

Atrofia hepática amarilla aguda del embarazo

Acute yellow hepatic atrophy

Viviana Sáez Cantero

Especialista de II Grado en Obstetricia y Ginecología. Profesora Auxiliar. Hospital general docente Enrique Cabrera. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La atrofia hepática amarilla aguda del embarazo es una complicación rara caracterizada por la infiltración grasa del hígado que provoca un fallo hepático agudo y otras complicaciones no menos graves. Su frecuente asociación con la preeclampsia y la similitud con otros trastornos dificultan el diagnóstico y retardan la terminación del embarazo, conducta indicada una vez identificado el trastorno. Se realizó una revisión del tema con el objetivo de aumentar nuestros conocimientos y mejorar la calidad del diagnóstico y manejo de las gestantes con tan severa complicación.

Palabras clave: Atrofia amarilla aguda del hígado, hígado graso del embarazo, complicaciones del embarazo.

ABSTRACT

Acute yellow hepatic atrophy present of pregnancy is an infrequent complication characterized by fatty liver infiltration provoking an acute hepatic failure and other not lesser severe complications, and its frequent association with pre-eclampsia, and similarity with other disorders, make difficult diagnosis and a delay in pregnancy completion, a behavior present when disorder is identified. Authors made a matter review to increase our own knowledges and to improve diagnosis quality and management of pregnant with this severe complication.

Key words: Liver acute yellow atrophy, pregnancy fatty liver, pregnancy complications.

INTRODUCCIÓN

La atrofia hepática amarilla aguda es una complicación infrecuente del embarazo que causa un fallo hepático agudo y que se asocia con una elevada morbi-mortalidad materna y fetal.^{1,2}

Fue inicialmente descrita por *Stander y Cadden* en 1934 y posteriormente en 1961, *Sheehan* reafirmó lo ya planteado por aquellos. Es considerada una entidad específica del embarazo que en la mayoría de los casos se recupera íntegramente semanas después del parto.^{3,4,5}

También conocida como atrofia hepática grasa aguda del embarazo (acute fatty liver of pregnancy), hígado agudo graso del embarazo (HAGE) y Metamorfosis hepática grasa aguda del embarazo. Esta entidad se caracteriza por la acumulación hepática de microvesículas de grasa que sustituyen la función hepatocítica normal.¹ Su incidencia se estima entre 1/7000 y 1/16000 gestaciones.^{4,6}

El diagnóstico del HAGE muchas veces es demorado y errado con otras condiciones, lo cual empeora el pronóstico al retardarse el manejo adecuado de estos casos, de ahí la revisión del tema con el objetivo de contribuir a la mayor comprensión de esta entidad.

Etiopatogenia

Se desconoce la patogenia exacta del HAGE pero se ha sugerido un componente genético.⁷ Ha sido relacionada con una anomalía en el metabolismo de los ácidos grasos fetales.⁸

Esta entidad es considerada una citopatía mitocondrial, al igual que el Síndrome de Reye y la hepatotoxicidad por tetraciclina y ácido valproico. En los últimos años se han identificado anomalías en la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales, que se trasmite con carácter hereditario recesivo.^{1,4} Estos defectos se estudiaron por primera vez en niños con síndromes de Reye-like y posteriormente se encontró su asociación con la enfermedad hepática microvesicular del embarazo. Se han descrito al menos 17 mutaciones para el complejo enzimático trifuncional mitocondrial que cataliza los últimos pasos oxidativos de la vía.¹

Específicamente el 20 % de los niños de madres con atrofia amarilla aguda del embarazo, tienen una deficiencia de la cadena larga de la enzima deshidrogenasa 3-hidroxi-acil-Co-enzima A (LCHAD). Las madres serían heterocigóticas y los hijos homocigóticos o heterocigóticos compuestos para la mutación de la sub-unidad alfa

del gen trifuncional proteico (1528G C; E474Q) encargado de la actividad de la enzima.^{4,7}

La enzima LCHAD participa en la beta-oxidación de ácidos grasos mitocondriales y genera energía a partir de ácidos grasos libres para el cerebro, corazón, hígado y músculo esquelético, en períodos de ayuno, una vez que las reservas de glicógeno se han agotado. De esta forma en fetos con deficiencia de LCHAD se produciría una acumulación patológica de ácidos grasos que son tóxicos en el hígado materno.⁴

Epidemiología

Geografía y etnia: no existe predominio geográfico o predisposición étnica.⁴

Edad materna: puede presentarse en embarazadas de cualquier edad.⁴

Edad gestacional de debut: las manifestaciones clínicas de la atrofia amarilla aguda del embarazo casi siempre aparecen en el tercer trimestre.^{1,6,8-10} Aunque han sido reportadas tan temprano como a las 23 semanas.⁸ La edad gestacional media reportada en una serie de 22 gestantes fue de 36,2 sem (rango 31 -41 sem).¹¹

Paridad: La atrofia amarilla es más frecuente en nulíparas.^{1,4,7,9,12-14} *Bahloul* en su revisión de 11 años solamente encontró un 22,7 % de primigrávidas; 10 *Mjahed* reportó que el 80 % de sus pacientes eran multíparas.⁷

Recurrencia: El riesgo de recurrencia depende del estado de portador del gen de mutación de la cadena larga de la enzima deshidrogenasa 3 hidroxiazil coenzima A. Pocos casos de recurrencia han sido reportados.^{1,4,9} Recientemente se publicó un caso con el primer episodio en 1991 a las 37 sem y el segundo 6 años después a las 30 sem.¹⁵

Sexo fetal: es más frecuente el desarrollo de la enfermedad cuando el feto es masculino.^{1,2}

Número de fetos: es más frecuente en embarazos múltiples.⁹

Cuadro clínico

La forma de presentación es variable y va desde la paciente con pocos síntomas hasta aquella con insuficiencia hepática aguda y encefalopatía severa.⁴ Lo habitual es la existencia de un periodo prodrómico de hasta 2 a 3 sem previas al diagnóstico.^{4,9}

Los síntomas y signos iniciales son inespecíficos e incluyen malestar general, anorexia, náuseas, vómitos. Otros síntomas son: dolor epigástrico o en hipocondrio derecho, cefalea y prurito, ascitis y hepatomegalia. Puede en ocasiones, desarrollarse una diabetes insípida transitoria caracterizada por poliuria y polidipsia. La aparición del íctero de una a dos sem después del debut de las manifestaciones clínicas inespecíficas, generalmente es el síntoma que permite que el diagnóstico se haga.^{1,2,4,9} En fases más avanzadas se producirán disminución del tamaño hepático y diversos grados de encefalopatía hepática.⁴

Más del 50 % de los casos con diagnóstico de atrofia hepática amarilla aguda del embarazo se asocian a preeclampsia,¹⁶ de ahí que algunos autores la consideren como una más de las complicaciones de este trastorno hipertensivo del embarazo.^{4,9,12}

Después del parto la mayoría de las pacientes presentarán una mejoría clínica y de laboratorio, aunque esta puede tomar de 1 a 6 sem.¹⁷

Diagnóstico

El HAGE es una entidad de diagnóstico difícil ya que no hay criterios establecidos y no existe ningún test específico para identificarla.¹⁸ El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha.

Según *Rajasri*,⁹ la base del diagnóstico es:

- Síntomas clínicos inespecíficos.
- Evidencias de laboratorio.
- Complicaciones distintivas.
- Resolución postparto total.

Ch'ng CL y otros,¹⁹ en su estudio prospectivo de disfunción hepática en el embarazo en Southwest Wales, establecieron como criterios de la atrofia amarilla aguda del hígado en la embarazada, la presencia de seis o más de las siguientes características, en ausencia de otra explicación:

- | | |
|-----------------------|--|
| - Vómitos | - Leucocitosis |
| - Dolor abdominal | - Ascitis o hígado brillante (US o tomografía) |
| - Poliuria/polidipsia | - Transaminasas elevadas |
| - Encefalopatía | - Urea elevada |
| - Hiperbilirrubinemia | - Fallo renal coagulopatía |
| - Hiperuricemia | - Esteatosis microvesicular |
| - Hipoglicemia | |
- (Biopsia hepática)

Hallazgos de laboratorio

- Bilirrubina conjugada: Hiperbilirrubinemia > 100 µmol/l.
- Transaminasas hepáticas: moderada elevación (300 UI).
- Fosfatasa alcalina (FAL): marcadamente elevada.
- Glicemia: profunda hipoglicemia.
- Coagulograma: evidencias de coagulopatía.
- Tiempo de protrombina: prolongado.
- Tiempo parcial de tromboplastina: prolongado.

- Leucograma: leucocitosis persistente.
- Gasometría: acidosis metabólica.

Imagenología: su valor clínico en el diagnóstico de la atrofia amarilla del hígado no está bien establecido. El ultrasonido hepático o la tomografía son más bien empleados para descartar lesiones orgánicas tales como ruptura, infartos o enfermedad biliar.^{9,17} Un ultrasonido normal no excluye el diagnóstico de la entidad. La tomografía es más sensitiva que la ecografía para detectar infiltración grasa por lo que en casos no claros está indicada.⁹

Biopsia hepática: mostrará una marcada infiltración grasa de los hepatocitos con pérdida de la arquitectura.²⁰ No se recomienda de rutina, más bien el diagnóstico debe basarse en los hallazgos clínicos. Su realización en la fase de coagulopatía no está justificada y además es un método invasivo innecesario para descartar otras entidades para lo cual existen otras vías.^{9,18}

Diagnóstico diferencial

La atrofia amarilla aguda del embarazo puede simular diferentes entidades, de ahí que en ocasiones no se sospeche como diagnóstico inicial cuando la paciente es ingresada.^{8,12}

El diagnóstico diferencial fundamental debe realizarse con otras causas, no obstétricas y obstétricas, de íctero en el embarazo.

Íctero inducido por drogas: una cuidadosa anamnesis determinará el antecedente de ingestión de una droga específica.⁴

Colelitiasis y colecistitis: la correcta anamnesis, un adecuado examen físico y la ultrasonografía del hipocondrio derecho usualmente descartan estas patologías.²¹

Hepatitis: la causa más frecuente de íctero en el embarazo es la hepatitis viral aguda. Los síntomas y signos pueden ser inespecíficos como en la hepatitis A, donde la mayoría de los casos son anictéricos y ligeros. La hepatitis E puede ser grave. La determinación serológica de anticuerpos IgM hará el diagnóstico. Se transmite por sangre o productos sanguíneos infectados y es más frecuente en grupos de riesgo. La mayoría de las infecciones son crónicas, asintomáticas y diagnosticadas por pesquisa prenatal.^{9,22,23}

Hepatitis crónica activa y cirrosis: las mujeres con cirrosis casi siempre son infértiles, pero de lograrse el embarazo, los resultados perinatales son pobres. Clínicamente se caracteriza por el desarrollo de hipertensión portal y várices esofágicas.^{22,23}

Preeclampsia y Síndrome de HELLP: el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades puede ser difícil. Hallazgos tales como hipertensión, edema, enzimas hepáticas elevadas, hiperbilirrubinemia, hiperuricemia, trombocitopenia, coagulopatía y hemólisis son comunes en ambas. La biopsia hepática es conclusiva, ya que la preeclampsia se caracteriza por depósitos de fibrina en los sinusoides hepáticos y hemorragias periportales y la atrofia amarilla por la infiltración grasa microvesicular del hígado.^{9,21}

Hiperemesis gravídica: causa náuseas y vómitos, hasta el 50 % de las gestantes pueden desarrollar una disfunción hepática transitoria, pero este trastorno es característico de etapas tempranas del embarazo hasta las 16 sem aproximadamente y los valores de las transaminasas no rebasan las 200 UI.²²

Colestasis intrahepática del embarazo: aparece tardíamente en el embarazo, se caracteriza por prurito con preferencia en la planta de los pies, que precede hasta 3 sem los cambios de laboratorio. El 10 % de las mujeres pueden presentar ictero. Los valores de las transaminasas raramente sobrepasan las 250 UI. Este trastorno tiende a recurrir en embarazos subsecuentes o con el uso de anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos.^{9,22,23}

Complicaciones^{9,24}

- Síndrome de distress respiratorio del adulto.
- Edema pulmonar.
- Pancreatitis: fatal complicación que aparece después del inicio del fallo hepático y renal.
- Necrosis tubular aguda, hasta en el 90 % de los casos y de aparición temprana.
- Ascitis.
- Encefalopatía.
- Infecciones.
- Complicaciones hemorrágicas en el parto quirúrgico.
- Dehiscencia de herida probablemente debido a la coagulopatía.

Pronóstico

El HAGE es una condición rara pero grave. Las tasas de mortalidad han mejorado con el diagnóstico precoz y el parto rápido una vez reconocida la afección. Se reporta una tasa de mortalidad materna de alrededor del 18 %, la mayoría de las muertes maternas son debido a fallo multiorgánico, hemorragia y sepsis. La mortalidad neonatal oscila entre el 7 y el 58 %.^{9,20}

Bahloul y otros¹¹ en su trabajo, encontraron que los factores relacionados con mal pronóstico fueron la demora en la valoración médica, la aparición de ictericia, el desarrollo de encefalopatía y/o de fallo circulatorio o respiratorio.

Tratamiento

Una vez diagnosticado el HAGE, el siguiente paso es la interrupción del embarazo.^{9,19} La vía del parto, vaginal u operación cesárea es controversial. En aquellas pacientes en las cuales se decida la inducción de parto, se recomienda la vigilancia continua del bienestar fetal durante la labor.⁹ Si se decide la cesárea, la anestesia debe ser general por la coagulopatía.²⁰

No hay un tratamiento específico para esta condición, las medidas de soporte en cuidados intensivos, con enfoque multidisciplinario, son la base del manejo de estos casos.^{9,17}

Aspectos a tener en cuenta:

- La administración de fluidos debe ser cuidadosa por el riesgo de edema pulmonar y cerebral debido a la baja presión coloidosmótica.
- Corregir los trastornos de la coagulación.
- Uso de infusiones de glucosa hipertónica para la corrección de la hipoglicemia.
- Antibióticos de amplio espectro así como antifúngicos.
- Intubación y ventilación mecánica en pacientes con encefalopatía.

Recientemente, *Briery* y otros²⁵ sugieren el recambio plasmático en púerperas con HAGE y deterioro progresivo a pesar de la terapéutica impuesta, con la obtención de buenos resultados.

CONCLUSIONES

La atrofia amarilla aguda del hígado es una entidad bien reconocida que complica el embarazo en el tercer trimestre y que debe ser sospechada en toda gestante en la que aparezcan íctero, vómitos y dolor abdominal. El diagnóstico rápido, la pronta terminación del embarazo así como el manejo multidisciplinario, son las bases del tratamiento de esta entidad que a pesar de su infrecuencia se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunningham FG, Leveno LK, Bloom LS, Hauth CJ, Gilstrap CL, Wenstrom DK. Diseases of the Liver. En: Williams Obstetrics, 22 e Section VIII. 2006: 379-80.
2. Malee Maureen P. Medical and Surgical Complications of Pregnancy. In: Danforth Obstetrics and Gynecology. 9th ed. Salt Lake City, UTA: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2003: 345-6.
3. Mourad B, Khaled N, Faiz O, Fethi BA, Zohra B, Leila A, et al. Acute fatty liver of pregnancy. Three case reports. Tunis Med. 2000 Aug-Sep; 78(8-9): 530-4.

4. Zapata LR. Hígado agudo graso del embarazo y síndrome de HELLP. *Gastr Latinoam*. 2004; Vol 15(2):150-57.
5. Mac Lean AA, Almeida Z, López P. Complications of acute fatty liver of pregnancy treated with activated protein C. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;273: 119-21.
6. Yücesoy G, Ozkan SO, Bodur H, Cakiroglu Y, Calikan E, Ozeren S. Acute fatty liver of pregnancy complicated with disseminated intravascular coagulation and haemorrhage: a case report. *Int J Clin Pract*. 2005 Apr;(147 Suppl):82-4.
7. Mjahed K, Charra B, Hamoudi D, Noun M, Barrou L. Acute fatty liver of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2006 Oct;274(6): 349-53.
8. Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2006 Jan;20(1):25-30.
9. Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP) an overview. *Journal of Obstet & Gynecol*. 2007;27(3):237-40.
10. Korula J, Malatjalian CA, Badley BW. Acute fatty liver of pregnancy. *CMA journal*. Oct 1982;127:575-8.
11. Bahloul M, Dammak H, Khlaf-Bouaziz N, Trabelsi K, Khabir A, Ben Hamida C, et al. Acute fatty liver of pregnancy. About 22 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 Jul-Aug;34(7-8):597-606.
12. Cejudo Carranza E, Helguera Martínez A, García Cáceres E. Acute fatty liver in pregnancy. Experience of 7 years. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 May;68:191-7.
13. Yang W, Shen Z, Peng G, Chen Y, Jiang S, Kang S, et al. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis and management of 8 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2000 Jun;113(6):540-3.
14. Yang W, Shen Z, Cheng Y. Acute fatty liver in pregnancy: a clinicopathologic study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1997 Feb;32(2):74-7.
15. Bacq Y, Assor P, Gendrot C, Perrotin F, Scotto B, Andres C. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 Dec;31(12):1135-8.
16. Gracia PV. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *International Journal of Gynecol & Obstet*. 2001;73:215-20.
17. Sinha A, Olah KSJ. Acute fatty liver of pregnancy. An unusual presentation. *Journal of Obstet & Gynecol*. Jan 2005;25 (1):60-1.
18. Brook RR, Feller CM, Mayne JP. Acute fatty liver of pregnancy: A case report. *AANA Journal*. Jun 2002;70(3):215-7.
19. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876-80.
20. Momen M. Anesthesia and Care for Liver Diseases with Pregnancy: A Checklist. *Internet Journal of Anesthesiology*, 1092406X. 2006;11(1):1-3.

21. Saygan-Karamursel B, Kisilkilic PA, Deren O, Onderoglun L, Durukan T. Acute fatty liver of pregnancy after aspirin intake. The journal on Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2004; 16: 65-6.
22. Haddad QJ, Alozo MD. Ictericias en el embarazo. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH75/pdf/1964/pdf/Vol32-2-1964-4.pdf>
23. Manual Merck. Hepatic disorders in pregnancy. Disponible en: <http://www.merck.com/mmpe/sec18/ch261/ch261h.html>
24. Moldenhauer JS, O'brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. Am J Obstet Gynecol. 2004 Feb; 190(2): 502-5.
25. Briery CM, Martin JN, Bofill JA, Klauser C K, Rose C, Files JC. Plasma exchange as bridge therapy for postpartum patients with deteriorating acute fatty liver of pregnancy. Hypertension in pregnancy. 2006; 25: 194.

Recibido: 19 de abril de 2009.
Aprobado: 30 de abril de 2009.

Dra. *Viviana Sáez Cantero*. Hospital general docente Enrique Cabrera. Calzada de Aldabó # 11117. Altahabana, Boyeros. La Habana, Cuba. E-mail: vamaya@infomed.sld.cu