



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



CASO CLÍNICO

Hígado graso agudo del embarazo, una patología infradiagnosticada. A propósito de 2 casos clínicos



Laia Sánchez*, José María Olivares, Victoria Valdés,
María Pilar Millán y Carmen Rodríguez

Servicio Obstetricia y Ginecología, Hospital de Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 17 de noviembre de 2013; aceptado el 22 de julio de 2014
Disponible en Internet el 23 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Hígado graso agudo del embarazo;
Enfermedades hepáticas gestacionales;
Embarazo;
Obstetricia

KEYWORDS

Fatty liver of pregnancy;
Liver diseases of pregnancy;
Pregnancy;
Obstetrics

Resumen El hígado graso agudo del embarazo es una urgencia obstétrica infrecuente y potencialmente fatal. Es característico del tercer trimestre, aunque se han descrito casos en gestaciones inferiores a 28 semanas. Un diagnóstico precoz con la consiguiente inducción al parto es preciso debido al riesgo de muerte materna y perinatal al que se asocia. Este diagnóstico precoz puede ser difícil de establecer debido a características clínicas y analíticas que comparte con otras patologías como la preeclampsia, las hepatitis víricas y la colestasis del embarazo, entre otras. En los siguientes casos, se exponen presentaciones atípicas de esta patología y la dificultad que puede conllevar realizar un diagnóstico precoz correcto.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Acute fatty liver of pregnancy, an underdiagnosed disease. Apropos of 2 cases

Abstract Acute fatty liver of pregnancy is a rare and potentially fatal obstetric emergency. It typically occurs in the third trimester or the early postpartum period but has also been described in pregnancies of less than 28 weeks. An early diagnosis and rapid induction of delivery are essential because this disease carries a significant risk of perinatal and maternal mortality. Early diagnosis of AFLP can sometimes be difficult because it shares clinical and laboratory features with other common conditions such as preeclampsia, viral hepatitis and cholestasis of pregnancy. The cases reported herein showed atypical presentation of the disease and illustrate the difficulty of making a correct early diagnosis.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laia.sanchez.paniagua@gmail.com (L. Sánchez).

Caso clínico 1

Primigesta de 32 años, acude a urgencias a las 35,6 semanas de gestación. Refiere prurito generalizado, con eritema en el tronco y las extremidades de 4 días de evolución, sin afectación palmo-plantar ni predominio nocturno. La paciente no presenta antecedentes patológicos de interés y la gestación ha presentado un curso normal hasta el momento de la consulta. En la exploración física, se encuentra, como único elemento destacable, un eritema cutáneo predominantemente en el abdomen y la espalda, menos evidente en las extremidades, con un fino punteado eritematoso atribuible a lesiones por rascado. El registro cardiotocográfico y la exploración ginecológica no mostraron otras alteraciones. En la analítica destacaba: hemograma y coagulación normal, perfil hepato-renal con creatinina de 89,5 $\mu\text{mol/l}$ (44-86), filtrado glomerular normal > 60 l/min, elevación moderada de las transaminasas, con AST de 3,84 μkat (0,05-0,51) y ALT de 6,44 μkat (0,02-0,52), fosfatasa alcalina (FA) de 6,34 μkat (0,58-1,74) con bilirrubina normal 5,87 μmol (1-21) y LDH de 11,87 μkat (4-8). Se solicitó determinación de ácidos biliares, quedando el resultado pendiente hasta el posparto. Se descarta el diagnóstico de preeclampsia dadas la normotensión, la ausencia de síntomas y la proteinuria de 24 h dentro del rango de la normalidad. Teniendo en cuenta las alteraciones analíticas, se orienta el caso como una colestasis gravídica de presentación atípica, por lo que se cursaron serologías para virus hepatotropos (hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr) y serología luética, a fin de descartar una hepatitis aguda, y anticuerpos anti-mitocondrial y antimúsculo liso para descartar hepatopatía de origen autoinmune. Todo ello con resultado negativo. La paciente es dada de alta en el mismo día, con dextrofenilamina 2 mg 1 c/12-24 h e hidrocortisona 1% de aplicación tópica cada 12 h. Se realiza control clínico y analítico a las 24 h, en el cual la paciente no refiere mejoría clínica. A la exploración, está normocoloreada, sin ictericia conjuntival ni cutánea, angiomas en araña, petequias ni equimosis, aunque se evidencia persistencia del eritema abdominal con punteado fino. La exploración abdominal no muestra alteraciones, siendo la palpación y la percusión a nivel del hipocondrio derecho no dolorosa. También se realiza una exploración neurológica que no muestra alteraciones. Se cursa una nueva analítica, donde se objetiva elevación de la creatinina a 117,1 $\mu\text{mol/l}$ (44-86), filtrado glomerular (FG) de 46 ml/min (> 60), bilirrubina 7,95 $\mu\text{mol/l}$ (1-5,1), hipertransaminasemia moderada con AST de 5,2 $\mu\text{kat/l}$ (0,05-0,51) y ALT 8,36 $\mu\text{kat/l}$ (0,02-0,52), FA de 7,22 $\mu\text{kat/l}$ (0,58-1,74) y LDH 13,6 $\mu\text{kat/l}$ (4-8). Hemograma y coagulación, normales. Tras interconsulta con el Servicio de Medicina Interna, se realiza una ecografía abdominal que no muestra alteraciones con lo que se descarta un posible cólico biliar y nueva analítica postingesta hídrica de 1,5 l, que muestra una creatinina de 98,7 $\mu\text{mol/l}$ (44-86), FG: 57 ml/min (> 60), bilirrubina de 8,41 $\mu\text{mol/l}$ (1-5,1), AST: 4,96 $\mu\text{kat/l}$ (0,05-0,51), ALT: 8,11 $\mu\text{kat/l}$ (0,02-0,52), FA: 7,21 $\mu\text{kat/l}$ (0,58-1,74), LDH: 13,51 $\mu\text{kat/l}$ (4-8). Manteniendo la colestasis gravídica de presentación atípica como principal hipótesis diagnóstica, se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico 150 mg 3 veces al día. Se cita nuevamente a la paciente en consulta de alto riesgo obstétrico al cabo de una semana, pero acude de nuevo al Servicio de Urgencias a los 3 días

refiriendo persistencia del prurito y empeoramiento del estado general, con anorexia, náuseas, vómitos y fatiga. En la exploración física, la paciente persiste normotensa y normocoloreada, sin ictericia ni palidez mucocutánea. La exploración ginecológica también persiste normal, así como el registro cardiotocográfico que muestra un patrón reactivo sin dinámica uterina. La nueva analítica no presenta cambios significativos excepto una discreta leucocitosis de 9,63 leucocitos $\times 10^9$ (3,6-9) sin neutrofilia. Dada la ausencia de cambios significativos en las pruebas diagnósticas y teniendo en cuenta que la nueva clínica podría explicarse dentro del contexto de una colestasis gravídica, se mantienen el diagnóstico, el tratamiento y la conducta obstétrica. La visita de control, a las 36,5 semanas de gestación, se realiza a los 7 días de la primera consulta. La paciente no refiere mejoría clínica. Exploración física y ginecológica, sin cambios. Se indica la realización de controles analíticos, ecográficos y cardiotocográficos semanales. En el siguiente control evolutivo, la paciente refiere empeoramiento clínico, con malestar general, parestesias en extremidades inferiores y oliguria de 2 días de evolución. En la exploración física, destaca ictericia de piel y mucosas. La analítica muestra empeoramiento de la función renal, con creatinina de 196 $\mu\text{mol/l}$ (44-86), FG: 26 ml/min, hiperbilirrubinemia 67,62 μmol (1-21), elevación moderada de las transaminasas AST de 2,97 $\mu\text{kat/l}$ (0,05-0,52) y ALT de 4,22 $\mu\text{kat/l}$ (0,02-0,52) y LDH: 15,07 $\mu\text{kat/l}$ (4-8). Coagulación: tiempo de protrombina del 59% (70-120) con ratio de 1,32 (0,8-1,25) y tiempo de tromboplastina 40,3 s (24-35) con ratio de 1,41 (0,8-1,25). Dado el deterioro clínico y analítico de la paciente, se decide ingreso con la sospecha clínica de un hígado graso agudo del embarazo. La ecografía obstétrica no muestra alteraciones y un peso fetal estimado en el percentil 32. Se decide la finalización de la gestación mediante cesárea electiva bajo anestesia general, previa administración de 3 concentrados de hematies, plasma fresco y un concentrado de fibrinógeno. Nace un varón de 2.960 g y Apgar 9-10-10, pH venoso de 7,30 y pH arterial de 7,30. Durante el puerperio, se obtiene el resultado de los ácidos biliares, con una cifra de 91,2 $\mu\text{mol/l}$ (0-10), extremadamente elevada para lo habitual de una colestasis gravídica. Se repiten las pruebas de imagen, que son nuevamente normales, y se instaura dieta de protección hepático-renal. Se evidencia una resolución progresiva del cuadro a nivel clínico y analítico. Como única complicación, la paciente presenta un cuadro de polidipsia/poliuria, que se trata exitosamente con furosemida. Al séptimo día poscesárea, se constata la normalización de los parámetros analíticos, excepto persistencia de colestasis con elevación de la fosfatasa alcalina y bilirrubina, además de las transaminasas. La paciente es dada de alta con buen estado general y mejoría clínica marcada. En el control posparto, normalización analítica excepto persistencia de elevación leve de FA y GGT, que se normalizaron a los 2 meses. Se solicitó además un perfil lipídico, con resultado de normalidad y estudio genético de la paciente, pareja y recién nacido con el fin de valorar el pronóstico fetal en futuras gestaciones (resultado pendiente).

Caso clínico 2

Primigesta de 29 años, gestante de 34,0 semanas, que acude a Urgencias en trabajo de parto y rotura prematura

de membranas. Paciente sin antecedentes patológicos de interés; presentando diabetes gestacional no insulinizada y anemia leve durante el embarazo. La analítica de ingreso muestra alteración en los parámetros de coagulación, leucocitosis y trombocitopenia leve. Se inicia tocólisis y se administra la primera dosis de betametasona por vía intramuscular. Mediante parto instrumentado con espátulas por riesgo de pérdida de bienestar fetal nace una niña de 1.910 g y Apgar 4-7-9, que ingresa en el Servicio de Neonatología por prematuridad, bajo peso y síndrome de distrés respiratorio. La analítica posparto muestra: hemoglobina 10,2 g/dl (12-15), $36,28 \times 10^9/l$ (4-10) leucocitos sin neutrofilia y 133.00 plaquetas (150-440). Coagulación con tiempo de protrombina del 51% (70-120), tiempo de tromboplastina parcial de 37,1 s (24-35), ratio de protrombina de 1,44 (0,8-1,25), D-dímero 7.515,24 mg/l (0-500), anti-trombina III 27 (80-130), creatinina de 108 $\mu\text{mol/l}$ (44-86), filtrado glomerular normal, glucosa 8,71 mmol/l (4,11-5,89), urea 9,52 mmol/l (2,76-8,07), urato 439 $\mu\text{mol/l}$ (142,8-339,2), elevación leve de las transaminasas con AST de 0,58 $\mu\text{kat/l}$ (0,05-0,51) y ALT de 1,24 $\mu\text{kat/l}$ (0,02-0,52), FA de 4,58 $\mu\text{kat/l}$ (0,58-1,74), bilirrubina normal 18,05 $\mu\text{mol/l}$ (1-21) y LDH de 11,14 $\mu\text{kat/l}$ (4-8), sodio 133 mmol/l (136-145), y cloro, potasio y amonio, normales. La paciente permanece normotensa y normocoloreada, tanto durante el trabajo de parto como en el posparto, y reinterrogada, refería cuadro de malestar general, con astenia severa, dolor abdominal con vómitos y anorexia las 2 semanas previas al ingreso. Con todo ello, se establece una alta sospecha diagnóstica de hígado graso agudo del embarazo, por la elevación moderada de las transaminasas, hipercreatinemia, hiperbilirrubinemia, leucocitosis sin signos de infección, tiempos de coagulación alargados, trombocitopenia, FA elevada, triglicéridos levemente elevados y por la clínica inespecífica que presenta también compatible con dicha patología. Además, esta entidad se relaciona con parto prematuro y retraso de crecimiento intrauterino o bajo peso al nacer. Según los criterios diagnósticos de Swansea (tabla 1), la paciente presenta 7 ítems: vómitos, dolor abdominal, hiperbilirrubinemia, leucocitosis sin neutrofilia, elevación moderada de las transaminasas con inversión del cociente AST/ALT, elevación de la creatinina y tiempos de coagulación alargados, por lo que se puede establecer un buen diagnóstico de presunción. Para descartar otras patologías compatibles con dichas alteraciones clínicas y analíticas, como pueden ser las hepatitis víricas, se cursaron serologías para virus hepatotropos (hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, Epstein-Barr y virus del herpes simple I y II, así como serología luética. Se descartó también hepatopatía de origen autoinmune (anticuerpos antimitocondrial y antimúsculo liso negativos), como también preeclampsia y síndrome HELLP, dada la proteinuria de 24 h dentro de la normalidad. Las pruebas de imagen resultaron normales. Se instauró balance hídrico, dieta de protección hepático-renal y antibioticoterapia profiláctica. Progresivamente, se observó la resolución del cuadro a nivel clínico y analítico. A los 6 días posparto se normalizaron los parámetros y la paciente fue dada de alta. En el control posparto que se realiza al mes del alta, la paciente presenta buen estado general y normalización de todos los parámetros analíticos. Se plantea a la paciente la opción de estudio genético, que también es recomendado realizarlo a su hijo y

marido, con el fin de valorar el pronóstico fetal en futuras gestaciones.

Discusión

El hígado graso agudo del embarazo es una urgencia obstétrica infrecuente y potencialmente fatal. Tiene una incidencia de 1/10.000-15.000 embarazos, aunque estudios más recientes la sitúan entre 1/6.600 embarazos. Es característico del tercer trimestre (35-36 semanas), aunque se han descrito casos en gestaciones inferiores a 28 semanas¹.

Se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos en microvesículas en los hepatocitos y otros órganos y puede evolucionar a fallo multiorgánico². La etiología es multicausal, aunque se relaciona estrechamente con el déficit de la hidroxil-coA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) de forma aislada o de la proteína trifuncional mitocondrial, complejo enzimático que participa en la betaoxidación de los ácidos grasos que tiene lugar en la mitocondria^{3,4}. La fisiopatología de esta enfermedad no está bien establecida; se considera que es debida al efecto de los estrógenos propios del tercer trimestre, que disminuye la betaoxidación de los ácidos grasos, ser portadora de alguna de las mutaciones comentadas y el efecto tóxico de los metabolitos resultantes de la betaoxidación defectuosa fetal, que inducirían la apoptosis de los hepatocitos maternos y la acumulación de ácidos grasos en forma de microvesículas a nivel hepático y en otros órganos^{5,6}.

En la actualidad, se estudia el papel de la placenta en la fisiopatogénesis del hígado graso del embarazo, ya que se ha identificado esta misma mutación en la preeclampsia, ejerciendo el mismo mecanismo de estrés oxidativo en el hígado graso agudo del embarazo⁷.

La clínica es inespecífica y varía en función de las series de casos revisadas; semeja en estadios iniciales una viriasis con malestar general, fatiga, anorexia, náuseas y vómitos (60-100%), ictericia (> 70%), dolor en el cuadrante superior derecho (50-60%), epigastralgia (50-60%) y clínica neurológica (60-80%), oliguria (40-60%) y prurito (50-60%). Sin tratamiento, el cuadro puede progresar a fallo hepático con

Tabla 1 Criterios diagnósticos de Swansea para hígado graso agudo del embarazo

Presencia de ≥ 6 de los ítems siguientes y ausencia de otra explicación

- Vómitos
- Dolor abdominal
- Polidipsia/poliuria
- Encefalopatía
- Hiperbilirrubinemia (> 14 $\mu\text{mol/l}$)
- Hipoglucemia (< 4mmol/l)
- Hiperuricemia (> 340 $\mu\text{mol/l}$)
- Leucocitosis (> $11 \times 10^6/l$)
- Ascitis o hiperrefringencia hepática por ecografía
- Elevación transaminasas, AST/ALT > 42 U/l
- Hiperamoniemia (> 47 $\mu\text{mol/l}$)
- Fallo renal (creatinina > 150 $\mu\text{mol/l}$)
- Coagulopatía (TP > 14 s, TPA > 34 s)

Tomado de Homer et al¹².

Tabla 2 Diagnósticos diferenciales hígado graso agudo del embarazo

Patología	Signos y síntomas	Datos analíticos	Datos clave	Complicaciones
Hígado graso agudo del embarazo Típico del 3. ^{er} trimestre Casos descritos durante el 2. ^o trimestre 0,01%	Malestar general náuseas, vómitos, anorexia Epigastralgia, ictericia, encefalopatía Prurito generalizado	ALT < 500 U/l Hiperbilirrubinemia Hipoglucemia Hiperamoniemia Leucocitosis Trombocitopenia Tiempos de coagulación alargados Hipofibrinogenemia Hipocolesterolemia CID	Evolución aguda Fallo hepático y renal frecuente Leucocitos sin signos de infección Más precoz ictericia Alteración de la coagulación frecuente con CID	Maternas: insuficiencia renal aguda, encefalopatía ascitis, sepsis, CID, pancreatitis, rotura hepática Muerte Fetales: muerte, prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino, déficit de LCHAD y sus complicaciones propias
Colestasis gravídica 2. ^o y 3. ^{er} trimestres 0,1-0,2%	Malestar general, vómitos, náuseas, anorexia Prurito intenso, palmo-plantar Ictericia Esteatorrea No encefalopatía	ALT < 500 U/l GGT elevada Ácidos biliares elevados > 10 µmol Bilirrubina < 103 µmol TP N o acortado Hipercolesterolemia Elevación precoz de LDL	Colestasis gravídica: no causa CID, no insuficiencia renal, no insuficiencia hepática, prurito característico en el 90% de los casos	Maternas: predispone colestasis en gestaciones posteriores Fetal: prematuuridad, muerte fetal
Preeclampsia eclampsia 5-10% Síndrome HELLP 0,10% (4-12% de las mujeres con preeclampsia y eclampsia) 2. ^o y 3. ^{er} trimestre	Hipertensión arterial Náuseas, vómitos Cefalea, visión borrosa Epigastralgia, dolor hipocondrio derecho Edema Alteración estado mental, convulsiones Ictericia (tardía) Hematuria	Proteinuria Anemia hemolítica ALT > 70 U/l (< 500 U/l) AST > 70 U/l Plaquetas < 100.000 LDH > 600 U/l Bilirrubina total > 1,2 mg/100 ml CID (20-40%) en caso de HELLP	Preeclampsia, más típico: curso insidioso, menos frecuente coagulopatía, ictericia e hipoglucemia en estados avanzados Menos frecuente: fracaso renal y encefalopatía	Maternas: crisis HTA, fallo renal, hepático, enfermedad isquémica cardíaca Afectación neurológica (convulsiones) Mortalidad elevada Fetal: retraso de crecimiento intrauterino, fallo renal, accidente cerebrovascular Riesgo de mortalidad incrementado Abruptio placentae
Hepatitis: HV HT HA	Asintomáticas (HV 80-90%) Síndrome pseudogripal Epigastralgia, ictericia, fiebre, vómitos Prurito generalizado Encefalopatía CID	HV: ALT > 1.000 U/l Serologías virus hepatotropos + HT: antecedente de paracetamol, isoniazida, pirazinamida, nevirapina, alfametildopa, isoflurano, clorpromiazina ^a HA: anticuerpos antimúsculo liso y antimitocondrial, anti-citocromo P450 +, enfermedad Al extrahepática	HV: PA > 1.000, serologías virus hepatotropos + HAI: anticuerpos positivos HT: antecedentes en la historia clínica de fármacos, alimentos u otras sustancias hepatotóxicas	Maternas: Fallo hepático fulminante Mortalidad elevada Hepatopatía crónica Fetal: HV: riesgo transmisión fetal Alta morbimortalidad Prematuridad Hipotrofia ^b Enfermedad placentaria ^b
Cualquier momento gestación				

Microangiopatías: síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica trombocitopénica Cualquier momento gestación	Fiebre Malestar general Náuseas vómitos Encefalopatía Oligo/anuria	Anemia hemolítica, (esquistocitos en sangre periférica) Hipercreatinemia Leucocitosis Trombocitopenia < 20 × 10 ⁹ Leucocitosis con desviación	SHU: afectación riñón principalmente PTT: déficit de fvW Afectación neurológica Anemia hemolítica Trombocitopenia severa Fallo multiorgánico	Maternas: Trombosis renal Trombosis cerebrales Fallo multiorgánico Mortalidad materna y fetal elevada Fetales: Alta mortalidad asociada Prematuridad
--	--	---	--	---

Al: autoinmune; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CID: coagulación intravascular diseminada; GG'T: gamma glutamil transpeptidasa; HA: hepatitis autoinmunes; HT: hepatitis tóxicas; HTA: hipertensión arterial; HV: hepatitis víricas; LCHAD: long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase; LDH: lactato deshidrogenasa; LDL: low density lipoprotein; PA: presión arterial; PPT: púrpura trombótica trombocitopénica; SHU: síndrome hemolítico urémico.
^a En caso de hepatitis autoinmune.

encefalopatía, hipoglucemia, ascitis y pancreatitis, pudiéndose requerir incluso un trasplante hepático. También puede ocasionar hemorragia intestinal (20-60%) o uterina incontrolable, coagulación intravascular diseminada (55%), fallo renal agudo (50%), sepsis, diabetes insípida transitoria, coma e incluso muerte. De forma poco habitual, esta entidad puede presentarse como distrés fetal no filiado, retraso de crecimiento intrauterino o parto pretérmino. En la mitad de los casos, las pacientes presentan hipertensión arterial, proteinuria y edemas, con lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con preeclampsia y síndrome HELLP. Incluso algunos estudios señalan esta entidad como parte del espectro de la preeclampsia. La mortalidad materna y fetal ha descendido desde los años 80 hasta la actualidad de un 75 a un 18% y de un 85 a un 23%, respectivamente, al diagnóstico precoz y al abordaje multidisciplinar. El tratamiento definitivo es la finalización de la gestación y medidas de soporte específicas en función de las alteraciones clínicas y analíticas⁸.

La analítica se caracteriza por la alteración de la función hepática, con elevación de las transaminasas hasta 6 veces su valor normal, hipoglucemia, hipocolesterolemia, hiperbilirrubinemia y hiperamonemiemia en estados avanzados. Hasta en un 60% de los casos se produce alteración de la función renal, con un incremento precoz de la creatinina e hiperuricemia desproporcionada al nivel de creatinina, y en casos más avanzados, los tiempos de coagulación se alargan, con disminución precoz del fibrinógeno y la antitrombina⁹.

En la ecografía hepática encontramos un aumento de ecogenicidad proporcional a los niveles lipídicos depositados, aunque la normalidad de esta prueba no descarta el diagnóstico y, en cuanto a la tomografía computarizada y la resonancia magnética, estas pruebas no suelen estar indicadas por su alta tasa de falsos negativos (20%)¹⁰. La biopsia hepática se recomienda en el posparto y solo en caso de duda diagnóstica¹¹.

El diagnóstico de presunción se realiza sobre la base de los «criterios de Swansea»¹² (tabla 1), siendo necesaria la anatomía patológica para establecer un diagnóstico definitivo. El hallazgo anatomopatológico típico son hepatocitos con núcleo central y citoplasma microvesicular de aspecto espumoso y también es posible encontrar macrovacuolas imitando adipocitos, zonas con inflamación, necrosis o colestasis canalicular¹³.

El diagnóstico diferencial (tabla 2) debe establecerse con la preeclampsia, el síndrome HELLP, las hepatitis víricas, tóxicas y autoinmunes, el síndrome hemolítico urémico, la púrpura trombótica trombocitopénica y la colestasis gravídica del embarazo¹⁴.

Analizando el primer caso de forma retrospectiva, se plantean diversas cuestiones: ¿es posible la coexistencia de una colestasis gravídica con hígado graso agudo del embarazo? ¿Puede evolucionar la colestasis gravídica a fallo hepático-renal? ¿Qué datos pueden ayudar a un diagnóstico precoz de hígado graso agudo del embarazo?

La colestasis gravídica y el hígado graso agudo del embarazo pueden compartir muchos datos a nivel clínico y analítico, resultando difícil en estadios precoces establecer un diagnóstico correcto. La colestasis gravídica se suele presentar en el segundo y el tercer trimestre de gestación; clínicamente se caracteriza por un prurito intenso, sin rash, en zonas palmo-plantares, generalizándose posteriormente

con exacerbación nocturna en un 95% de las pacientes; se acompaña de malestar general, náuseas, vómitos e ictericia (60%) entre una y 4 semanas después del inicio del prurito, y esteatorrea en estadios avanzados. La elevación por encima de 10 μmol de los ácidos biliares es el dato clave para confirmar el diagnóstico, junto con una elevación moderada de las transaminasas (sobre todo ALT, marcador más específico de colestasis), así como la GGT, FA, bilirrubina y tiempo de protrombina alargado en estadios más avanzados.

La determinación del perfil lipídico con colesterol y lipoproteínas, preferentemente LDL, puede ser de gran ayuda para confirmar nuestra sospecha diagnóstica, encontrando una hipercolesterolemia con aumento de la LDL en el caso de colestasis gravídica y una hipocolesterolemia en caso de hígado graso del embarazo. El protocolo de nuestro centro para colestasis gravídica no contemplaba esta determinación.

En nuestra revisión bibliográfica, basada en Pubmed, no encontramos ningún caso con un fallo hepático o renal agudo secundario a una colestasis gravídica.

Existe la hipótesis de que, en ausencia de anatomía patológica, algunos casos de colestasis gravídicas graves, con ácidos biliares $> 40 \mu\text{mol/l}$, elevación de las transaminasas, bilirrubina y tiempos de coagulación alargados, sean hígados grasos agudos del embarazo no diagnosticados.

Vanjak et al.¹⁵ publicaron en 1991 un caso muy parecido al primer caso expuesto; la anatomía patológica confirmaba el diagnóstico de hígado graso, aunque también se objetivó colestasis canalicular; en ese momento, se planteó la posibilidad de la coexistencia de ambas entidades. Hoy en día, se sabe que el hígado graso agudo del embarazo puede presentar colestasis intracanalicular secundaria a la hepatocitólisis, lo cual podría explicar la elevación de los ácidos biliares que presentaba nuestra paciente, potenciando la inhibición de la betaoxidación de los ácidos grasos y empeorando el cuadro clínico.

Conclusiones

El hígado graso agudo del embarazo es una entidad infrecuente, que afecta a la gestante durante el tercer trimestre y el posparto. Se caracteriza por un periodo prodrómico con síntomas como malestar general, náuseas, dolor epigástrico, ictericia y prurito generalizado, que puede evolucionar hasta un fallo hepático fulminante. Analíticamente, cursa con hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, hipocolesterolemia, hipercreatinemia, hipoglucemia y alteraciones de la coagulación. El tratamiento definitivo consiste en finalizar la gestación. La biopsia hepática, aunque no suele realizarse salvo en casos atípicos, confirma el diagnóstico.

El prurito en una gestante no debe indicar únicamente el diagnóstico de colestasis gravídica; una determinación del perfil hepático, renal, lipídico y de ácidos biliares aportarían datos suficientes para establecer un diagnóstico diferencial y un diagnóstico de presunción precoz en caso de hígado graso agudo del embarazo¹⁶.

Ante el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, hemos de tener presente que una de cada 5 gestantes serán portadoras de un feto con déficit de LCHAD, mutación relacionada estrechamente no solo con el hígado graso del

embarazo, sino también con preeclampsia, síndrome HELLP, RCIU y parto pretérmino, requiriendo consejo genético y seguimiento obstétrico estrecho desde el segundo trimestre en gestaciones posteriores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gracia PV, Rueda CM. Acute fatty liver of pregnancy: Diagnosis, treatment and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:1143–6.
2. Monga M, Katz AR. Acute fatty liver in second trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 2):811–3.
3. Ventura FV, Ruitter JP, Ijlst L, de Almeida IT, Wanders RJ. Inhibitory effect of 3-hydroxyacyl-CoAs and other long-chain fatty acid beta-oxidation intermediates on mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Inher Metab Dis.* 1996;19:161–4.
4. Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw [online].* 2009;63:266–77.
5. Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol Therap.* 1995;67:101–54.
6. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, Rakheja D, Strauss AW. Human placenta metabolizes fatty acids: Implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E1098–105.
7. Blish KR, Ibdah JA. Maternal heterozygosity for a mitochondrial trifunctional protein mutation as a cause for liver disease in pregnancy. *Med Hypotheses.* 2005;64:96–100.
8. Natarajan SK, Thangaraj KR, Eapen CE, Ramachandran A, Mukhopadhyaya A, Mathai M, et al. Liver injury in Acute fatty liver of pregnancy: Possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Hepatology.* 2010;51:191–200.
9. Ko HH, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol.* 2006;20:25–30.
10. Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications. *World Journal Gastroenterology.* 2006;46:7397–404.
11. Bacq Y, Assor P, Gendrot C, Perrotin F, Scotto B, Andres C. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:1135–8.
12. Homer L, Hebert T, Nousbaum JB, Bacq Y, Collet M. Comment confirmer le diagnostic de stéatose hépatique aiguë gravidique en urgence? *Gynecol Obstet Fertil.* 2009;27:24–251.

13. Kingham JG. Swansea criteria for diagnosis of acute fatty liver of pregnancy. *British Society of Gastroenterology*. 2011;60:139–40.
14. Deepak J, Andra J, Quaglia A, Westbrook R. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010;375:594–605.
15. Vanjak D, Moreu R, Roche-Sicot J, Souloer A, Sicot C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An usual but favorable association? *American Gastroenterologic Association. Gastroenterology*. 1991;100:1123–5.
16. Kremer AE, Ronald Elferink R, Beuers U. Pathophysiology and current management of pruritus in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35:89–97.