

Disfunción hepática severa en el embarazo: a propósito de un caso

AILÉN MARTIARENA,* GUSTAVO MARTÍNEZ,* LUCÍA G. SCALISE,** PAULA ACEVEDO,# GABRIEL VERDE**

* Clínica Médica, Hospital General de Agudos "Parmenio T. Piñero", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

** Terapia Intensiva, Hospital General de Agudos "Parmenio T. Piñero", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Servicio de Tocoginecología, Hospital General de Agudos "Carlos G. Durand", Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Correspondencia:

Dra. Lucía G. Scalise

lucia_scalise@hotmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Hígado graso agudo
- Embarazo
- Insuficiencia hepática

Key words

- Acute fatty liver
- Pregnancy
- Liver failure

Resumen

El hígado graso agudo del embarazo es una emergencia obstétrica rara y potencialmente fatal, con una prevalencia de 1:7000 a 1:20.000 embarazos. Se caracteriza por un espectro de signos y síntomas inespecíficos, asociados a infiltración grasa microvascular en los hepatocitos, que provoca insuficiencia hepática materna con complicaciones graves maternas y fetales. Comunicamos el caso de una paciente con esta enfermedad de presentación atípica.

Abstract

Acute fatty liver of pregnancy is a rare and occasionally fatal pregnancy-related disease, with a prevalence ranging from 1:7,000 to 1:20,000 pregnancies. It is suspected on the basis of non-specific signs and symptoms, associated with fatty microvascular infiltration of hepatocytes, leading to liver failure and serious complications in both the mother and the fetus. We present a patient with an atypical presentation.

Introducción

La disfunción hepática grave en el embarazo o puerperio es una complicación infrecuente, puede progresar, con rapidez, de aguda a fulminante y ser potencialmente fatal tanto para la madre como para el feto. Las causas son múltiples, y se dividen en aquellas enfermedades propias de la gravidez y las patologías no relacionadas con el embarazo.

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una emergencia obstétrica rara, con una prevalencia de 1:7000 a 1:20.000 embarazos.¹ Se caracteriza por una infiltración grasa microvascular en los hepatocitos que provoca insuficiencia hepática aguda, puede afectar a otros órganos, con complicaciones maternas y fetales. La causa es desconocida, pero existe una asociación con defectos congénitos en la beta-oxidación de los ácidos grasos, que pueden provenir tanto de la madre como del feto, que provocan hepatotoxicidad.²

Se llega al diagnóstico de certeza mediante una biopsia y la aproximación diagnóstica se realiza a partir de la sospecha clínica, los parámetros bioquímicos e imagenológicos, considerando que la signosintomatología es inespecífica y se solapa con la de otras enfermedades más frecuentes.

Se presenta el caso clínico de una paciente con presentación atípica de la enfermedad, quien estuvo internada en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital "Parmenio T. Piñero" en octubre de 2017.

Caso clínico

Mujer de 40 años, con antecedentes de tabaquismo severo (40 paquetes/año). Gestas 5, paras 5.

Consulta por dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea, ictericia y prurito con evidencia de rascado, de días de evolución, a lo que se agrega metrorragia en las últimas 24 horas.

Se confirma embarazo de 37 semanas de gestación por ecografía. Se constata feto en cuarto plano de Hodge, con signos de sufrimiento fetal, por lo que se decide aplicar fórceps. Se constata hemorragia posparto y tras un alumbramiento dificultoso, se realiza escobillado de cavidad y legrado. Ante la persistencia del sangrado, se revisa el cuello uterino, y se constata desgarró, que se sutura según técnica, sin mejoría del cuadro, por lo que se coloca balón hemostático intrauterino tipo Bakry, asociado a transfusión de hemoderivados, con buen control posterior.

Los análisis de laboratorio antes del parto revelan leucocitosis, plaquetopenia, alteración del tiempo de protrombina, insuficiencia renal, hiperbilirrubinemia y transaminasas elevadas 10 veces sobre rango normal. Ingresa en la Unidad de Terapia Intensiva, en el puerperio inmediato, como consecuencia de una falla

multiorgánica (renal, hemodinámica, hematológica, hepática) con SOFA de 12 puntos.

Se plantean diagnósticos diferenciales en paciente con daño hepático agudo grave en el embarazo: síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas aumentadas, plaquetopenia (HELLP por su sigla en inglés), colestasis intrahepática del embarazo, HGAE.

Se solicitan estudios complementarios que arrojan los siguientes resultados: glucemia en ayunas 55 mg/dl, ácidos biliares 38 mg/dl, ácido úrico 12 mg/dl, RIN 4, KPTT 50 segundos. Serologías (VIH, virus hepatotropos) negativas. Orina de 24 horas con proteinuria negativa. Factor antinuclear, factor reumatoide, complemento: en rango normal.

Ecografía abdominal con hígado forma y tamaño conservado, esteatosis de leve a moderada, vesícula no dilatada, no litiásica. Útero con aumento de tamaño y restos hemáticos.

La paciente evoluciona con leucocitosis y fiebre a las 72 horas. Se decide realizar histerectomía por probable foco séptico. En el posoperatorio inmediato, presenta shock hipovolémico secundario a plaquetopenia y coagulopatía. Se realiza laparotomía exploradora y se observa sangrado en napa; se efectúa *packing* con soporte hemodinámico y transfusión de sangre entera, ácido tranexámico y factor de coagulación VII.

La paciente evoluciona hemodinámicamente estable. A las 24 horas, se retiran el *packing* y, luego, la asistencia respiratoria mecánica, con extubación exitosa. A las 48 horas, se le da el alta de la Unidad de Terapia Intensiva.

Discusión

El HGAE es una emergencia obstétrica, caracterizada por insuficiencia hepática materna que puede provocar complicaciones en la madre y el feto, incluida la muerte.

Histológicamente se asemeja a la hepatotoxicidad por valproato o al síndrome de Reye, llamadas esteatosis espumosas o miscelares. Se caracterizan por infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos no asociada a necrosis, que causa inflamación en las zonas pericentral y medias con conservación del núcleo, lo que puede observarse típicamente en la ecografía como bandas birrefringentes en escalera del parénquima hepático. Para completar el análisis anatomopatológico, se debe solicitar la tinción de Sudan, a fin de valorar adecuadamente la infiltración grasa. La causa de la infiltración grasa es desconocida, se ha demostrado una asociación con defectos congénitos con déficit de la enzima 3 hidroxiaxil-Co A deshidrogenasa de cadena larga, que cataliza el tercer paso de la beta-oxidación a nivel mitocondrial, y provoca una acumulación del metabolito a dicho nivel con el consiguiente efecto tóxico.³

■ Disfunción hepática severa en el embarazo: a propósito de un caso

La enfermedad se manifiesta en el tercer trimestre, con un cuadro grave caracterizado por síntomas inespecíficos, como dolor abdominal, vómitos, poliuria, poliuria, ictericia, y progresa rápidamente a insuficiencia hepática aguda. El 80% de los casos tiene encefalopatía. Clínicamente se caracteriza por la elevación, en menor medida, de la bilirrubina y la transaminasa glutámico pirúvica en relación con otras causas de insuficiencia hepática fulminante, pero provoca hipoglucemia, acidosis láctica y coagulopatía por disfunción mitocondrial con bloqueo del ciclo de Krebs. Si bien la punción biopsia hepática constituye el diagnóstico de certeza, no se recomienda debido a la coagulopatía en curso, motivo por el cual los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio son herramientas clave para el diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico presuntivo se considera a partir de la presencia de, al menos, 6 de 15 signos, síntomas o hallazgos de laboratorio, denominados criterios de Swansea (Tabla), con un valor predictivo positivo del 85%.⁴

El tratamiento de las pacientes con HGAE es la interrupción del embarazo junto con medidas de soporte vital. Se prefiere la vía vaginal a la cesárea, para evitar complicaciones hemorrágicas intrabdominales secundarias a la coagulopatía. Una vez resuelto el embarazo, los síntomas maternos y las alteraciones bioquímicas progresan hacia la mejoría en un lapso de aproximadamente 7 días; durante este período, es necesaria la monitorización hemodinámica estricta, porque existe un alto riesgo de sangrado como resultado de la coagulopatía asociada. En los casos de insuficiencia hepática grave, el trasplante hepático de urgencia es una opción terapéutica.⁵

Nuestra paciente desarrolla una presentación atípica de la enfermedad, sin encefalopatía, con predominio de los síntomas de prurito asociados a ácidos biliares altos. Se plantean, entonces, diferentes diagnósticos diferenciales abarcando hepatopatías propias del embarazo, que pueden estar relacionadas con la preeclampsia, como son el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas aumentadas, plaquetopenia o el HGAE, o

las no relacionadas con la preeclampsia, como la hiperemesis gravídica o la colestasis intrahepática del embarazo. Dentro de las hepatopatías no propias del embarazo, se realiza diagnóstico diferencial con las hepatitis virales, tóxicas, autoinmune y la enfermedad crónica reagudizada por embarazo. Otro diagnóstico diferencial es la sepsis con insuficiencia hepática. En este caso, se descartó enfermedad hepática anterior al embarazo a partir de las serologías virales, anticuerpos y perfil reumatológico, además de los resultados previos de laboratorio y la ausencia de antecedentes de la paciente.

El diagnóstico diferencial más interesante es con la enfermedad preeclámpsica con compromiso hepático. Ambas ocurren en el tercer trimestre y mejoran con la interrupción del embarazo, por lo que algunos autores proponen que el HGAE sería un espectro más de la enfermedad preeclámpsica. El síndrome HELLP comparte con el HGAE el cuadro clínico inicial (dolor abdominal, náuseas, vómitos, cefalea), pero además, son frecuentes la hipertensión arterial y la proteinuria, ambas ausentes en nuestra paciente. También se diferencian en el momento de aparición: el síndrome HELLP es típico de la primera parte del tercer trimestre (alrededor de la semana 27). Dentro de los parámetros bioquímicos, se observa que el HGAE causa un aumento del tiempo de protrombina, transaminasas muy elevadas, bilirrubina elevada, hipoglucemia, hiperamonemia, trombocitopenia leve y lactato deshidrogenasa normal. En cambio, en el síndrome HELLP, si bien las transaminasas están moderadamente elevadas, el tiempo de protrombina, la bilirrubina, la glucemia y la amonemia están dentro del rango normal.⁶ Nuestra paciente tuvo cefalea, dolor abdominal, vómitos, plaquetopenia e insuficiencia renal, todos signos de preeclampsia grave; por lo tanto, la ausencia de proteinuria no la descarta.

Otro diagnóstico diferencial se establece con la colestasis intrahepática del embarazo. Esta enfermedad se caracteriza por un síntoma precoz que es el prurito generalizado e intenso, palmo-plantar, sin lesiones

TABLA
Criterios de Swansea

1) Dolor abdominal	8) Hipoglucemia
2) Vómitos	9) Hiperbilirrubinemia
3) Poliuria/polidipsia	10) Hiperamonemia
4) Encefalopatía	11) Aumento de transaminasas
5) Leucocitosis	12) Disfunción renal aguda
6) Ascitis	13) Hiperuricemia
7) Coagulopatías	14) Grasa microvascular en la biopsia hepática

dermatológicas, de predominio nocturno; y coluria en el 60% de los casos e ictericia moderada en los casos graves. El cuadro no lleva a la falla multiorgánica materna, desaparece tras el parto y es recurrente con cada gestación, por lo general, con cuadros clínicos cada vez más sintomáticos. Las alteraciones analíticas que conducen al diagnóstico son la elevación marcada de los ácidos biliares, también aumentan la fosfatasa alcalina, el colesterol y la bilirrubina, con transaminasas normales o discretamente altas. Dada la presencia de prurito y de elevación de ácidos biliares en este caso, se plantea la posible coexistencia de ambas enfermedades. Si bien nuestra paciente presentó prurito, fue palmo-plantar, no se había manifestado en embarazos anteriores. Con respecto a los ácidos biliares, un estudio demostró que pueden servir como marcadores de enfermedad hepática aguda o crónica reagudizada,⁷ por lo que no son específicos del cuadro de colestasis intrahepática a valores bajos. Por otra parte, se observaron alteraciones en numerosos parámetros de laboratorio (hipoglucemia, hiperuricemia, trombocitopenia, aminotransferasas elevadas y alteración de la función renal), y un compromiso clínico sistémico con falla multiorgánica; ambos no compatibles con el cuadro de colestasis intrahepática.

Conclusiones

El HGAE es una enfermedad infrecuente, sin clínica específica, que se diagnostica a partir de signos, síntomas y parámetros bioquímicos que no son característicos de la enfermedad, sino que se superponen con otras enfermedades que también lo provocan de manera frecuente.

En nuestra paciente, se observó un cuadro de presentación atípica, debido a que no tuvo encefalopatía, que se detecta en el 80% de los casos, y sí presentó prurito y ácidos biliares elevados, ambos relacionados con la colestasis intrahepática del embarazo. Por otra parte, la ausencia de proteinuria no invalida el diagnóstico de preeclampsia, enfermedad muy relacionada con el HGAE.

Es importante remarcar que, si bien la clínica de estas enfermedades es muy similar, una anamnesis dirigida a los antecedentes, el examen clínico exhaustivo y un estudio bioquímico profundo, son fundamentales para arribar al diagnóstico y poder ofrecer el tratamiento correcto. La confirmación diagnóstica se realiza con el estudio anatomopatológico.

Bibliografía

1. Sepulveda Martinez A, Romero C, Juarez G, Hasbun J, Parra-Corder M. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. *Rev Med Chile* 2015; 143: 627-636.
2. Shah JM, Mehta MN, Viradiy HB. Acute fatty liver of pregnancy. *Indian J Clin Pract* 2013; 23(9): 550-552.
3. Ko HH, Yoshida E. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(1): 25-30.
4. Joy L, Ghaziani T, Wolf J. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 838-846.
5. Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, Balasubramanian KA, Eapen CE. Pregnancy-related liver disorders. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4(2): 151-162.
6. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(2): 176-194.
7. Horvatits T, Drolz A, Roedl K, et al. Serum bile acids as marker for acute decompensation and acute-on-chronic liver failure in patients with non-cholestatic cirrhosis. *Liver Int* 2017; 37(2): 224-231.