

Hígado y embarazo

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

ENF. PROPIAS *pág. 107*

ENF. CONCOMITANTES *pág. 113*

ENF. PREVIAS *pág. 117*

ÁNGEL PALACIOS
Y JAVIER SALMERÓN
Unidad Clínica de Aparato
Digestivo. Hospital Universitario
San Cecilio. Granada. España.

Clasificación y diagnóstico de las alteraciones hepáticas durante el embarazo

Puntos clave

En el embarazo puede haber 3 tipos de alteraciones hepáticas: previas, propias y concomitantes con el embarazo.

En el embarazo normal, no hay afección de la función hepática, aunque ciertos parámetros que se utilizan como test hepáticos pueden estar alterados.

Aunque en todas las enfermedades hepáticas durante el embarazo pueden presentarse alteraciones analíticas comunes, se clasifican en 2 grupos, según predomine la colestasis o la citólisis.

Las enfermedades hepáticas propias del embarazo más graves se suelen presentar en el tercer trimestre de la gestación.

La edad gestacional es la mejor guía para el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas de la embarazada.

La enfermedad hepática es una complicación infrecuente en el embarazo e incluye desde alteraciones bioquímicas anodinas hasta una insuficiencia hepática grave, que puede llevar a la muerte de la gestante, el feto o ambos¹. Las alteraciones hepáticas pueden ser previas, concomitantes y propias del embarazo. Estas últimas aparecen y desaparecen con él².

Clasificación de las enfermedades hepáticas en el embarazo

En la tabla 1, se esquematizan las enfermedades hepáticas del embarazo que se desarrollan en artículos posteriores. Hay que tener en cuenta que:

- Todas las enfermedades hepáticas se pueden presentar *de novo* durante el embarazo, independientemente de cómo se desarrolle éste.
- Las enfermedades previas al embarazo pueden tener características especiales durante este período.
- Las enfermedades hepáticas propias del embarazo aparecen y desaparecen con la gestación, y suelen desarrollarse en relación con un tiempo determinado de gestación, lo que ayuda a diagnosticarlas.

Cambios hepáticos en el embarazo normal

En el embarazo normal, el edema pretibial es frecuente por la presión del útero grávido contra el drenaje venoso y linfático de los

miembros inferiores. Las arañas vasculares, especialmente en tórax, espalda y cara, y el eritema palmar se presentan sobre todo en el tercer trimestre en un 60% de las gestantes, debido a la mayor tasa de estrógenos circulantes, y desaparecen después del parto.

La alanina-aminotransferasa (ALT) es normal, suele disminuir la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), y aumenta al triple la fosfatasa alcalina por la producción placentaria. Por otro lado, disminuye la albúmina (1 g/100 ml) y aumentan el colesterol, los triglicéridos y la alfa-fetoproteína. Cuando el embarazo progresa, suele haber un aumento de la velocidad de sedimentación globular, de la ceruloplasmina, la transferrina, el cobre, la alfa-1-antitripsina y los factores de coagulación³. En un seguimiento de 381 embarazadas para valorar la actividad de las enzimas hepáticas desde la semana 16 de gestación⁴ (fig. 1), se observa la distribución en percentiles de las enzimas hepáticas. El 75% de las gestantes mantuvieron concentraciones de AST y ALT inferiores a 20 U/l y de GGT inferior a las 15 U/l. El 50% de las gestantes presentaron una elevación progresiva de la fosfatasa alcalina desde la semana 32, que osciló entre 300-500 U/l. La lactato deshidrogenasa se comportó de forma parecida, pero siempre dentro de los rangos de la normalidad. En 28 gestantes (7,4%) la ALT estaba aumentada. Sin embargo, estas alteraciones fueron leves, transitorias y sin causa aparente, excepto 1 caso de síndrome HELLP, 3 preeclampsias y 1 colestasis gravídica.

Las biopsias hepáticas realizadas en embarazos no complicados confirman la ausencia de cambios significativos^{5,6}. El embarazo induce alteraciones importantes en el metabolismo lipídico biliar y en la función de la vesícula⁷. En la fase temprana del embarazo, la vesícula biliar aumenta de tamaño y aumentan los ácidos biliares, pero no cambia la saturación

Lectura rápida



Aunque hay enfermedades hepáticas propias del embarazo, enfermedades que aparecen durante el embarazo y desaparecen tras el parto, la gestante puede presentar cualquier enfermedad del hígado.

En el primer trimestre, la enfermedad hepática propia del embarazo es la hiperemesis gravídica. Del segundo al tercer trimestre, la colestasis intrahepática, la preeclampsia o eclampsia y el síndrome HELLP. En el tercer trimestre, la esteatosis aguda del embarazo, la rotura hepática o el hematoma subcapsular y el síndrome de Budd-Chiari.



de colesterol de la bilis. En la última fase del embarazo, la vesícula biliar permanece agrandada y se modifican la composición de los ácidos biliares: el quenodesoxicólico se reduce y la bilis está sobresaturada de colesterol. Se piensa que ambos hechos contribuyen a la formación de cálculos en la mujer embarazada (6%)⁸. Otro factor implicado es la disminución del vaciamiento vesicular con retención de cristales de colesterol^{9,10}. La prevalencia de ictericia es 1/1.500-5.000 (0,067%) gestaciones: el 50% son secundarias a hepatitis virales; el 30%, a colestasis gravídica, y el 20%, a otras entidades.

Algoritmo diagnóstico de las enfermedades hepáticas en el embarazo

Aunque es difícil sistematizar todas estas enfermedades, el diagnóstico se basa en 3 pilares fundamentales: la clínica relacionada con la edad gestacional¹¹, las alteraciones analíticas y las pruebas complementarias, entre las que destaca la ecografía. A pesar de que los síntomas son comunes, cuando se unen a la edad gestacional son de gran utilidad en el

diagnóstico (tabla 2). En esta revisión se desarrollan 2 algoritmos para facilitar el diagnóstico de las enfermedades hepáticas, tanto propias como concomitantes al embarazo, según las alteraciones analíticas predominantes: colestasis o citólisis. Estos algoritmos se entienden flexibles y no necesariamente indican la única vía diagnóstica, teniendo en cuenta que la mayoría de los procesos pueden presentar alteraciones analíticas comunes.

Colestasis en la gestación

La aparición de colestasis obliga a desarrollar un estudio protocolizado para llegar a su diagnóstico (fig. 2). El primer paso es la realización de una ecografía abdominal.

Ecografía normal. Los antecedentes de colestasis en embarazos previos orientan a una *colestasis gravídica*, que suele aparecer en el segundo o el tercer trimestre. Cursa con prurito generalizado y aumento importante de enzimas de colestasis. No suele haber síntomas digestivos acompañantes, y si los hay, son muy inespecíficos: náuseas, vómitos y, ocasionalmente, dolor en el hipocondrio derecho. La presencia de náuseas y vómitos sin otros síntomas indica una *hiperemesis gravídica*, característica del primer trimestre. Se presenta en primíparas jóvenes, con moderada elevación de bilirrubina y ALT. El cuadro digestivo impide una adecuada

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades hepáticas en el embarazo

Enfermedades hepáticas propias del embarazo	Trimestre de presentación
Hiperemesis gravídica	1.º
Colestasis gravídica	2.º o 3.º ^{er}
Preeclampsia y eclampsia	2.º o 3.º ^{er}
Síndrome de HELLP	2.º o 3.º ^{er} o posparto
Esteatosis aguda del embarazo	3.º ^{er}
Enfermedades hepáticas concomitantes con el embarazo	
Hepatitis aguda (virales y tóxicas)	Cualquiera
Tumores hepáticos	Cualquiera
Síndrome de Budd-Chiari	3.º ^{er} o posparto
Litiasis biliar y colecistitis	Cualquiera
Enfermedades hepáticas previas al embarazo	
Ictericias metabólicas constitucionales	
Hepatitis crónicas	
Cirrosis hepática	
Trasplante hepático	

Lectura rápida



En el embarazo normal no hay alteraciones en los test de función hepática, salvo un aumento de la fosfatasa alcalina debido a la producción placentaria de esta enzima.

En el embarazo hay una alteración del funcionamiento de la vesícula biliar y de la composición de los ácidos biliares que contribuye a la formación de cálculos biliares.

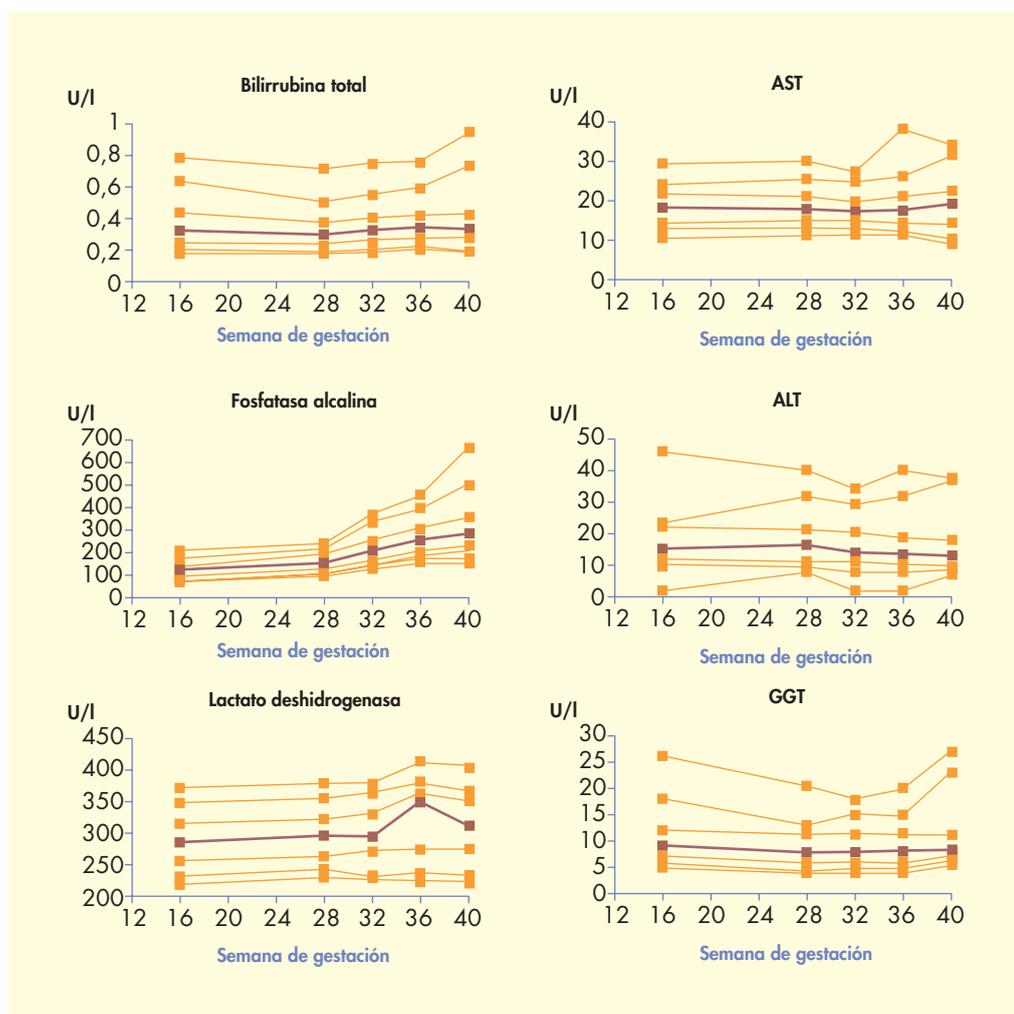


Figura 1. Perfil de la bilirrubina total, las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina y GGT) y lactato deshidrogenasa (LDH) desde la semana 16 de edad gestacional hasta el parto¹.

Tabla 2. Diagnóstico de las enfermedades hepáticas en el embarazo según síntomas y edad gestacional

Síntomas	Enfermedades propias del embarazo (trimestre)	Enfermedades no asociadas con el embarazo
Náuseas y vómitos	Hiperemesis gravídica (1.º) Preeclampsia/eclampsia (2.º o 3.º) Síndrome HELLP (2.º o 3.º) Esteatosis aguda del embarazo (3.º)	Enfermedad del tracto biliar Hepatitis aguda viral Hepatotoxicidad por fármacos
Dolor en cuadrante superior derecho del abdomen	Preeclampsia/eclampsia (2.º o 3.º) Síndrome HELLP (2.º o 3.º) Esteatosis aguda del embarazo (3.º) Hematoma hepático/rotura (3.º) Síndrome de Budd-Chiari (3.º)	Enfermedad del tracto biliar Hepatitis aguda viral Tumores hepáticos Hígado de estasis
Prurito	Colestasis intrahepática (2.º o 3.º)	Cirrosis biliar primaria Hepatotoxicidad por fármacos
Ictericia	Hiperemesis gravídica (1.º) Colestasis intrahepática (2.º o 3.º) Preeclampsia/eclampsia (2.º o 3.º) Síndrome HELLP (2.º o 3.º) Esteatosis aguda del embarazo (3.º)	Coledocolitiasis Hepatitis viral aguda Hepatotoxicidad por fármacos Exacerbación de enfermedades previas al embarazo

Lectura rápida



Las enfermedades hepáticas en el embarazo cursan con colestasis, citólisis o ambas. Desde el punto de vista práctico se han planteado 2 algoritmos diagnósticos (colestasis/citolisis), partiendo siempre de la realización de una ecografía abdominal. No obstante, en la mayoría de los procesos pueden simultanearse ambas alteraciones analíticas.

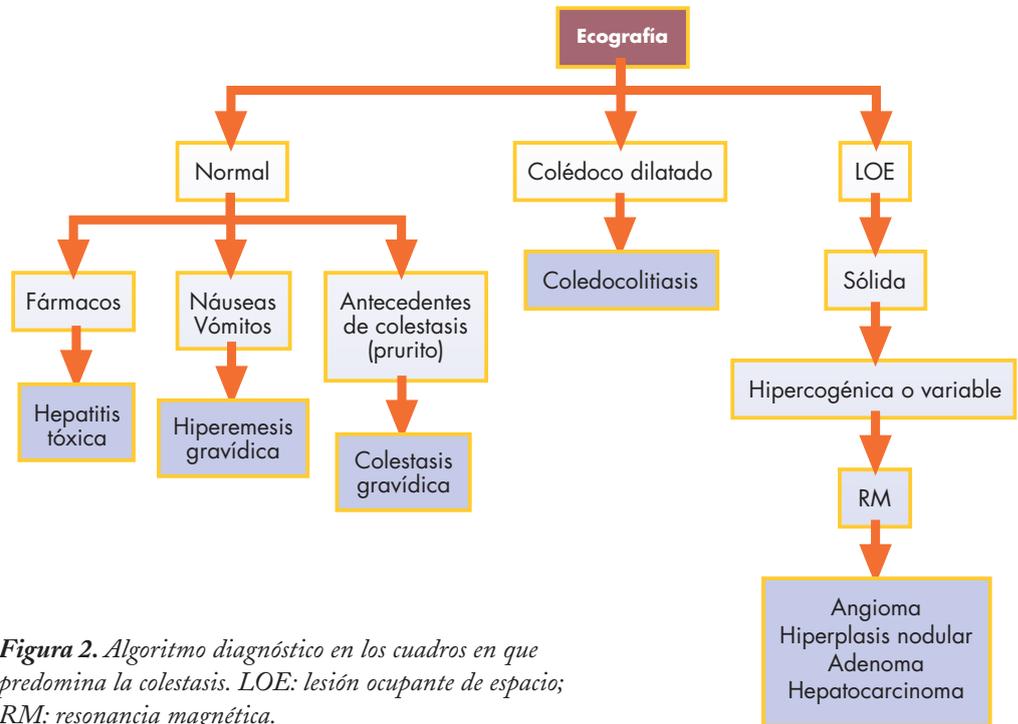


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en los cuadros en que predomina la colestasis. LOE: lesión ocupante de espacio; RM: resonancia magnética.

nutrición y los casos más graves terminan en deshidratación y malnutrición. Éste es el primer diagnóstico que considerar en los casos de alteraciones de la función hepática en el primer trimestre. Es importante no olvidar en la anamnesis la ingesta de fármacos, que indicaría una *hepatitis tóxica*. Se desconoce su frecuencia; no obstante, es raro que se presente en el embarazo, ya que la prescripción de fármacos está muy restringida y, además, las gestantes son reacias a tomar cualquier tipo de medicación por las implicaciones que pueden tener para el feto. El cuadro clínico es similar al de las pacientes no gestantes. El primer síntoma es la ictericia combinada con el prurito, sin modificación del estado general.

Ecografía con dilatación de vías biliares. Es necesario diagnosticar cualquier proceso benigno o maligno que origine la obstrucción de la vía biliar y tomar las medidas terapéuticas oportunas. La clínica y la analítica son similares a las de la mujer no embarazada.

Ecografía con presencia de lesiones ocupantes de espacio (LOE) sólidas. Es habitual que el diagnóstico sea casual durante la ecografía. Hay que completar el estudio con otras técnicas, ya sean radiológicas o de resonancia magnética, para adoptar una decisión diagnosticoterapéutica. Los *tumores hepáticos* durante el embarazo no son frecuentes¹². Los hemangiomas hepáticos pueden aumentar de tamaño con el embarazo, pero el sangrado es excepcional. El carcinoma hepatocelular en la mujer gestante es poco frecuente¹³, ya que suele aparecer en edades avan-

zadas o en casos de cirrosis hepática, en cuyo caso la capacidad reproductiva es muy escasa. La decisión de realizar estudios radiológicos durante el embarazo se debe plantear desde el punto de vista “riesgo-beneficio”, sobre todo en las primeras 15 semanas. En la práctica, se permite el diagnóstico radiológico durante la gestación cuando la exposición abdominopélvica a las radiaciones es en pequeñas dosis, y no se asocia con efectos adversos significativos¹⁴. Las dosis fetales por debajo de 100 mGy no deben ser consideradas una razón para practicar un aborto, y las dosis alcanzadas con los estudios radiológicos convencionales son inferiores a esta cifra¹⁵. La realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en embarazadas es segura tanto para la madre como para el feto. Esta técnica sólo se realiza en procedimientos terapéuticos¹⁶. Se puede utilizar la resonancia magnética pero, hasta que no haya más datos sobre su seguridad, se reserva para los casos en que la ecografía no sea concluyente y el diagnóstico por la imagen sea absolutamente necesario^{17,18}.

Aumento de ALT en la gestación

El primer paso cuando se detecte un aumento de ALT en la embarazada es la realización de una ecografía (fig. 3).

Ecografía normal. En estos casos es imprescindible el estudio de los marcadores virales, que confirmará o excluirá una *hepatitis viral*. Este proceso puede aparecer en cualquier momento de la gestación. Su curso clínico no se modifica con el embarazo, excepto la hepatitis E, que se



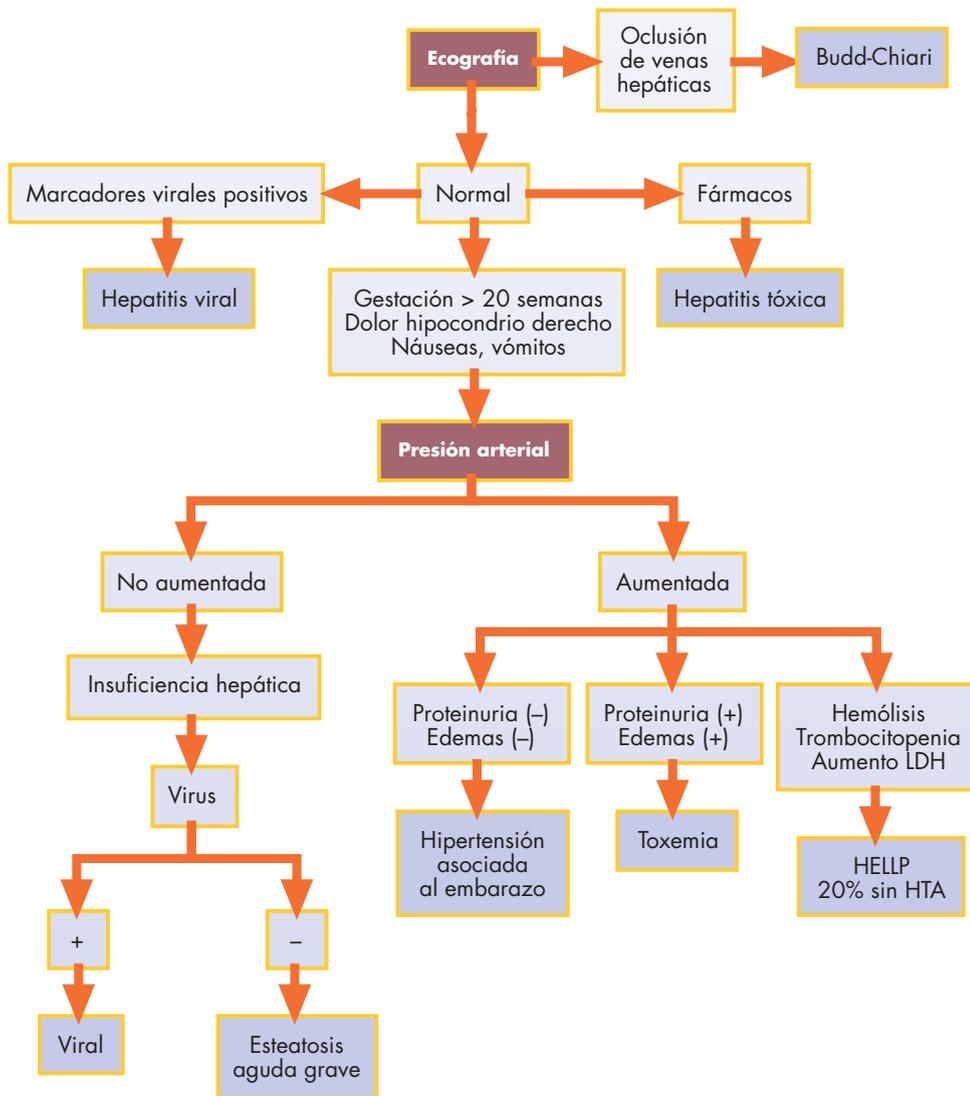


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en los cuadros en que predomina el aumento de ALT.

ha relacionado con cuadros de fallo hepático fulminante en el último trimestre, con una elevada mortalidad materno-fetal¹⁹. Se sabe de las implicaciones que puede tener para el recién nacido la infección por los virus de la hepatitis B, D y C. Hay que investigar sistemáticamente la toma de fármacos para diagnosticar una hepatitis tóxica. Si las cifras tensionales son normales y hay datos de insuficiencia hepática grave, es necesario estudiar la posibilidad de una hepatitis viral de mala evolución. Si los marcadores virales son negativos, se plantearía el diagnóstico de la *esteatosis aguda grave*. Este proceso se desarrolla en el tercer trimestre del embarazo y tiene un mal pronóstico. En el 50% se trata de mujeres jóvenes, obesas y nulíparas, con aumento del riesgo en el embarazo gemelar. Cuando la gestación supera las 20 semanas y hay cifras elevadas de presión arterial sin proteinuria ni edemas, la hipertensión asociada al embarazo es el diagnóstico más probable. La proteinuria junto con edemas orienta

hacia la *toxemia gravídica (preeclampsia)*. Este proceso surge en el segundo o el tercer trimestre. Cuando evoluciona a *eclampsia*, se añaden convulsiones y coma, debido a la encefalopatía hipertensiva. Es una enfermedad propia del embarazo y en las formas graves se acompaña de afección hepática. Los síntomas son dolor en epigastrio e hipocondrio derechos acompañado de náuseas y vómitos. El *síndrome HELLP* se asocia a la preeclampsia, y se caracteriza por trombocitopenia, hemólisis y aumento de enzimas hepáticas. La frecuencia de este síndrome entre las pacientes con toxemia gravídica es del 4-12% y las manifestaciones son multisistémicas. En el 20% de los casos de HELLP, la hipertensión y la proteinuria están ausentes, lo que puede dificultar el diagnóstico. Los síntomas y signos son parecidos a los de la preeclampsia, con dolor en hipocondrio derecho o epigastrio (65%), náuseas y vómitos (36%). Asociado a la toxemia gravídica y ocasionalmente a la esteatosis aguda del embara-

Lectura rápida



En el estudio de la colestasis la ecografía puede ser normal, con dilatación de vías biliares o con presencia de lesiones ocupantes de espacio. Cuando es normal, hay que pensar en una enfermedad hepática propia del embarazo.

En el estudio de la citólisis, si la ecografía es normal, indica una serie de procesos intrahepáticos, algunos de mal pronóstico. Si la ecografía demuestra una tromboflebitis de las venas suprahepáticas, el diagnóstico es un síndrome de Budd-Chiari.



Bibliografía recomendada

Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335:569-76.

Amplio artículo de revisión sobre estas enfermedades. Las clasifica tanto desde el punto de vista de los signos y síntomas como de las alteraciones analíticas. Son muy interesantes las tablas con la clasificación por signos y síntomas y la de características de las enfermedades hepáticas en el embarazo.

Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2479-88.

Artículo actualizado sobre las enfermedades hepáticas en el embarazo. Realiza una amplia descripción tanto de las enfermedades propias del embarazo como de las concomitantes y previas a éste.

Everson GT. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes. <http://www.medscape.com/viewarticle/408883>

Refiere los cambios fisiológicos, así como los cambios bioquímicos en la gestación normal. Se centra después en el estudio de la ictericia durante el embarazo.

Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1728-32.

Guía práctica de las enfermedades hepáticas durante el embarazo

Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function test in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 1996;23:1030-34.

Trabajo importante en la descripción de la función hepática en el embarazo normal.

zo, puede aparecer un cuadro grave que es la *rotura hepática* (1/40.000-250.000 embarazos). Se presenta como un abdomen agudo, con dolor en hipocondrio derecho y rápido desarrollo de shock. Menos grave es el desarrollo de un *hematoma subcapsular hepático*^{20,21}.

También la ecografía puede mostrar una oclusión de venas suprahepáticas. El síndrome de Budd-Chiari tiene una mayor incidencia durante el embarazo. Aunque puede estar presente durante el embarazo, es frecuente que se manifieste después del parto.

Las 2 complicaciones más graves, que son la esteatosis aguda del embarazo y el síndrome HELLP, son poco frecuentes. Sin embargo, la colestasis, la disfunción hepática asociada a la preeclampsia y la hiperemesis gravídica son más frecuentes. Otras alteraciones hepatobiliares son también importantes, como la litiasis biliar y la trombosis de las venas hepáticas, porque tienen mayor probabilidad de ocurrir en el embarazo, o como la hepatitis E, que tiene un pronóstico más grave durante el embarazo^{2,22}. Las enfermedades que se presentan en el tercer trimestre pueden también presentarse en el posparto. Por último, las enfermedades hepáticas no relacionadas con el embarazo aparecen en cualquier momento durante la gestación.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002;51:876-80.
- Everson GT. Pre-existing and pregnancy-induced liver disease. *Med Gen Med* 1(3), 1999. [Formerly published in *Medscape Women's Health eJournal* 3(2), 1998]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/408884>
- Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function test in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 1996;23:1030-4.
- Ruiz Extremera A, López Garrido MA, Barranco E, Quintero MD, Ocete E, Muñoz de Rueda P, et al. Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:2010-6.
- Steven MM. Pregnancy and liver disease. *Gut.* 1981;22:592-614.
- Antia FP, Bharadwaj TP, Watsa MC, Master J. Liver in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. *Lancet.* 1958;2:776-8.
- Everson GT. Liver problems in pregnancy: distinguishing normal from abnormal hepatic changes. *Med Gen Med* 1(3), 1999. [Formerly published in *Medscape Women's Health eJournal* 3(2), 1998]. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/408883>
- Hunt CM, Sharara AI. Liver disease in pregnancy. *Am Fam Physician.* 1999;59:829-36.
- Braverman DZ, Johnson ML, Kern F. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. *N Engl J Med.* 1980;302:362-4.
- Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Sur.* 1994;160:627-31.
- Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1728-32.
- Kaikaus RM, Bass NM. Hepatic tumors and pregnancy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991;3:878-82.
- Lau WY, Leung WT, Ho S, Lam SK, Li CY, Johnson PJ, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy associated malignancies. *Cancer.* 1995;75:2669-76.
- Lowe SA. Diagnostic radiography in pregnancy: risk and reality. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44:191-6.
- International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. *Ann ICRP.* 2000;30:1-43.
- Tham TC, Vandervoot J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, et al. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:308-11.
- Leyendecker JR, Gorengaut V, Brown JJ. MR imaging of maternal diseases of the abdomen and pelvis during pregnancy and the immediate postpartum period. *Radiographics.* 2004;24:1301-16.
- Kok RD, De Vries MM, Heerschap A, Van der Berg PP. Absence of harmful effects of magnetic resonance exposure at 1.5 T in utero during the third trimester of pregnancy: a follow-up study. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:851-4.
- Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull.* 1990;44:442-61.
- Stevenson J, Graham D. Hepatic hemorrhage and the HELLP syndrome: a surgeon's perspective. *Am Surgeon.* 1995;61:756-60.
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med.* 1996;335:569-76.
- Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2479-88.