

Hígado graso agudo del embarazo en una gestante peruana: a propósito de un caso

Acute fatty liver of pregnancy in a Peruvian pregnant woman: a case report

Walter Zagaceta Torres^{1,a}, Juan José Quiroz Leyva^{2,a}

¹ Clínica San Gabriel Del Complejo Hospitalario San Pablo. Lima, Perú.

² Hospital "Victor Lazarte Echeagaray", EsSalud. Trujillo, Perú

^a Médico asistente de gastroenterología

Recibido: 10/09/19 - Aprobado: 03/01/20

ORCID: Walter Zagaceta Torres: [0000-0003-3144-3835](https://orcid.org/0000-0003-3144-3835), Juan José Quiroz Leyva: [0000-0002-7923-201X](https://orcid.org/0000-0002-7923-201X)

RESUMEN

El hígado graso agudo del embarazo es una rara enfermedad de la gestación que se presenta con mayor preponderancia durante el tercer trimestre. Su etiología es desconocida, pero se evidencia un depósito micro vesicular de grasa a nivel del hepatocito. Tiene una mortalidad materno-fetal hasta un 20% debido a que el único tratamiento es terminar la gestación. Se reporta el caso de una gestante de 28 años de edad, con 36 semanas de embarazo, que acude con cuadro clínico de dolor abdominal asociado a malestar general, náuseas y vómitos. Los exámenes de laboratorio mostraron alteración del perfil hepático, falla renal y coagulopatía. La ecografía abdominal mostró infiltración hepática grasa. Se brindó manejo de soporte y regulación de trastornos hemodinámicos. El manejo final fue intervención de cesárea por emergencia debido a complicación de óbito fetal. La paciente fue dada de alta con mejoría de cuadro clínico y de las alteraciones de laboratorio.

Palabras clave: Hígado graso; Embarazo; Síndrome HELLP (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Acute fatty liver of pregnancy is a rare disease of pregnancy that occurs with greater preponderance during the third trimester. Its etiology is unknown, but there is evidence of a micro vesicular fat deposit in the hepatocyte. It has a maternal-fetal mortality up to 20% because the only treatment is to end gestation. We present a case of a 28-year-old pregnant woman, with 36 weeks of pregnancy, who had abdominal pain associated with general malaise, nausea and vomiting. Laboratory tests showed liver profile alteration, renal failure and coagulopathy. Abdominal ultrasound showed fatty liver infiltration. Support management and correction of hemodynamic disorders were provided. The final management was emergency caesarean section to avoid fetal death as a dreaded complication. The patient was discharged with improvement of clinical symptoms and laboratory alterations.

Keywords: Fatty liver; Pregnancy; HELLP syndrome (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El embarazo trae consigo muchos cambios fisiológicos en la mujer y, a su vez, también aparecen enfermedades propias de este periodo de la vida, las cuales son muy raras. Sin embargo, algunas de estas tienen un curso grave y comparten la característica que remiten tras el término de la gestación. Dentro de estas enfermedades denominadas "exclusivas de la gestación", tenemos al hígado graso agudo del embarazo (HGAE), que es una enfermedad muy infrecuentemente descrita producida por un depósito microvesicular de grasa a nivel del hepatocito y se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre del embarazo ^(1,2).

La causa exacta de la aparición de esta enfermedad se desconoce hasta la fecha, sin embargo, se sabe que

en el HGAE característicamente existe depósito de grasa microvesicular a nivel del citoplasma del hepatocito en las zonas acinares 2 y 3, que trae consigo alteración de la mitocondria y defectos en la betaoxidación; dicho mecanismo ha sido investigado y se ha identificado que algunos de los productos de gestaciones con HGAE presentan anomalías como la deficiencia de la 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), causando defecto en la oxidación de ácidos grasos de cadena larga y, en consecuencia, manifestándose las características clínicas acontecidas en el HGAE ^(3,4).

La mortalidad materno-fetal ocurre hasta en un 20% de los casos descritos, es por ello que es importante la identificación precoz para un abordaje adecuado. Debido a la similitud en las formas de presentación

que tiene con Preeclampsia, Eclampsia y Síndrome de HELLP, los factores de riesgo para presentar esta enfermedad son coincidentes e incluyen a la obesidad mórbida materna, primigestas, multigrávidas, embarazos múltiples, edad avanzada en la madre, feto masculino, etc. ^(1,5).

CASO CLÍNICO

Describimos el caso de una paciente de 28 años de edad, natural y procedente de Moyobamba – Perú, primigesta, de 34 semanas de edad gestacional por fecha de última menstruación; como antecedente personal de importancia: cáncer de ovario con tratamiento en base a quimioterapia (23 sesiones) en el 2015 (no refiere más datos al respecto). Se presenta con 4 controles prenatales, sin alteraciones clínicas, ni bioquímicas en dichos exámenes. No refiere antecedentes obstétricos de importancia. Talla: 1.46m / peso habitual: 45 Kg.

Ingresa por emergencia presentando un tiempo de enfermedad de 3 días, con cuadro clínico caracterizado

por dolor abdominal de tipo cólico, localizado en el mesogastrio, de intensidad leve a moderada, asociado a malestar general, náuseas y vómitos en 3 oportunidades, de contenido alimentario, en regular cantidad, teniendo pruebas de laboratorio alteradas -las cuales se muestran en la Tabla 1-, y con ecografía que evidencia oligohidramnios. Al examen físico, se presenta taquicárdica, con PA: 87/55 mmHg, sin dificultad respiratoria; edema de miembros inferiores (+/+), lúcida, orientada, con piel y escleras ictericas. Como datos obstétricos tenemos altura uterina: 29 cm, feto: LCD (longitudinal-cefálico-derecha), FCF (frecuencia cardiaca fetal): 120-140, DU (dinámica uterina): 1/10', ++, 20''. Tacto vaginal: cérvix posterior, L: 1 cm, AP: C-4, Bishop: 30%, MO: íntegros, pelvis ginecoide (datos con las que llega referida al nuestro hospital)

Datos de laboratorio adicionales: marcadores virales para hepatitis A, B y C: negativos; anticuerpos antinucleares: negativo; anticuerpos antimitocondriales: negativo; anticuerpos anti-músculo liso: negativo. VIH, RPR: no reactivos; amilasa: 72 mg/dl; CPK-MB: 9,1;

Tabla 1. Datos de laboratorio (1 día antes de la cesárea).

	1 día antes de la cesárea	Día 1	Día 2	Día 3	Día 5	Día 7	Día 11	3 meses después
TGO (UI/L)	219,0	218,2	156,0	134,4		85,3		34,6
TGP (UI/L)	186,6	169,1	138,8	78,3		53,0		31,8
BT (mg/dl)	11,2	10,97	10,08	11,32		5,38	3,35	0,9
BD (mg/dl)	5,12	8,04	4,85	8,55		3,68	2,16	0,5
BI (mg/dl)	6,08	2,93	5,23	2,77		1,70	1,09	0,4
FA (UI/L)	80	1920	1404	979		461		240
GGT (UI/L)	29,3			47,02				20,9
PT (g/dl)	5,96				4,52		5,17	6,2
Alb (g/dl)	3,66				2,87		3,53	4,2
Urea (mg/dl)	106,8	90,5	110,2	130,8	134,0	64,1		32
Creatinina (mg/dl)	2,45	2,59	3,7	3,41	1,85	1,27		0,75
Glucosa (mg/dl)	76,9	186,5	130,8	86,1				
Ácido úrico (mg/dl)	11,7		8,2	10,6	6,7			
LDH (mg/dl)	871	1324,9	1406,2		1419,3			254
TP (seg)	17			24	20	15,7	15,3	13,4
INR				2,2	1,73	1,37	1,34	1,16
TTPA (seg)	54			46	43		37,2	
Leucocitos	14 400	18 600		23 500	13 400	14 800	13 300	7000
Segmentados (%)	74	75,1		89	85	93	81	48
Linfocitos (%)	23	18,2		11	12	5	17	47
Plaquetas	230 000			190 000	192 000			229 000
Hemoglobina (g/dl)	12,5			11,9				12,1
Hematocrito (%)	38			36			37	37
Fibrinógeno (mg/dl)				190	310			

VSG: 21. El urianálisis mostró proteínas en 30 mg/dl, leucocitos 6-7 por campo, hematíes 2-3 por campo, cilindros granulados en regular cantidad, células epiteliales abundantes. Se realizó lámina periférica en varias oportunidades, sin hallazgos significativos.

En el hospital se le realiza ultrasonografía de abdomen completo: hígado con ecogenicidad levemente aumentada, con dimensiones normales, sin dilatación de las vías biliares intrahepáticas, no masas sólidas, ni quísticas. Útero gestante con feto único sin actividad cardíaca ni movimientos fetales presentes, escaso líquido amniótico.

La paciente ingresó a sala de operaciones, realizándose cesárea, con extracción de óbito fetal, sin interurrencias durante la misma. Ingresa a Unidad de Cuidados intensivos, donde recibe soporte hemodinámico continuo, hidratación más electrolitos por vía endovenosa y corrección de anomalías de coagulación con hemoderivados. Fue dada de alta al tercer día de la UCI, pasando a hospitalización en cuidados generales, donde tuvo evolución estacionaria-favorable. Se planteó posibilidad de biopsia hepática, pero no se llegó a concretar porque paciente no presentaba deterioro clínico, ni laboratorial. Luego de 7 días, fue dada de alta, presentando buena evolución. Dos meses después acude a control por consultorio externo donde se constata buen estado general, sin ictericia, buen apetito, y controles de laboratorio que se muestran en la Tabla 1.

DISCUSIÓN

El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) es una entidad rara que se presenta con mayor frecuencia durante el tercer trimestre de la gestación; de hecho, se describe en la literatura una presentación en promedio de 1 caso de 20 000 partos, basándonos principalmente en series reportadas en el Reino Unido –donde se tiene la mayor data de la enfermedad–⁽⁶⁾ y en China⁽⁷⁾. En general, las enfermedades hepáticas que exclusivamente acontecen durante la gestación se presentan en la forma de hiperemesis gravídica, colestasis intrahepática gestacional (CIG), HGAE, preeclampsia-eclampsia y síndrome de HELLP, siendo estas 4 últimas de presentación exclusiva del segundo y tercer trimestre, de allí que se mencionen en los diagnósticos diferenciales cuando se tiene alteración de las enzimas hepáticas⁽⁸⁾. Es importante recalcar que no toda alteración en los exámenes de laboratorio –incluyéndose dentro de ellas las pruebas hepáticas–, se traduce en enfermedad durante la gestación, tal es así que se producen cambios fisiológicos en el transcurso de este periodo⁽²⁾.

La forma de presentación clínica del HGAE es variada, con síntomas inespecíficos como dolor abdominal,

localizado generalmente en epigastrio, náuseas, vómitos y malestar general. Algunas pacientes pueden llegar con ictericia leve⁽⁹⁾, lo cual hace fuerte la sospecha de enfermedad hepática, por lo que se requiere solicitar pruebas hepáticas. La alteración de las mismas durante el tercer trimestre obliga a pensar principalmente en 4 diagnósticos diferenciales: CIG, preeclampsia, HGAE y síndrome de HELLP. De estas, las 2 últimas tienen presentación similar, lo cual hace difícil en algunas ocasiones llegar a un diagnóstico definitivo, por lo que se discutirá más adelante. Es fundamental conocer que para el diagnóstico de CIG es necesario tener elevación de las enzimas de colestasis (FA y GGT), además de presentación de prurito, considerándose que hasta un 25% de pacientes tienen ictericia y alteración de las transaminasas, incluso elevándose hasta más de 1000 U/L. Sin embargo este diagnóstico quedó descartado, debido a que la probable “colestasis” manifestada por la fosfatasa alcalina elevada no se llegó a confirmar con la GGT, la cual se mantuvo normal en todo momento. La preeclampsia requiere para su diagnóstico la manifestación de hipertensión arterial (PAS \geq 140 MMHg o PAD \geq 90), además de proteinuria ($>$ 300 mg/24 h) después de las 20 semanas de gestación⁽⁸⁾ –esta última no se llegó a corroborar–. Tal es así que el principal diagnóstico diferencial fue el síndrome de HELLP.

Para llegar al diagnóstico de “hígado graso agudo del embarazo” (HGAE), nos hemos apoyado en los denominados “criterios de Swansea” (los cuales están mencionados en la Tabla 2), los mismos que fueron validados a partir de estudios prospectivos, principalmente en el Reino Unido⁽¹⁰⁾. En nuestra paciente, se cumplieron 9 de los 14 criterios –los

Tabla 2. Criterios de Swansea*.

Vómitos
Dolor abdominal
Polidipsia / Poliuria
Encefalopatía
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total $>$ 0,82 mg/dl)
Hipoglicemia (glucosa $<$ 72 mg/dl)
Hiperuricemia (ácido úrico $>$ 5,7 mg/dl)
Leucocitosis ($>$ 11 000 células/microlitro)
Ascitis o “hiperecogenicidad hepática” en ecografía abdominal
Hipertransaminemia (TGO o TGP $>$ 42 UI/L)
Amonio elevado ($>$ 47 μ mol/L)
Injuria renal aguda (creatinina $>$ 1,7 mg/dl)
Coagulopatía (tiempo de protrombina $>$ 14 s o tiempo de trombolastina parcial activada $>$ 34 s)
Esteatosis microvesicular en biopsia hepática

* Para el diagnóstico de HGAE se requieren 6 de los 14 criterios propuestos.

cuales están resaltados en la Tabla 2–, faltando datos de amonio sérico y biopsia hepática. En el estudio grande, prospectivo, de Knight *et al.* ⁽⁶⁾, del total de gestantes admitidas en los hospitales incluidos en el trabajo (1 132 964), se diagnosticó HGAE a 61 pacientes, de las cuales 55 casos (90%) se realizó utilizando los criterios de Swansea. Asimismo, en el trabajo realizado por Goel *et al.* ⁽¹¹⁾, se demostró que en 17 pacientes de un total de 20 que reunieron los criterios de Swansea, finalmente tuvieron biopsia hepática compatible con HGAE. De igual forma, mediante un estudio retrospectivo realizado por Zhang *et al.* ⁽⁷⁾, lograron reunir 56 casos que cumplían dichos criterios.

No está de más mencionar algunos reportes de caso aislados que también describen los hallazgos compatibles con los criterios de Swansea y que son comparables a los de nuestra paciente; por ejemplo, el caso reportado por López-Sánchez *et al.* ⁽¹²⁾, donde la paciente presentó injuria renal aguda, ácido úrico elevado, prolongación del tiempo de protrombina, además de ascitis, descartándose el síndrome de HELLP por la ausencia de hipertensión e hipoglicemia. De la misma forma, se publicaron dos casos clínicos a cargo de Cano *et al.* ⁽⁵⁾, con hallazgos compatibles con los criterios de Swansea, sin demostración de biopsia hepática y con evolución clínica favorable.

Como describimos líneas arriba, el HGAE presenta características clínicas y bioquímicas similares al síndrome de HELLP. Este último está caracterizado – como sus siglas lo indican– por elevación de enzimas hepáticas (TGO > 70 UI/L y LDH > 600 UI/L), hemólisis y plaquetopenia. Para su diagnóstico, desde el punto de vista fisiopatológico, se debe identificar trastorno hipertensivo del embarazo, además de la triada descrita. Sin embargo, algunos autores recomiendan utilizar criterios simplificados para su denominación de “HELLP completo o incompleto”, teniendo en cuenta que no está del todo aceptado ⁽¹³⁾.

Es menester recalcar que en nuestra paciente nos llamó mucho la atención el valor muy alto de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), lo cual nos puso en duda el diagnóstico, a pesar de no haber tenido datos compatibles con hemólisis. Por tal motivo, se hizo la revisión de un meta-análisis realizado por Minakami *et al.* ⁽¹⁴⁾, quienes mencionaron diferencias notables entre Síndrome de HELLP y HGAE, concluyendo que en ambas enfermedades puede haber elevación de la LDH. Es más frecuente encontrar injuria renal aguda, coagulopatía y encefalopatía en el HGAE (los 2 primeros trastornos fueron encontrados en nuestra paciente). También recalcan que en aproximadamente la mitad de pacientes que reúnen criterios de Swansea para HGAE, también lo son para HELLP, aunque incide en el punto de que dichos criterios serían más útiles en gestantes críticamente enfermas (como ocurrió en el

caso de nuestra paciente). Asimismo, mencionan sobre la trombocitopenia que es un hallazgo exclusivo del síndrome de HELLP, y teniendo en cuenta que el nivel de plaquetas en HGAE es variable. Por último, estos autores proponen como un factor de diferenciación entre ambas enfermedades la utilización de la actividad de antitrombina sérica (AT III) en gestantes que presentan una elevación de TGO > 45 UI/L y LDH > 400 UI/L, en el que si la actividad de AT III es menos del 65% sumado a plaquetas por encima de 120 000, estaríamos ante un diagnóstico de HGAE. Se puede mencionar también la propuesta de los investigadores Morton y Laurie ⁽¹⁵⁾, quienes hacen una revisión sobre los cambios fisiológicos ocurridos en el HGAE y su relación con los criterios de Swansea, concluyendo que si se combinan los criterios de Swansea con los niveles de antitrombina III (<65%), en ausencia de otra causa que justifique la injuria hepática aguda, sería una alternativa para diagnosticar HGAE, sin necesidad de llegar a la biopsia hepática.

En conclusión, el hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad muy rara, que se produce durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, y se debe tener criterios clínicos, laboratoriales y/o de imágenes para pensar en esta enfermedad. Al ser una enfermedad que amenaza la vida tanto de la gestante como del feto, requiere terapia de soporte y culminar la gestación para salvaguardar la vida de ambos. Su principal diagnóstico diferencial es el síndrome de HELLP, con el cual comparten muchas características clínicas y laboratoriales, pero utilizando el nivel y actividad de antitrombina III sérica, nos podría ser útil para realizar un diagnóstico con mayor certeza y prontitud. La biopsia hepática no es necesaria para llegar al diagnóstico, sin embargo, es importante cuando el diagnóstico es incierto.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lorente Pérez S, Serrano Aulló T. Enfermedades hepáticas propias del embarazo. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2010;102(8):505.
2. Sepulveda-Martinez A, Romero C, Juarez G, Hasbun J, Parra-Cordero M. Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo. *Rev Médica Chile.* 2015;143(5):627-36.
3. Duarte Mote J, Díaz Meza S, Lee Eng Castro VE, Castro Bravo J, Velásquez Díaz V. Hígado graso agudo del embarazo y defectos de la betaoxidación. *Med Int Mex.* 2007;23(5):424-35.
4. Duarte Mote J, Díaz Meza S, Lee Eng Castro VE, Castro Bravo J, Velásquez Díaz V. Hígado graso agudo del embarazo: experiencia de 8 años. *Med Int Mex* 2007;23(5):464-70.
5. Cano F, Penna M, Aedo S. Hígado graso agudo del embarazo, reporte de dos casos clínicos y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol. - Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse.* 2012;7(1):34-8.
6. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, UK Obstetric Surveillance System. A prospective national

- study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57(7):951-6.
7. Zhang Y-P, Kong W-Q, Zhou S-P, Gong Y-H, Zhou R. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1208-14.
 8. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-94; quiz 196.
 9. Goel A, Lye-Ch'ng Ch, Eapen Ch, Balasubramanian K, Elias E. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Better Understanding of Pathogenesis and Earlier Clinical Recognition Results in Improved Maternal Outcomes. *EMJ Hepatol*. 2018;6(1):72-9.
 10. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838-46.
 11. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U, Ramachandran J, Eapen CE, Kurian G, et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut*. 2011;60(1):138-9; author reply 139-140.
 12. López-Sánchez G, Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D. Hígado graso agudo del embarazo. Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(4):667-70.
 13. Paulino Vigil-De Gracia. Síndrome HELLP. *Ginecol Obstet Mex*. 2015;83:48-57.
 14. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(3):641-9.
 15. Morton A, Laurie J. Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Med*. 2018;11(3):126-31.

Correspondencia:

Walter Zagaceta Torres

E-mail: zagaz_artemio@hotmail.com