inmunosupresora, o bien se mantenía o bien se suspendía durante el embarazo en las series de casos analizados. En las series antiguas se describen varias complicaciones materno-fetales en gestantes con hepatitis autoinmune. En la serie descrita más reciente, Schramm et al describen en 49 mujeres con hepatitis autoinmune una tasa de aborto del 17%, una tasa de recidiva de la hepatitis autoinmune del 21% durante el embarazo y del 52% después del embarazo⁶⁷. Dado el riesgo de recidiva de la hepatitis se recomienda el uso de tratamiento inmunosupresor durante el embarazo. Los corticoides son seguros durante el embarazo (categoría B), mientras que la azatioprina se ha asociado a malformaciones fetales y retraso del crecimiento (categoría C). Sin embargo, la azatioprina ha sido utilizada exitosamente durante el embarazo en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide, con beneficios que compensan con creces su potencial teratógeno⁶⁸. A pesar de que es posible un embarazo sin complicaciones en este grupo de pacientes, se debe realizar una monitorización estrecha de estas pacientes ante las posibles complicaciones para el feto o la madre.

Otras enfermedades hepáticas

En pacientes con enfermedad de Wilson compensada, se debe continuar con el tratamiento médico ya que su suspensión durante el embarazo se asocia a la aparición de crisis hemolíticas, fallo hepático fulminante y muerte. No se recomienda el tratamiento con D-penicilamina por sus

conocidos efectos teratogénicos, aunque hay casos descritos de gestaciones sin malformaciones fetales con dosis bajas de D-penicilamina (25-50% de la dosis). Parece ser que el mecanismo por el que estos tratamientos son teratogénicos es por su potente acción quelante del cobre, la cual impide que éste llegue al feto. El cobre es un oligoelemento esencial durante el proceso de embriogénesis, por lo que un tratamiento muy agresivo de la enfermedad de Wilson puede ser un factor importante para la aparición de malformaciones fetales. El tratamiento de elección probablemente en mujeres con enfermedad de Wilson sea el acetato de zinc o la trientina a dosis bajas. Un estudio prospectivo, en el que se evaluó la seguridad y la eficacia, demostró que el acetato de zinc es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Wilson en mujeres gestantes por su acción quelante del cobre, más fisiológica y menos intensa⁶⁹.

Existe escasa información sobre embarazo y otras enfermedades hepáticas, como la hemocromatosis o las cirrosis biliares primarias, debido a que son enfermedades que suelen cursar con infertilidad y se desarrollan habitualmente en edades avanzadas.

Embarazo y trasplante hepático

Aunque no es muy frecuente, existen casos de embarazos a término en pacientes con antecedentes de trasplante hepático. Los niños de mujeres trasplantadas de hígado presentan un mayor riesgo de prematuridad (35 vs. 11%) y bajo peso al nacimiento (34 vs. 8,4%), comparado con la población general. La tasa de alteraciones congénitas en estos niños durante el embarazo es igual a la de la población general. Sin embargo, un estudio reciente muestra una asociación entre el micofenolato, el aborto en el primer trimestre y anomalías fetales⁷⁰. Las complicaciones maternas están aumentadas en pacientes con trasplante hepático; así, existe un mayor riesgo de hipertensión arterial, preeclampsia y la necesidad de realizar una cesárea. El riesgo de hipertensión arterial es mayor en mujeres con tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, seguido de tacrolimus y corticoides. El riesgo de rechazo durante el embarazo no es diferente de las mujeres no gestantes. Los expertos recomiendan posponer el embarazo al menos 1 año desde el trasplante, donde habitualmente la función de injerto es óptima, la medicación inmunosupresora requerida para evitar el rechazo y la tasa de infecciones oportunistas son menores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ch'Ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002;51:876-80.
2. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clin Obstet Gynecol. 1998;41:597-605.
3. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987; 26:291-302.

4. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55:231-5.
5. Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med.* 1996;41:871-4.
6. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: Epidemiologic findings from a large cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 1):811-4.
7. Zhang J, Cai WW. Severe vomiting during pregnancy: antenatal correlates and fetal outcomes. *Epidemiology.* 1991;2:454-7.
8. Buckwalter JG, Simpson SW. Psychological factors in the etiology and treatment of severe nausea and vomiting in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5 Suppl Understanding):S210-S214.
9. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1333-7.
10. Golberg D, Szilagyi A, Graves L. Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2007;110:695-703.
11. Fejzo MS, Ingles SA, Wilson M, Wang W, Macgibbon K, Romero R, et al. High prevalence of severe nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum among relatives of affected individuals. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008.
12. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):277-84.
13. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH, Pekary AE, Hershman JM. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:1333-7.
14. Yost NP, McIntire DD, Wians FH, Jr., Ramin SM, Balko JA, Leveno KJ. A randomized, placebo-controlled trial of corticosteroids for hyperemesis due to pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:1250-4.
15. Nelson-Piercy C, Fayers P, de SM. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2001;108:9-15.
16. Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, Isada NB, Pryde PG, Evans MI. Hyperemesis gravidarum. Effects on fetal outcome. *J Reprod Med.* 1996;41:871-4.
17. Tsang IS, Katz VL, Wells SD. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum. *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55:231-5.
18. Trogstad LI, Stoltenberg C, Magnus P, Skjaerven R, Irgens LM. Recurrence risk in hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2005;112:1641-5.
19. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 1):285-92.
20. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1209-17.
21. Keitel V, Vogt C, Haussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131:624-9.
22. Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1649-53.
23. Keitel V, Vogt C, Haussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131:624-9.
24. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, Geenes VL, Chambers J, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2007;133:507-16.
25. Reyes H, Palma J, Ribalta J. Recurrent familial cholestasis disclosed by pregnancy. *Gastroenterology.* 1998;114:1354-5.
26. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47:1067-76.
27. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005;129:894-901.
28. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2005;129:894-901.
29. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42:1399-405.
30. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med.* 2006;34:383-91.
31. Zecca E, De LD, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2006;117:1669-72.
32. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26:358-64.
33. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:890-5.
34. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40:467-74.
35. Sentihas L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(2 Pt 2):458-60.
36. Heinonen S, Kirkkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999;94:189-93.
37. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. *N Engl J Med.* 1976;295:578-82.
38. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:311-6.
39. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:1000-6.
40. Martin JN, Jr., Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:914-34.
41. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, 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.
42. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1820-5.
43. Spinelli L, Ferro G, Nappi C, Farace MJ, Talarico G, Cinquegrana G, et al. Early diastolic time intervals during hypertensive pregnancy. *Clin Cardiol.* 1987;10:567-72.
44. Pockros PJ, Reynolds TB. Acute fatty liver of pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1985;30:601-2.
45. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut.* 1994;35:101-6.
46. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:2293-300.
47. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47:1067-76.
48. Salmeron J, Gimenez F, Torres C, Ros R, Palacios A, Quintero D, et al. Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998;90:841-50.
49. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000;31:751-5.
50. Archimandritis A, Christopoulou V, Tsirantonaki M, Vlachoyiannopoulos P, Zavos G, Aroni K. Budd-Chiari syndrome in

- the context of antiphospholipid syndrome: diagnostic and therapeutic implications [letter]. *Lupus*. 1995;4:329-31.
51. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg*. 1982;143:421-5.
 52. Pajor A, Lehoczky D. Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. Review and report on the management. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30:193-7.
 53. Russell MA, Craig SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 1998;22:156-65.
 54. Lodato F, Cappelli A, Montagnani M, Colecchia A, Festi D, Azzaroli F, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman. *Dig Liver Dis*. 2008;40:387-90.
 55. Savage C, Patel J, Lepe MR, Lazarre CH, Rees CR. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for recurrent gastrointestinal bleeding during pregnancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:902-4.
 56. Wilberger JE, Vorwerk D, Winograd R, Stangardt A, Busch N, Gunther RW. New TIPS placement in pregnancyin recurrent esophageal varices hemorrhage-assesment of fetal radiation exposure. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 1999;429-31.
 57. Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2479-88.
 58. van ZM, van Nunen AB, Nieters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10:294-7.
 59. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2004;10:910-2.
 60. Watts DH, Covington DL, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:985-92.
 61. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol*. 2006;5:231-6.
 62. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005;192:1872-9.
 63. Floreani A, Paternoster D, Zappala F, Cusinato R, Bombi G, Grella P, et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:325-9.
 64. Jaffery T, Tariq N, Ayub R, Yawar A. Frequency of hepatitis C in pregnancy and pregnancy outcome. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15:716-9.
 65. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet*. 2000;356:1328-9.
 66. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:556-60.
 67. Schramm C, Herkel J, Beuers U, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:556-60.
 68. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, Schaefer C, Cohen-Kerem R, av-Citrin O, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007;79:696-701.
 69. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000;31:364-70.
 70. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82:1698-702.