



Hígado graso del embarazo. Exposición de dos casos y revisión de la literatura médica

Alejandro R. Pliego Pérez,* José Octavio Zavala Soto,** Raúl Rodríguez Ballesteros***

RESUMEN

El hígado graso del embarazo es una enfermedad rara y potencialmente mortal. En la mayoría de los casos se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo y se caracteriza por esteatosis microvesicular del hígado, la cual es reversible espontáneamente en el postparto. En este artículo se describen dos casos clínicos. En uno la paciente evolucionó a una encefalopatía con hipoglucemia de difícil control; el padecimiento se alivió espontáneamente a las tres semanas después del parto con buen resultado para el hijo y la madre. El segundo caso es el de una paciente con embarazo a término, la cual inició súbitamente con náuseas, vómito e ictericia, y manifestó hipoglucemia e hiperbilirrubinemia. Al término del embarazo había una evolución materna y fetal adecuada, y en la resolución del postparto se normalizaron los parámetros de laboratorio. Es importante establecer el diagnóstico oportuno con el objeto de llevar a cabo el tratamiento temprano y conseguir un buen resultado tanto para la madre como para el hijo. La alta mortalidad reportada ha disminuido de manera importante con respecto a las publicaciones iniciales, donde se establecía la mortalidad en alrededor del 80% en 1965, comparado con la supervivencia del 100% de las últimas revisiones de 1999. Esto ha llevado a algunos autores a llamar de manera alternativa a esta enfermedad "insuficiencia hepática reversible del embarazo".

Palabras clave: embarazo, hígado graso.

Nivel de evidencia: II-3

ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy is an uncommon and potentially fatal disorder usually found in the third trimester of pregnancy and the early days postpartum. It is characterized by a micro vesicular stheatosis of the liver, which is reversible with complete regression of the disease. We present two clinical cases, in the first one the patient developed encephalopathy and hypoglycemia in her third day post cesarean section; the patient underwent surgical exploration because of a subaponeurotic hematoma and the diagnosis was confirmed by liver biopsy. The patient presented spontaneous resolution of the disease and was discharged home on her 21st day after delivery. The second case was a patient on her 37th week of pregnancy that arrived to the emergency room complaining of malaise, nausea and vomit, her laboratory analyses were remarkable hypoglycemia and hyperbilirubinemia. She underwent elective pregnancy termination with a favorable maternal and fetal outcome towards spontaneous resolution. It is critical to diagnose and treat this disease in a expedite manner in order to have a favorable maternal and fetal outcome. The mortality rate has decreased dramatically from 80% in 1965 to 100% survival in 1999 according to the latest reviews. This regression of the symptoms and signs along with normalization of the laboratory values has driven some authors to call this disease as the "reversible peripartum liver failure".

Key words: fatty liver, pregnancy.

Level of evidence: II-3

RÉSUMÉ

Le foie gras de la grossesse est une maladie rare et potentiellement mortelle. La plupart des cas elle se manifeste au troisième trimestre et se caractérise par une stéatose microvésiculaire du foie, laquelle est réversible spontanément dans le post-partum. Dans cet article on fait la description de deux cas cliniques. Dans le premier, la patiente a évoluée vers une encéphalopathie avec hypoglycémie de contrôle difficile : la souffrance a eu une résolution spontanée dans les trois semaines qui ont suivi l'accouchement avec un bon résultat pour l'enfant et la mère. Le second cas est celui d'une patiente avec une grossesse à terme, qui a commencé subitement avec des nausées, vomissement et ictère, et a manifesté hypoglycémie et hyperbilirubinémie. Au terme de la grossesse il y avait une évolution maternelle et fœtale adéquate, et dans la résolution du post-partum les paramètres de laboratoire se sont normalisés. Il est important d'établir un diagnostic opportun afin de mener à terme un traitement de façon précoce et atteindre un bon résultat tant pour la mère comme pour l'enfant. La haute mortalité rapportée a diminué drastiquement en ce qui concerne les publications initiales, où l'on plaçait la mortalité aux environs d'un 80% en 1965, comparant la survie du 100% des dernières révisions de 1999. Ceci a fait que quelques auteurs aient, de façon alternative, appelé cette maladie « insuffisance hépatique réversible de la grossesse ».

Mots-clé : grossesse, foie gras.

Niveau d'évidence : II-3

RESUMO

O fígado graxo da gravidez é uma doença esranha e potencialmente mortal. Na maior parte dos casos este padecimento manifesta-se no terceiro trimestre e se caracteriza por uma esteatose microvesicular do fígado, a qual é reversível de maneira espontânea no pós-parto. Neste artigo fazemos a descrição de dois casos clínicos. em um deles a paciente evoluiu a uma encefalopatia com hipoglicemia de difícil controle; o padecimento teve resolução espontânea às três semanas após o parto com bom resultado para o filho e a mãe. O segundo caso é duma paciente com uma gravidez a termo, a qual começou subitamente com náusea, vômito e icterícia e manifestou hipoglicemia e hiperbilirrubinemia. Ao termo da gravidez tinha uma evolução materna e fetal adequada e na resolução do pós-parto os parâmetros de laboratório normalizaram-se. É importante estabelecer um diagnóstico oportuno com o objetivo de ter o tratamento de maneira antecipada e obter um bom resultado tanto para a mãe quanto para o filho. A elevada mortalidade relatada tem diminuído drasticamente ao respeito das publicações iniciais, onde se estabelecería a mortalidade em aproximadamente de 80% em 1965, comparado com a supervivência do 100% das últimas revisões de 1999. Isto levou alguns autores a chamarem esta doença de maneira alternativa como "insuficiência hepática reversível da gravidez".

Palavras chave: gravidez, fígado graxo.

Nível de evidência: II-3

El hígado graso del embarazo es una enfermedad poco frecuente. La incidencia reportada varía de 1 caso en 7,000 a 15,000 partos.¹ Su manifestación es mundial y aún no se han reconocido factores epidemiológicos relacionados con ciertas áreas o grupos étnicos. Existen reportes acerca de la similitud entre el padecimiento hepático visto en niños con alteraciones heredadas de la oxidación de los ácidos grasos intramitocondriales y el hígado graso del embarazo, lo que ha hecho pensar a los investigadores en una posible relación con la deficiencia de la coenzima A 3-hidroxiacil deshidrogenasa de cadena larga.² Se comunican dos casos, uno que se manifestó en el tercer trimestre del embarazo y el otro en el posparto; ambos con resolución favorable. Además de una revisión de la literatura médica para valorar el tratamiento y la evolución materna y fetal de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO 1

Llegó a nuestro hospital una paciente de 42 años de edad con antecedentes de cuatro embarazos y un parto. Estaba en su quinto día de puerperio quirúrgico de cesárea por un embarazo de término complicado con preeclampsia grave y feto pélvico. Tenía diagnóstico probable de bloqueo intestinal, ya que en las 72 horas posteriores a la cesárea inició con estado nauseoso persistente, intolerancia a la vía oral, distensión abdominal y plaquetopenia. Durante la exploración física estaba consciente, icterica de la piel y de las mucosas, tenía el abdomen distendido con una masa en el mesogastrio de 10x10 cm indurada y dolorosa, y tenía malestar generalizado a la palpación media y profunda del abdomen. Los estudios de laboratorio demostraron: hemoglobina 8.0 mg/dL, hematócrito 23.9%, plaquetas 100,000, leucocitos 14,500x10,000 mm³, glucosa 58 mg/dL, creatinina 3.5 mg/dL, bilirrubina total 13.76 mg/dL, bilirrubina directa 12.21 mg/dL, transaminasa glutámico oxalacética 77 UI/L y transaminasa glutámico pirúvica 110 UI/L. Las pruebas de tendencia hemorrágica con tiempo de protrombina fueron del 51.7% y el tiempo de tromboplastina parcial de 110 segundos. El ultrasonido reportó el hígado disminuido de tamaño, ecogenicidad aumentada y líquido libre. Se le hizo estudio de tomografía axial computada de abdomen que reportó una masa subaponeurótica de 10x16 cm e infraumbilical compatible con hematoma. Se realizó la evacuación del mismo y tuvo hipoglucemias (33 mg/dL) en el transoperatorio a pesar del tratamiento con soluciones de glucosa al 5%, las cuales se controlaron con infusión continua de glucosa al 10% y con infusión

* Jefe del servicio de embarazo complicado.

** Médico residente del curso de especialización en ginecología y obstetricia.

*** Jefe del Departamento de Obstetricia. Clínica de Especialidades de la Mujer, Escuela Militar de Graduados de Sanidad de la Secretaría de la Defensa Nacional.

Correspondencia: Dr. Alejandro R. Pliego Pérez. Servicio de embarazo complicado, Clínica de Especialidades de la Mujer, Escuela Militar de Graduados de Sanidad de la Secretaría de la Defensa Nacional. Periférico y Ejército Nacional, colonia Lomas de Sotelo, CP 11649, México, DF.

Recibido: enero, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

de glucosa al 50%. Se detectó leucocitosis de 22,400 sin evidencia de foco séptico o fiebre. El diagnóstico clínico fue de hígado graso del embarazo y se le realizó biopsia hepática, la cual reportó esteatosis. La paciente continuó en terapia intensiva con medidas de sostén y tuvo encefalopatía grado II, la cual se trató con medicamentos y tendió a mejorar hasta que egresó del hospital el vigésimo primer día posparto. Al sexto mes del postoperatorio tenía función hepática normal.

CASO CLÍNICO 2

Mujer de 21 años de edad, primigesta, que ingresó al servicio de urgencias con embarazo de 37 semanas con control de sólo cinco citas. Tenía estado nauseoso, vómitos de contenido gastroduodenal y cefalea con evolución de cinco días. La exploración física mostró: cifras de tensión arterial de 130/90, conjuntivas y tegumentos ictericos (++) y abdomen ocupado por un feto vivo con actividad uterina. La exploración vaginal mostró: cuello uterino con 1 cm de dilatación y 60% de borramiento, feto en estación -3 y membranas íntegras. Se solicitaron estudios de laboratorio y se encontró: bilirrubina total de 2.3 mg/dL, transaminasa glutámico oxalacética 190 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica 124 UI/L, fosfatasa alcalina 229, glucosa 47 mg/dL, urea 35 mg/dL, creatinina 2.4 mg/dL, hematócrito 38.6% y plaquetas 154,000. Se estableció el diagnóstico de hígado graso del embarazo y se optó por la operación cesárea. El recién nacido tuvo Apgar 8-9 y peso de 2,600 gramos. La paciente se trató con medicamentos e infusión de soluciones con glucosa al 10%, determinación de glicemias y destrostix (alternados cada cuatro horas con la finalidad de corregir las hipoglucemias), así como con esteroides y vitamina K. Tuvo una evolución tórpida con prolongación de los tiempos de coagulación y tendencia a la oliguria; el segundo día postoperatorio tuvo hipoglucemias y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas tratadas con infusión de glucosa al 50% y difenilhidantoína; las cifras de tensión arterial eran normales. La paciente padeció taquicardia persistente y picos hipertensivos hacia el tercer día, con disminución importante de la depuración de creatinina; se agregó al tratamiento furosemida y antihipertensivos. Al cuarto día de estancia tuvo mejoría clínica y se normalizaron los tiempos

de coagulación, la creatinina, las transaminasas y no hubo hipoglucemias. Al sexto día de hospitalización se le normalizaron las bilirrubinas con pruebas funcionales hepáticas y renales normales. Se suspendió el tratamiento con diuréticos y, finalmente, la paciente se recuperó totalmente. Egresó del hospital al decimocuarto día de estancia con estudios de laboratorio de función hepática y renal normales. El recién nacido también egresó sin complicaciones.

DISCUSIÓN

El hígado graso del embarazo se considera aún una enfermedad grave; sin embargo, existe una notoria mejoría en la supervivencia secundaria con el abordaje multidisciplinario de esta enfermedad. La incidencia reportada continúa incrementándose, pero a pesar de esto tanto la mortalidad materna como la fetal han disminuido.³ Las series reportadas en el Centro Médico de Los Ángeles de la Universidad del Sur de California en 1965 mostraron una mortalidad del 70%. Posterior a 1984 Pockros y sus colaboradores en ese mismo centro reportaron una mortalidad del 10% y más recientemente (1999), en la misma institución, Castro y sus colaboradores reportaron una supervivencia del 100%.^{4,5} En este último estudio concluyeron que la principal razón para la mejoría en la supervivencia fue el tratamiento de sostén en la terapia intensiva por un grupo multidisciplinario formado por el hepatólogo, hematólogo e intensivista coordinados por el obstetra.³

El cuadro clínico típico es el de la paciente que después de un embarazo normal inicia con malestar, fatiga, anorexia, cefalea, náusea y vómito. Estos son los datos clínicos más importantes y, por su naturaleza vaga, se pueden confundir con colecistitis o íleo postoperatorio en las pacientes con operación cesárea, como ocurrió en nuestro primer caso. Generalmente se encuentra ictericia leve a moderada, después de algunos días la paciente tiene letargia y puede evolucionar hasta llegar al coma.¹ Es frecuente la encefalopatía hepática; cuadro clínico compatible con nuestras pacientes además de la ictericia.

Lo que se encontró en los análisis de laboratorio de las diferentes series fue la hiperbilirubinemia a expensas de la conjugada (concentraciones entre 5

a 15 mg/dL) y elevación discreta a moderada de las transaminasas (generalmente menos de 1,000 UI/L, lo cual sirve para diferenciarla de la hepatitis viral).³ Nuestras pacientes tuvieron hiperbilirrubinemia de 13.76 mg/dL y 2.3 mg/dL, así como transaminasas glutámico oxalacética 77 UI/L y 190 UI/L, glutámico pirúvica 110 UI/L y 124 UI/L, respectivamente. Estas últimas son elevaciones moderadas que coinciden con lo reportado en la literatura médica; las pruebas funcionales hepáticas fueron normales a su egreso en ambos casos.

La biometría hemática en estas dos pacientes demostró leucocitosis y trombocitopenia, lo cual coincide con lo reportado en la literatura médica donde se refiere que la leucocitosis y trombocitopenia se encuentran frecuentemente.^{3,6,7}

Otro de los datos de laboratorio que con frecuencia se descubre, y que puede orientar al diagnóstico en las pacientes con hígado graso del embarazo, es la hipoglucemia (glucosa sanguínea por debajo de 60 mg/dL), la cual si no es tratada agresivamente puede evolucionar a encefalopatía, coma o muerte. Esto coincide con nuestros hallazgos, donde nuestro primer caso tuvo cifras de glucemia hasta de 14 mg/dL y el segundo de 33 mg/dL; ambas tuvieron encefalopatía y crisis convulsivas que se trataron con infusión continua de glucosa al 10% y con bolos de glucosa al 50%.

Se hace referencia a los datos de laboratorio de la coagulación intravascular diseminada en todas las pacientes reportadas en las diferentes series. Los fenómenos hemorrágicos son más frecuentes en las mujeres con complicaciones obstétricas como atonía uterina, lesiones del conducto genital o pacientes con nacimiento por cesárea, que requirió algún tipo de transfusión. A nuestra primera paciente se le había realizado una operación cesárea y tenía un hematoma subaponeurótico debido, probablemente, a la coagulación intravascular diseminada, evidenciada por la prolongación del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial; se trató con hemotransfusiones de diversos derivados sanguíneos. Muchas pacientes tienen dehiscencia de la herida quirúrgica, probablemente como complicación de la coagulopatía, por lo que se recomienda que, en caso de llevar a cabo un procedimiento quirúrgico, se realice una hemosta-

sia exhaustiva y se evite la técnica de Pfannenstiel. Esto debido a la disección excesiva de la aponeurosis con la consecuente formación de hematomas, como ocurrió con el caso clínico 1.³

Otra complicación reportada en forma frecuente en las pacientes con hígado graso del embarazo es la insuficiencia renal, la cual se manifiesta con concentraciones elevadas de creatinina y oliguria. Nuestras pacientes tuvieron: concentraciones de creatinina hasta de 2.5 mg/dL y urea de 100 mg/dL en el primer caso, y creatinina de 2.3 mg/dL y urea de 35 mg/dL en el segundo caso, mismas que revirtieron espontáneamente y estas mujeres tuvieron una función renal normal a su egreso. Se ha propuesto que la disfunción renal puede ser consecuencia de un defecto en la inhibición de la beta-oxidación de las grasas en el hígado, así como el síndrome hepatorenal, esto ocurre especialmente en la etapa tardía de la enfermedad.^{1,3,6,7}

La biopsia hepática es el medio más importante para confirmar el diagnóstico, pero no es indispensable para establecerlo, ya que el conjunto de datos clínicos y de laboratorio son compatibles y únicos al hígado graso del embarazo. En nuestros casos se llevó a cabo la biopsia únicamente en el caso clínico 1, la cual reportó infiltración grasa de los hepatocitos (figuras 1 y 2).³

Se refiere que la supervivencia perinatal se ha incrementado; sin embargo, la afectación fetal no es rara y puede manifestarse aun cuando la madre se encuentre

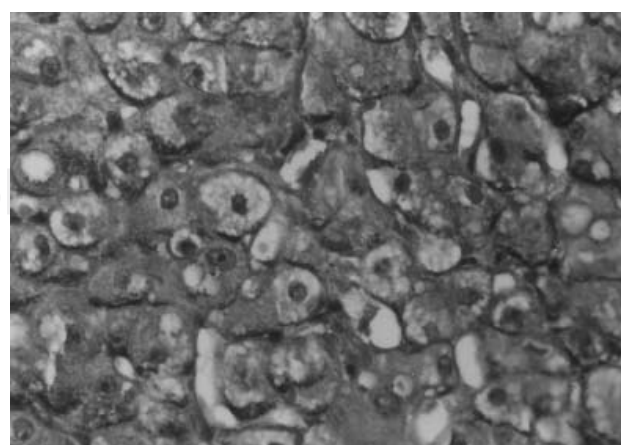


Figura 1. Hígado con esteatosis difusa de gota fina (hematoxilina-eosina, 400X).

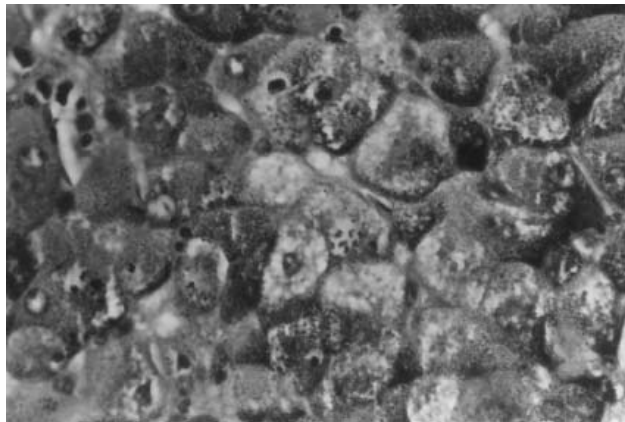


Figura 2. Hígado con esteatosis difusa de gota fina. Los puntos oscuros corresponden a glucógeno y los espacios claros a lípidos (ácido periódico de Schiff, 400X).

estable. Los recién nacidos de nuestras pacientes no tuvieron complicación alguna y se encuentran sin problemas hasta la fecha.

Para los casos resistentes al tratamiento se propuso el trasplante hepático como una opción; sin embargo, con la experiencia reportada en la literatura médica, a pesar de que existan indicaciones de trasplante ortotópico de hígado, se ha visto que es un proceso por completo reversible y que generalmente no requiere trasplante. Existe un caso documentado que ilustra este punto. Una paciente con embarazo no complicado tuvo dolor abdominal agudo en el intraparto. La mujer rápidamente manifestó insuficiencia hepática, renal y encefalopatía grado I. A los ocho días se incluyó en la lista de espera para trasplante hepático e inició con mejoría clínica y de laboratorio. Finalmente egresó el día vigésimo séptimo con función hepática normal.⁸

Existen reportes recientes relacionados con el hígado graso del embarazo con un error innato en el metabolismo: deficiencia de la deshidrogenasa de cadena larga 3-hidroxiacil-coenzima A.^{9,10}

Es común que este padecimiento se repita en embarazos subsecuentes. Existen cuatro casos recurrentes; sin embargo, no se puede saber la incidencia exacta de recurrencia debido a que muchas de las pacientes con esta enfermedad se someten a esterilización, han muerto o se les recomienda no embarazarse.^{6,11-14}

Algunos autores propusieron, con base en su experiencia clínica, cambiar el nombre de enfermedad de "hígado graso del embarazo" por la de "insuficiencia

hepática reversible del embarazo". Esto se debe a que la evolución del padecimiento, con el apoyo adecuado, es hacia la mejoría con normalización de la función hepática y se hace patente la naturaleza reversible de la enfermedad.^{3,13}

Uno de los padecimientos con los que se debe hacer la diferenciación clínica es el síndrome de HELLP. Las manifestaciones clínicas son similares, pero al basarse en los datos clínicos de malestar, dolor abdominal, náusea y vómito, así como los hallazgos de hipoglucemia y las alteraciones en las pruebas de coagulación que son más frecuentes en el hígado graso, puede hacerse el diagnóstico diferencial.¹⁵

En lo que se toma una determinación a este respecto los obstetras tenemos la obligación de conocer esta enfermedad con el objeto de ofrecer el diagnóstico y tratamiento oportunos y, de esta manera, seguir disminuyendo la mortalidad materna y fetal de acuerdo con lo reportado en la literatura médica.¹⁶⁻¹⁹

REFERENCIAS

1. Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy: A cryptic disease threatening mother and child. *Clin Liver Dis* 1999;3(1):70-81.
2. Batey R. Acute fatty liver of pregnancy: Is it genetically predetermined? *Am J Gastroenterol* 1996;91(11):2263-5.
3. Castro M, Fassett MJ, Reynolds TB. Reversible peripartum failure: A new perspective on the diagnosis, treatment and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:389-95.
4. Kunelis CT, Peters JL, Edmonson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationships to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;33:359-77.
5. Pockros PJ, Peters RL, Reynolds TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: Findings in ten cases. *Medicine* 1984;63:1-11.
6. Treem W. Beta oxidation defects. *Clin Liver Dis* 1999;3:50-67.
7. Barton JR, Sibai BH. HELLP and the liver diseases of pre-eclampsia. *Clin Liver Dis* 1999;3:31-48.
8. Doepel M, Backas HN, Tanskinen EI, Isoniemi HM. Spontaneous recovery of post partum liver necrosis in a patient listed for transplantation. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1084-7.
9. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, Hale DE. The molecular basis of pediatric long chain 3-hidroxiacil-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:1841-5.
10. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hidroxiacil-CoA dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994;19:339-45.
11. Visconti M, Manes G, Giannattasio F, Uomo G. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:243-5.

12. Mac Lean MA, Cameron AD, Cumming GP, et al. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:453-4.
13. Ober WB, LeCompte PM. Acute fatty metamorphosis of the liver associated with pregnancy: A distinctive lesion. *Am J Med* 1955;19:743-58.
14. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:534-8.
15. Vigil-De Garcia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: Two distinct pregnancy disorders. *In J Gynecol Obstet* 2001;73:215-20.
16. Jwayyed SM, Vblanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy 1999;17:673-7.
17. Ibarguengoitia Ochoa F, Plasencia JL, Flores Villalon A, Zambrana Castañeda M. Acute fatty liver of pregnancy. Report of a case and review of the literature. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:482-5.
18. Cejudo Carranza E, Helguera Martinez A, Garcia Caceres E. Acute fatty liver in pregnancy. Experience of 7 years. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:191-7.
19. Mach T. Acute fatty liver-current look at the old disease. *Med Sci Monit* 2000;6:209-16.

Auscultación

La averiguación del máximo de intensidad de los latidos fetales está muy simplificada por la investigación del hombro. La eminencia acromial corresponde siempre al máximo de ruidos cardiacos. No diremos, pues, que el máximo de perceptibilidad de los latidos cardiacos es fijo para cada variedad de posición, ya que cambia con la altura de la cabeza; diremos que este punto máximo sigue la línea de descenso suprapélvico del hombro.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:161.

medigraphic.com