



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“HIGADO AGUDO GRASO DEL EMBARAZO”
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”**



PRESENTA: Dr. Emilio Trejo Espejel

ASESOR DE TESIS: Dr. Juan Manuel Medina Lomeli

México D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“HÍGADO AGUDO GRASO DEL EMBARAZO: PRESENTACION DE UN CASO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA”**

**Dr. Manuel Álvarez Navarro
Director de Enseñanza
Hospital Español de México**

Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia

**Dr. Manuel Álvarez Navarro
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Español de México**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

Emilio y María de Jesús

A mis hermanos:

**Arnulfo Abraham, Miguel Ángel y María Guadalupe
Por estar conmigo en todo momento**

Con especial agradecimiento a mi asesor:

Dr. Juan Manuel Medina Lomeli

Por su tiempo, sabiduría, amistad que durante estos años nos ha dado a cada uno de mis compañeros y sobre todo para poder concluir esta tesis

A mis maestros:

Doctores Ricardo Quiroz Vázquez, Manuel Álvarez Navarro, José Francisco Bernárdez Zapata, Xavier Aguirre Osete, Carlos Salazar López Ortiz, José Luis Castro López, Sergio Pedraza Barajas, José Efraín Vázquez Martínez de Velasco, Oscar Mújica Calderón, Guillermo Tulio Ortiz Mani, Dante Carbajal Ocampo, Leonel Pedraza González, Gerardo Velázquez Cornejo, Efrén Porras García, Erick Vázquez Camacho y Guillermo Santibáñez Moreno.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVO.....	.3
MÉTODO DE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
EPIDEMIOLOGÍA Y FACTERES DE RIESGO.....	5
ETIOPATOGENIA.....	7
FISIOPATOLOGÍA.....	8
CUADRO CLÍNICO Y ABORDARDAJE DIAGNÓSTICO.. .	.13
TRATAMIENTO.....	16
MORBIMORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL	18
RESUMEN DEL CASO CLÍNICO.....	19
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO.....	23
CONCLUSIONES.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	..26

INTRODUCCIÓN

El hígado agudo graso del embarazo es una complicación grave, poco frecuente, característica, pero no exclusiva, del tercer trimestre del embarazo.¹ Es una esteatosis hepática microvesicular que se distingue por alargamiento de los tiempos de coagulación, además de hipoglucemia, ictericia y elevación de las transaminasas, con diversos grados de trombocitopenia.²

Aunque las mejoras en el tratamiento de sostén ofrecido a las pacientes con esta enfermedad, explican la significativa disminución en la mortalidad, la promoción de la salud, además de la vigilancia y el manejo prenatal adecuados han contribuido en este aspecto.³

Existen reportes debidamente documentados de este trastorno desde inicios del siglo pasado, pero fue hasta 1940 cuando Sheehan determinó la relación entre el cuadro clínico de las pacientes y los hallazgos histopatológicos.⁴⁻⁷

Desde entonces, la investigación de esta enfermedad, ha sido muy activa. La mortalidad materna en estas pacientes es cercana a 0%, aunque de forma global se acepta un índice de mortalidad de 9 a 18%.⁵⁻⁷

Está demostrado que la insuficiencia hepática aguda en ocasiones es grave; a veces cursa con esteatosis microvesicular y alteración mitocondrial en las biopsias hepáticas evaluadas mediante microscopía electrónica.^{3,8}

La esteatosis microvesicular es característica de enfermedades con disfunción mitocondrial, sobre todo en los defectos de la betaoxidación; esto incluye al hígado agudo graso del embarazo y el síndrome de Reye, entre otras.^{9,10}

El hígado agudo graso del embarazo es una complicación rara. Su incidencia varía según el centro que la reporte pero, en términos generales, se estima que se produce en uno de cada 7,000 a 13,000 embarazos. Se estima que ocurre entre 0.1 y 0.6% de todos los embarazos y complica aproximadamente entre 4 y 12% de los casos de preeclampsia grave.^{11,12}

La mayoría de las pacientes manifiesta el cuadro al término del embarazo; sin embargo, existen reportes debidamente documentados de pacientes con hígado agudo graso del embarazo en la semana 23.^{13,14}

La evolución puede no ser realmente aguda. Se ha demostrado coagulopatía hasta tres semanas antes de que el cuadro se manifieste, cuando la afección hepática es reversible en 100% y no deja secuelas, luego del término del embarazo. La necesidad de trasplante hepático es ocasional.³

Existe una relación marcada entre preeclampsia, síndrome de HELLP e hígado agudo graso del embarazo, de tal manera que muchos autores opinan que pueden constituir diferentes grados de una misma enfermedad.¹⁵

La causa de este trastorno aún no se determina. Sin embargo, desde 1991, cuando Schoeman y colaboradores publicaron la asociación de ciertos defectos de la betaoxidación en los productos de madres que padecían esta complicación, se han intensificado las investigaciones en este aspecto.¹⁶

En la actualidad, el defecto fetal reportado con más frecuencia es una deficiencia de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), que se observa en mujeres cuyos embarazos se complicaron con preeclampsia, síndrome de HELLP o hígado agudo graso del embarazo.¹⁷

Los niños con deficiencia de esta enzima padecen varios problemas, dependiendo del tipo de deficiencia, pero característicamente sufren un estado de coma hipoglucémico no cetósico y muchos de ellos, incluso, pueden tener muerte súbita tanto "in útero, como en el periodo neonatal".¹⁶⁻¹⁸

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo es comunicar la experiencia en el manejo de un caso de Hígado Agudo Graso del Embarazo, diagnosticado y tratado en el Hospital Español de México. Así mismo, es parte del objetivo de este trabajo realizar una revisión de la literatura mundial para actualizar los criterios de diagnóstico, pronóstico materno-fetal y tratamiento actualmente vigentes, en gestantes con esta enfermedad.

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos médicas electrónicas: PUBMED, MEDLINE, OVID, INBIOMED y COCHRANE. La búsqueda bibliográfica incluyó un proceso continuo de prueba de los términos clave y posteriormente se fue refinando con nuevas búsquedas, empleando términos encontrados en las publicaciones obtenidas inicialmente con los términos clave. Los idiomas utilizados fueron español e inglés. La investigación bibliográfica se circunscribió al lapso comprendido entre los años 2000 a 2012, y de las citas bibliográficas de las publicaciones obtenidas, se obtuvieron trabajos adicionales que abarcaron años anteriores, si su contenido fue relevante para incluirlo dentro de esta revisión.

Los términos empleados fueron:

Claves en inglés: “Acute”, “Fatty”, “Liver” “Pregnancy”

Claves en español: “Higado Agudo”, “Graso”, “Embarazo”

Secundarios en inglés: “Incidence”, “Outcome”, “Predict”, “Features”, “Diagnosis”, “Surveillance”, “Prognosis”, “Management”, y “Treatment”.

Secundarios en español: “Incidencia”, “Desenlace”, “Predictor”, “Diagnostico”, “Monitorización”, “Pronóstico” y “Tratamiento”.

Se seleccionaron estudios retrospectivos, prospectivos, descriptivos ó comparativos, aleatorizados ó no, publicados en inglés y en español. Se realizaron 2 filtros. En el primero se excluyeron artículos por el título, eligiendo 102. En el segundo filtro se excluyeron publicaciones irrelevantes por su pobre contenido, siendo elegibles, un total de 81 publicaciones.

En Cochrane se usó su buscador de resúmenes de meta-análisis con las palabras “Acute”, “Fatty”, “Liver” “Pregnancy”, lo que dio como resultados 3 artículos.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Geografía y etnia: no existe predominio geográfico o predisposición étnica.⁵

Edad materna: puede presentarse en embarazadas de cualquier edad.⁵

Edad gestacional de inicio: las manifestaciones clínicas del hígado agudo graso del embarazo casi siempre aparecen en el tercer trimestre,^{4,10} 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 semanas (rango 31 -41 semanas).³

Paridad: algunos autores informan que esta enfermedad es más frecuente en nulíparas.^{4,5,7,9,11} sin embargo, *Bahloul*, en su revisión de 11 años, solamente encontró un 22,7 % de primigrávidas, *Mjahed* reportó que el 80 % de sus pacientes eran multíparas.⁷ De lo anterior se puede concluir que no existe consenso a este respecto.

Sexo fetal: es más frecuente el desarrollo de la enfermedad cuando el feto es masculino.²⁻⁴

Número de fetos: es más frecuente en embarazos múltiples.⁷

Recurrencia: El riesgo de recurrencia depende del estado de portador de la madre de la mutación del gen de la cadena larga de la enzima deshidrogenasa 3 hidroxiacil coenzima A. Han sido reportados pocos casos de recurrencia.^{4,6} Recientemente se publicó un caso con el primer episodio en 1991 a las 37 semanas y el segundo 6 años después a las 30 semanas.¹²

La recurrencia es difícil de determinar y depende del centro hospitalario que la reporte. Las cifras van de 10 a 20%, mientras que para el síndrome de HELLP se considera una recurrencia de 4%. La dificultad para determinar esta tasa depende de la negativa de las pacientes para volver a concebir, debido a la gravedad del cuadro y a la mortalidad relativamente elevada, a si como un diagnóstico erróneo.¹⁹⁻²¹

Por lo anteriormente dicho se desconoce la recurrencia real, de casos de hígado agudo graso del embarazo y de HELLP en mujeres heterocigotas

para defectos de la betaoxidación y productos femeninos homocigotos para tales defectos, cuando al futuro tengan un embarazo, principalmente por los problemas que se tienen para el adecuado tamizaje de esos trastornos.²²

Sin embargo, un estudio realizado por Zi Yang y colaboradores, que incluye una serie de 35 familias afectadas por mutaciones en el gen que codifica para la proteína trifuncional mitocondrial, encontró que 49% de los embarazos se complicaron con hígado agudo graso, mientras que la preeclampsia y el síndrome HELLP se documentaron en 11%. El parto pretérmino y la restricción del crecimiento intrauterino ocurrieron en 68 y 43%, respectivamente. Ningún embarazo con feto heterocigoto o normal se complicó.¹¹⁻²²

Tyni y colaboradores analizaron la evolución de 18 familias finlandesas con deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga. Reportaron una incidencia de 41% de embarazos complicados; 31% de ellos con preeclampsia, síndrome de HELLP ó hígado agudo graso del embarazo, y 10% con colestásis intrahepática.²³

Factores de riesgo: Tanto para la preeclampsia como para síndrome el HELLP y el hígado agudo graso del embarazo, se reconocen factores comunes de riesgo, como el tratarse de un embarazo gemelar, obesidad materna, nulíparidad o multigrávidez, edad materna avanzada ó producto masculino (relación 3:1 con respecto a productos femeninos).²⁴⁻²⁸

ETIOPATOGENIA

Esta patología se considera 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 intramitocondrial de ácidos grasos de recién nacidos de madres que presentaron un hígado agudo graso del embarazo.²⁹

Específicamente, el 20% de los hijos de madres con hígado agudo graso del embarazo, tienen una deficiencia de la cadena larga de la 3-hidroxi-acil-Coenzima A deshidrogenasa (LCHAD), lo cual sugiere que las madres serían heterocigotas y los fetos homocigotos o heterocigotos compuestos para una mutación en la subunidad alfa del gen trifuncional proteico (1528G C; E474Q), que está a cargo de la actividad de la enzima LCHAD.²⁹⁻³⁰

Esta enzima está involucrada 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 glucógeno se han depletado.³¹

De esta forma, en fetos con deficiencia de LCHAD se produciría una acumulación patológica de ácidos grasos que son tóxicos en el hígado materno.³²⁻³³

De lo dicho anteriormente, queda claro que en un 80% de las mujeres con hígado agudo graso del embarazo, no se ha demostrado la deficiencia de la 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, pero en algunas de ellas se han demostrado otras deficiencias enzimáticas, por lo cual está es una enfermedad con etiopatogenia compleja, multifactorial y aún por estudiar.

FISIOPATOLOGÍA

Normalmente, la glucosa es la fuente primaria de energía, y la lipólisis es una fuente secundaria que se activa para producir ácidos grasos. El hígado oxida los ácidos grasos principalmente durante un ayuno prolongado.³⁴

La betaoxidación de los ácidos grasos de cadena larga implica la remoción sucesiva de unidades de 2 átomos de carbono (unidades de acetil CoA) y el subsecuente transporte de moléculas activadas de acil-CoA en las mitocondrias para ser incorporadas al ciclo de Krebs, donde produce energía.³⁵

Los genes que codifican las subunidades a y b de la proteína trifuncional mitocondrial están localizados en el cromosoma 2. La betaoxidación de los ácidos grasos consta de cuatro reacciones secuenciales catalizadas por cuatro enzimas:

- 1) AcilCoA deshidrogenasa.
- 2) 2-enoilCoA hidratasa.
- 3) 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa.
- 4) 3-cetoacilCoA thiolasa.³⁶

Dado que la cadena del ácido graso que genera las unidades de acetil CoA se hace cada vez más corta, es necesaria la presencia de cuatro diferentes acilCoA deshidrogenasas con actividades superpuestas: acilCoA deshidrogenasas de cadenas muy larga, larga, mediana y corta.³⁷

El tercer paso de la betaoxidación es producido por los siguientes dos tipos de 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa: la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) y la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena corta (SCHAD).³⁸⁻⁴²

Después del primer caso de hígado agudo graso del embarazo publicado por los Schoemann (1991), se han investigado intensamente los problemas de la betaoxidación de los ácidos grasos.⁴³

Los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos son del tipo de defectos metabólicos del recién nacido y constituyen afecciones autosómicas

recesivas. Tanto los fetos como las madres afectados no tienen suficiente capacidad mitocondrial para la oxidación de los ácidos grasos, por lo que los depósitos de glucógeno son depletados y la paciente cae en hipoglucemia sin cetogénesis. Es así que los síntomas y signos claves, que deben hacer pensar en esta entidad, son expresión de una hipoglicemia crítica durante los momentos de estrés catabólico.^{35,44}

La alteración en la cetogénesis afecta de forma importante la obtención de energía para el cerebro, corazón, hígado y sistema músculo esquelético.^{35,45}

La afección más frecuente es en la LCHAD; sin embargo, están documentadas también afecciones en la oxidación de los ácidos grasos de cadenas mediana y corta, lo cual habla de un amplio número de factores que favorecen la existencia del hígado agudo graso del embarazo.^{46,47}

Los defectos en la betaoxidación de las grasas en el producto son la causa más importante del hígado agudo graso del embarazo. La mutación más frecuente de la LCHAD es G1528C y se observa en 60% de los casos; mientras que la mutación E 474Q, se observa en el 19%.⁴⁷

Un estudio realizado por Browning y colaboradores, demostró que las alteraciones en la betaoxidación de las grasas en el feto incrementan hasta 18.1 veces la posibilidad de afección hepática materna, aunque en ese estudio la mayoría de los productos mostraban afección en la oxidación de ácidos grasos de cadenas corta y mediana. Sin embargo, estadísticamente la afección más frecuente se refiere a la LCHAD.^{48,49}

Retomando los estudios de Zi Yang y Tyni, estos autores no solo observaron la asociación de los defectos en la betaoxidación con el hígado agudo graso del embarazo, sino además documentaron asociación de tales defectos con la preeclampsia, el síndrome HELLP, el parto pretérmino e incluso con la restricción del crecimiento intrauterino.⁴⁹⁻⁵⁰

Los pacientes homocigotos a la deficiencia de la LCHAD tienen, por lo común, descompensaciones metabólicas y disfunción hepática. Como ya se dijo la mutación más frecuente es la G1528C, heredada de una forma recesiva y resulta de la sustitución de una glutamina por un glutamato en la posición 474 (E474Q) del sitio catalítico.⁵¹

Existen dos tipos de mutaciones principales de la proteína trifuncional mitocondrial. Las mutaciones de la clase I afectan la función de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa sin que se reduzca la actividad inmunorreactiva de la proteína trifuncional. Las mutaciones de la clase II reducen la estabilidad del complejo de la proteína trifuncional y disminuyen las tres actividades de la misma.⁵²

Otras mutaciones de la proteína trifuncional mitocondrial pueden ocurrir en las subunidades “a” o “b” y pueden causar completas deficiencias de la proteína trifuncional mitocondrial con manifestaciones que van desde cardiomiopatía, neuropatía y miopatía hasta la disfunción orgánica múltiple y muerte súbita infantil.^{53,54}

En los productos con defecto de tipo I, se bloquea el tercer paso de la betaoxidación, lo cual provoca la acumulación de metabolitos de ácidos grasos 3 hidroxí. Por ello, excretan por vía urinaria ácidos 3 hidroxicarboxílicos, y tienen una gran cantidad de intermediarios de ácidos grasos 3 hidroxí en el suero. En estos productos hay una alta incidencia de prematuridad, asfixia, restricción en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y muerte intrauterina.^{51, 55}

Sin embargo, entre 20 y 30% de madres con un producto homocigoto para la mutación de la proteína trifuncional mitocondrial, no desarrollan hígado agudo graso del embarazo, lo cual significa que un factor aún desconocido dispara el proceso. Éste puede ser una deficiencia de acilcarnitina u otros tipos de deshidrogenasas de diferente cadena.

Las demandas de carnitina se incrementan durante el tercer trimestre del embarazo, lo que ocasiona una deficiencia funcional de esa sustancia, que sobrepasa el umbral de oxidación materno-fetal y produce altas concentraciones de intermediarios de acil-carnitina, cuya acumulación ocasiona la lesión hepática; o bien, su efecto tóxico puede aumentar la susceptibilidad hepática a la lesión, por acumulación de productos del metabolismo lipídico.⁵⁶⁻⁵⁹

Se ha desarrollado el síndrome de HELLP en fetos con deficiencia de 3-hidroxi-acil-Coenzima A deshidrogenasa de cadena media, lo cual habla de la cantidad y variedad de desórdenes del metabolismo oxidativo de los ácidos grasos que favorecen no sólo el hígado agudo graso del embarazo, sino que están relacionados también con la fisiopatología de la preeclampsia y del síndrome de HELLP.⁵⁹

Existe también una predisposición al desarrollo del hígado agudo graso del embarazo en pacientes heterocigotas para la enfermedad que por alguna razón consumen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), especialmente ácido acetilsalicílico. Este fármaco ejerce una acción inhibitoria en la cadena “a” de la proteína trifuncional mitocondrial, bloqueando la betaoxidación de los ácidos grasos. Debido a esto, diferentes autores recomiendan evitar el uso de AINEs durante el embarazo, especialmente en pacientes con riesgo o antecedentes de hígado agudo graso (incluso en pacientes con preeclampsia o síndrome de HELLP). Esa acción inhibitoria en la proteína trifuncional mitocondrial explica la manifestación del síndrome de Reye.^{44,45, 60}

Durante un embarazo normal, existe un incremento progresivo notable en las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos libres, los cuales son metabolizados por la placenta. Aunque no se sabe cómo el exceso de ácidos grasos causa el desorden materno, las placentas de fetos afectados pueden ser insuficientes para metabolizar los ácidos grasos, por la cantidad excesiva de los mismos.⁶¹

En la mayoría de los embarazos complicados con hígado agudo graso del embarazo, se conjuga la existencia de defectos heterocigotos para deficiencia de LCHAD en la madre, con productos homocigotos para la misma deficiencia. La incapacidad del producto para llevar a cabo un metabolismo adecuado de las grasas provoca un incremento en la producción de metabolitos intermedios tóxicos, que se acumulan en el producto, y pasan de la circulación fetal a la materna, provocando toxicidad hepática en la madre.⁶³

Si el producto no es deficiente de LCHAD ó es heterocigoto, la enfermedad hepática no ocurre. Se sabe que hasta 19% de las embarazadas con hígado agudo graso del embarazo tienen un producto con deficiencia de LCHAD.^{63,64}

Las alteraciones ocasionadas por disfunción mitocondrial son multiorgánicas. Esto puede explicar la disfunción renal temprana en el curso del hígado agudo graso del embarazo, que se ocasiona por la alteración en la betaoxidación de los ácidos grasos en los riñones. En biopsias renales obtenidas de pacientes con hígado agudo graso del embarazo, se ha comprobado la existencia de infiltrado graso microvesicular.^{18, 65,66}

En 70% de las mujeres que tienen fetos con deficiencia aislada de la LCHAD existe afección hepática, que agrupa a enfermedades como preeclampsia, síndrome de HELLP, y el propio hígado agudo graso del embarazo.⁶⁷

Las complicaciones del HGAE incluyen falla renal aguda, falla hepática, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, hemorragias secundarias a la coagulación intravascular diseminada y pancreatitis.^{68, 69}

CUADRO CLÍNICO Y ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Los síntomas son inespecíficos. Son frecuentes la náusea, los vómitos, la evidencia de lesión hepática aguda y el síndrome colestásico, sobre todo en las etapas finales del embarazo. Fesenmeier y colaboradores, en su revisión de 10 años, en centros estadounidenses de tercer nivel, encontraron que los dos primeros fueron más frecuentes (hasta en 75%); mientras que la ictericia se manifestó en 37%, el malestar general en 31% y el dolor epigástrico en 43%.⁷⁰⁻⁷¹

La tensión arterial oscila entre 105 y 154 mmHg para la sistólica y entre 60 y 96 mmHg para la diastólica. En general, el dolor epigástrico, la náusea, el vómito y la ictericia se encuentran en 60% de las mujeres con hígado agudo graso del embarazo, y en sólo el 5% del síndrome de HELLP.⁷¹

El estudio de los condados de Boston y Los Ángeles, reportan una incidencia de un caso en 6,659 embarazadas; la edad promedio de las pacientes fue de 27 años y 50% eran nulíparas. Antes de la manifestación clínica, el periodo de manifestaciones bioquímicas fue de nueve días, en promedio (con un rango que fluctuó entre 1 a 21 días). Un resumen de los síntomas se muestra en el cuadro 1.

CUADRO 1. Síntomas del HGAE	
Síntoma	%
Nausea y vómito	71
Malestar general	64
Dolor abdominal	50
Fiebre	32
Ictericia o coluria	28
Cefalea	22
Prurito	11
Odinofagea	11
Asintomático	11

La inespecificidad del cuadro clínico provoca frecuentes errores diagnósticos y en la mayoría de los casos se confunde con hepatitis. Aunque la mayoría de las pacientes con hígado agudo graso del embarazo tiene cuadros

sumamente graves, en la actualidad y con la mejor sistematización de su búsqueda se ha demostrado la existencia de cuadros leves.³

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes son la coagulopatía (en casi todas las pacientes), hipoglucemia, hipertransaminasemia leve, hiperbilirrubinemia y leucocitosis. La trombocitopenia se manifiesta en fases avanzadas y en casos sumamente graves (debido a la coagulopatía de consumo). Las técnicas de imagen ayudan poco a la realización del diagnóstico y se basan en demostrar el infiltrado graso del parénquima hepático.¹⁵

El patrón de referencia diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática y la demostración de la esteatosis microvesicular; sin embargo, esto no se realiza frecuentemente.^{15, 68, 70,71}

Cuadro 2 Diferencias diagnósticas entre HGAE y Síndrome de HELLP		
	HGAE	Síndrome de HELLP
Clínica		
*Paridad	nulíparas, gemelar	multíparas, mayor edad
* Ictericia	frecuente	infrecuente
*Encefalopatía	presente	ausente
*Mortalidad materna	18 % promedio	2 % promedio
*Mortalidad perinatal	23 % promedio	33 % promedio
*Incidencia	1/7000-14000	1/500-5000
Laboratorio		
*Bilirrubina promedio	8 mg/dl (conjugada)	2 mg/dl (no conjugada)
*Plaquetas	disminuidas o normales	disminuidas
*Tiempo de protrombina	prolongado	normal
*TTPA	prolongado	normal
*Fibrinógeno	disminuido	normal o aumentado
*Glucemia	disminuido	normal
*Acido úrico	muy elevado	elevado
*Creatinina	elevada	elevada
*Amonio	elevado	normal
*LDH	normal	elevada
Imágenes		
*TAC abdomen	infiltración grasa	hemorragia ocasional
Histopatología		
	infiltracion grasa microvesicular zona 3	hemorragia periportal y deposito de fibrina
Deficiencia LCHAD fetal	10-20%	infrecuente

El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio (ver cuadro número 2)

La biopsia hepática se realiza bajo indicaciones precisas, como en casos clínicamente confusos, cuando la función hepática no retorna a lo normal luego del parto ó cuando el diagnóstico preciso de la enfermedad es necesario para decidir el parto.^{72,73}

Cuando es necesaria, se sugiere realizar la biopsia hepática una vez que los problemas de coagulopatía se han resuelto, cuando disminuya de forma importante la ascitis y exista una concentración plaquetaria casi normal. Además, se debe hacer de preferencia luego del parto.¹⁵⁻⁷⁴

El diagnóstico debe realizarse antes del parto, aunque en muchas ocasiones (sobre todo en hospitales generales) el diagnóstico se efectúa después. En el citado estudio realizado en los condados de Los Ángeles y Boston, el diagnóstico se hizo anteparto en 35.7%, a las 48 horas posparto en 35.7%, entre los días 2 y 7 del posparto en 25% y en una paciente (3.5%), luego de siete días posparto.⁷⁵

Se han demostrado alteraciones bioquímicas incluso dos semanas antes de que el cuadro sea clínicamente evidente. Las concentraciones de antitrombina disminuyen y las de creatinina se incrementan. Éstas alteraciones son marcadores relevantes para la vigilancia de pacientes con antecedentes de hígado agudo graso del embarazo y de síndrome de HELLP ó de pacientes portadoras de factores de riesgo bien definidos ó que padezcan preeclampsia para realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.²⁰

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para esta patología. La base para un buen manejo es tener una sospecha diagnóstica temprana. Una vez planteado el diagnóstico de hígado agudo graso del embarazo, el paso siguiente es la interrupción del embarazo pues es la única medida eficaz de tratamiento.⁷⁶

La vía habitual de interrupción del embarazo es la cesárea de urgencia. Sin embargo, en casos seleccionados que tengan condiciones obstétricas favorables, es posible planificar un parto vaginal disminuyendo así la incidencia de hemorragia intrabdominal. No se han documentado pacientes con hígado agudo graso del embarazo, que hayan mejorado espontáneamente previo al parto. Parece razonable mantener la protrombina-INR menor a 1,5 y el recuento de plaquetas sobre 50.000 por mm³ durante y después del parto, y aportar antibióticos profilácticos.⁶⁹

Al corregir la coagulopatía se podrá administrar una anestesia epidural y permitir evaluar el nivel de conciencia durante y después del parto. El manejo de soporte es el mismo para cualquier paciente con falla hepática aguda.^{64,78}

Diariamente es necesario controlar seriamente el nivel de protrombina y la glicemia. La plasmaféresis se ha utilizado sin resultados. Los corticoides son inefectivos. En los siguientes 2-3 días tras el parto, la función hepática tiende a mejorar lentamente. Sin embargo, las pacientes requieren mantenerse en la unidad de terapia intensiva hasta lograr recuperar la función hepática y controlar las complicaciones asociadas (hipoglicemia, encefalopatía, coagulopatía, hemorragia, infecciones, etc).⁶⁰

Durante la primera semana después del parto la enfermedad hepática suele seguir un curso colestásico con aumento de la bilirrubina y de las fosfatasa alcalinas.⁷⁴

Dependiendo de la gravedad, la recuperación de las pacientes, desde el punto de vista clínico y de laboratorio puede demorar semanas a meses.⁶⁷⁻⁶⁹ Aquellas pacientes que al momento del diagnóstico están severamente comprometidas deben trasladarse a centros de mayor complejidad pues la mortalidad tiende a ser mayor. En ocasiones, casos sumamente graves pueden

requerir plasmaféresis, diálisis o incluso trasplante hepático ortotópico, pero esto actualmente es muy raro.⁷⁶

En casos muy seleccionados y graves, con deterioro progresivo de la función hepática, sin evidencia de regeneración hepática durante las siguientes 48 a 72 horas post-parto, se ha planteado el trasplante hepático, sin embargo, mediante terapia de soporte es posible esperar la recuperación de la paciente. Muchas pacientes no se embarazan posteriormente, debido al temor a la recurrencia (que es más bien infrecuente) o a histerectomías practicadas para controlar la hemorragia postparto.⁷²

Parece razonable investigar, en recién nacidos de mujeres que cursaron con hígado agudo graso del embarazo, la presencia de enfermedades de la beta-oxidación de ácidos grasos mediante análisis mutacionales. En aquellos con deficiencia de LCHAD (aproximadamente el 20%) es posible que presenten problemas neonatales o en períodos posteriores aproximadamente en un 20% y además es posible predecir la recurrencia del hígado agudo graso del embarazo en un embarazo posterior.⁷⁶

Un diagnóstico oportuno en los recién nacidos permitiría una intervención dietética que podría disminuir la enfermedad futura de estos niños.⁷⁹

MORBIMORTALIDAD MATERNA Y PERINATAL

La muerte materna suele ser por insuficiencia orgánica múltiple, hemorragia posparto, sepsis o todas.⁶²

La muerte fetal puede deberse a insuficiencia placentaria iatrogénica por trombosis del lecho microvascular placentario, secundaria al tratamiento con hemoderivados en la madre, y también puede ser causada por la acidosis metabólica materna, que produce acidosis y arritmias fetales.⁸⁰

En los casos de hígado graso por déficit de hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga, el neonato tiene un mayor riesgo de hipoglucemia, hipotonía, enfermedad del músculo esquelético, restricción del crecimiento intrauterino y muerte súbita.²³

Gracias al manejo actual en unidades de cuidados intensivos, ha sido posible reducir la morbilidad en forma sustancial.²⁷

La presunción diagnóstica temprana, es decir, sospechar la enfermedad influye de forma importante en la morbilidad y en la mortalidad de estos casos. La terminación oportuna del embarazo ha disminuido la mortalidad materna de 80 u 85% en el pasado a 9 a 18% en la actualidad. De igual manera, la mortalidad fetal descendió de 50%, a 9-25% en los últimos 20 años, según algunas series.^{4, 75}

Las complicaciones más graves incluyen las infecciones (neumonías, endometritis, urinarias, mastitis, etc.) y el sangrado obstétrico y digestivo.²³ Otras posibles complicaciones son: falla renal aguda y pancreatitis, que a veces persisten por varios días después del nacimiento.⁶⁷

En una revisión reciente de las causas y evolución clínica de 47 pacientes con falla hepática aguda grave evaluados en el contexto de una Unidad de Trasplante Hepático en Chile, 6 casos fueron por hígado agudo graso del embarazo (12%). De las 6 pacientes, dos fallecieron durante los siguientes 6 días después del parto (33% mortalidad), y los otros 4 casos mejoraron espontáneamente mediante soporte en Unidades de Cuidado Intensivo. La mortalidad fetal alcanzó el 50%. En otra serie chilena recientemente publicada con 15 casos de hígado agudo graso del embarazo, no hubo mortalidad materna y un 47% de mortalidad fetal.⁸²

RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

Secundigesta de 40 años de edad, con embarazo de 37.5 semanas y antecedente de síndrome de HELLP normotenso, en el embarazo anterior, que condujo a interrupción del mismo a las 37 semanas, obteniéndose un producto único vivo, masculino, con evolución favorable postnatal.

Inició su padecimiento actual a las 35 semanas de gestación, con náusea, prurito leve generalizado, acompañado de lesiones dérmicas por huella de rascado, motivo por el cual se comunicó con su médico tratante, quien le indicó una crema antipruriginosa con mejoría parcial. Una semana después, presentó ictericia leve a lo cual la paciente no le dio importancia ni se lo informó a su médico tratante. Acudió al Hospital Español de México para interrupción programada del embarazo por medio de operación cesárea a las 37.5 semanas de gestación. A su ingreso mostro 3 ultrasonidos obstétricos correspondientes al primero, segundo y tercer trimestres, con fotometrías dentro de rangos normales, el último de los ultrasonidos, realizado 2 días antes de su internamiento, reporto un peso fetal aproximado de 2800 gramos, con índice de Phelan 8. No se realizaron valoraciones Doppler de vasos fetales ni de las arterias uterinas en ningunos de los estudios de ultrasonido. Cuatro días antes de su ingreso, se realizaron los siguientes estudios de laboratorios: hemoglobina 16 g/dl, hematocrito 47 %, plaquetas 138 mil, leucos 8.3, TP 10.7", TPT 31", glucosa 70 mg/dl, creatinina 1.49 mg/dl, ácido úrico 7.8 mg/dl.

Exploración física: TA 110/70 mm/Hg, FC 80 lpm, FR 20 x min, Temp 36.4°C. Se le encontró obesa, alerta y orientada en las tres esferas de la conciencia. Presentaba lesiones dermatológicas por rascado en piernas, abdomen y espalda. Así mismo tenía ictericia leve a nivel de escleras, abdomen globoso por útero gestante, y fondo uterino a 32 cm del borde superior de la sínfisis del pubis, feto en presentación cefálica, con frecuencia cardiaca de 140 lpm y al tacto vaginal se encontró con cérvix posterior, formado, de 3 cm de largo, extremidades inferiores sin edema y con reflejos osteotendinosos normales.

Los exámenes de laboratorio a su ingreso reportaron los siguientes resultados: hemoglobina 16.1 g/dl, hematocrito 47.7 %, plaquetas 95 mil, leucocitos 7.8, glucosa 86 mg/dl, creatinina 2.02, ácido úrico 6.8 mg/dl, bilirrubina total 6.4 mg/dl, bilirrubina indirecta 2.1 mg/dl, bilirrubina directa 4.3 mg/dl, fosfatasa alcalina 582 UI/L, TGO 156 UI/L, TGP 113 UI/L, DHL 429 UI/L, TP 15.8", TPT 65.6".

Ingresó a quirófano para interrupción del embarazo con los siguientes diagnósticos: embarazo de 37.5 Semanas, Síndrome de HELLP y edad materna avanzada. Se le practicó operación cesárea bajo bloqueo epidural y se obtuvo un producto vivo, de sexo masculino, con Apgar 9/9, con líquido amniótico escaso, de aspecto meconial ++/+++, sin malformaciones aparentes. Durante el acto quirúrgico tuvo un sangrado aproximado 350 cc.

La evolución postoperatoria fue satisfactoria durante las primeras 24 hrs. Los exámenes de laboratorio realizados 18 hrs después de la cesárea reportaron los siguientes resultados: hemoglobina 9.2 g/dl, hematocrito 28 %, leucocitos 18.4 plaquetas 87 mil, glucosa 161 mg/dl, creatinina 2.85, GGT 257 UI/L, bilirrubina total 3.60 mg/dl, bilirrubina directa 2.30 mg/dl, fosfatasa alcalina 323 UI/L, TGO 101 UI/L, TGP 66 UI/L, albúmina 1.0 g/dl, DHL 332 UI/L, TP 20.2", TPT 46.1", a la exploración física se encontró, TA 95/55 mm/Hg FC 90 lpm, FR 22 x min, Temp 36.4°C. La paciente se encontraba consciente, bien orientada y palidez leve.

Al día siguiente, a las 11:00 horas presentaba palidez importante ++/+++, acompañada de dolor abdominal moderado a severo, y TA 90/60 mm/Hg. Se le realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina 6.2 g/dl, hematocrito 18.7 %, leucocitos 18, plaquetas 116 mil, EGO con proteínas 25 mg/dl (resto normal), glucosa 103 mg/dl, creatinina 2.23 mg/dl, ácido úrico 6.73 mg/dl, albúmina 1.0 g/dl, fosfatasa alcalina 285 UI/L, TGO 97 UI/L, TGP 62.9 UI/L, bilirrubina total 3.7 mg/dl, bilirrubina directa 2.5 mg/dl, DHL 376 UI/L, GGT 189 UI/L.

La paciente fue trasladada a terapia intensiva y se le solicitó interconsulta a los servicios de cirugía general y hematología. A su ingreso, tuvo los siguientes resultados de laboratorio: hemoglobina 5.8 g/dl, hematocrito 18.9 %, leucocitos 17.9, plaquetas 126 mil, glucosa 76 mg/dl, creatinina 2.05 mg/dl, bilirrubina total 3.7 mg/dl, fosfatasa alcalina 282 UI/L, TGO 99 UI/L, ácido úrico 6.69 mg/dl, DHL 404 UI/L, TP 27.4", TPT 55.1", fibrinógeno 219 mg/dl. Se le realizó ultrasonido abdominal el cual reportó hemoperitoneo de 1000 ml aproximadamente. Se le transfundieron 3 concentrados eritrocitarios y 2 plasmas frescos congelados.

A continuación se le realizó laparotomía exploradora, encontrándose un hemoperitoneo de 2000 cc aproximadamente. Se realizó lavado de cavidad y se identificó el origen del sangrado en la pared abdominal. Se hizo hemostasia y se cerró la pared por planos, dejando un drenaje tipo biovac en el piso pélvico.

Se continuó su vigilancia y manejo en terapia intensiva. En las 12 horas siguientes, presentó un gasto de 700 cc de sangre fresca través del biovac y datos de choque hipovolémico. Sus resultados de laboratorio fueron los siguientes: hemoglobina 5.3 g/dl, hematocrito 15.7 %, plaquetas 122 mil, TP 17.9", TPT 34", glucosa 90 mg/dl, GGT 84 UI/L, bilirrubina directa 2.40 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.3 mg/dl, TGO 48 UI/L, TGP 33 UI/L, fosfatasa alcalina 142 UI/L, ácido úrico 5.72 mg/dl, DHL 260 UI/L, calcio 6.3 mg/dl, fibrinógeno 232 mg/dl.

La paciente fue sometida nuevamente a una laparotomía, encontrándose un hemoperitoneo de 800 cc. Se realizó lavado y exploración de cavidad abdominal sin encontrar origen del sangrado. Se exploró hígado el cual tenía un puntilleo amarillo difuso, por lo que se tomó biopsia en lóbulo izquierdo con tru-cut, y después de una cuidadosa hemostasia, se empaquetó la cavidad abdominal en cuadrantes superiores y hueco pélvico. Durante el acto quirúrgico se le administraron 7 concentrados eritrocitarios, 9 plasmas frescos, 1 pool plaquetario y 1 pool de crioprecipitado.

Reingresó a terapia intensiva donde se continuo apoyo hemodinámico con aminos y líquidos parenterales. Doce horas después del empaquetamiento, hubo los siguientes resultados de laboratorio: hemoglobina 8.4 g/dl, hematocrito 24.2 %, plaquetas 161 mil, glucosa 108 mg/dl, creatinina 1.73 mg/dl, GGT 50 UI/L, TGP 29 UI/L, TGO 49 UI/L, bilirrubina directa 2.4 mg/dl, albumina 1.7 g/dl, ácido úrico 6.03 mg/dl, DHL 269 UI/L, TP 17", TPT 36.8", fibrinógeno 336 mg/dl y productos degradación de fibrina 20 ug/ml (0-2.5). Se administra 3 plasmas frescos 24 hrs después de la cirugía. Los exámenes de laboratorio realizados 6 horas posteriores a término del último plasma, mostraron los siguientes resultados: hemoglobina 9.5 g/dl, hematocrito 28.7 %, plaquetas 112 mil, glucosa 147 mg/dl, GGT 63 UI/L, Cr 1.62 mg/dl, bilirrubina directa 3.5 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.3 mg/dl, TGO 44 UI/L, TGP 31 UI/L, fosfatasa alcalina 110 UI/L, DHL 373 UI/L, TP 13.6", TPT 29.5", fibrinógeno 419 mg/dl.

La evolución clínica en las siguientes 48 hrs fue hacia la mejoría y sólo se administró 1 concentrado eritrocitario y un plasma, manteniéndose la hemoglobina en 10 g/dl.

Tres días después de la última cirugía, se reintervino para desempaquetarla con los siguientes resultados de laboratorio: hemoglobina 9.3 g/dl, hematocrito 27 %, plaquetas 45 mil, glucosa 88 mg/dl, creatinina. 1.67 mg/dl, ácido úrico 5.92 mg/dl, TGO 29.5 UI/L, TGP 22.2 UI/L, bilirrubina directa 3.3 mg/dl, bilirrubina indirecta 1.8 mg/dl, fosfatasa alcalina 120 UI/L, DHL 244 UI/L, albúmina 1.2 g/dl.

Antes de la cirugía se transfundió aféresis plaquetaria y un concentrado eritrocitario. Se realizó el procedimiento sin complicaciones ni evidencia de sangrado activo ó residual en la cavidad abdominal.

Fue Egresada de la terapia intensiva ya con el diagnóstico histopatológico de **Hígado Agudo Graso del Embarazo**, y pasó a piso, donde permaneció 20 días más donde fue tratada de algunas complicaciones como urosépsis por cándida, neumonía manejada con antibióticos y antifúngicos de amplio espectro.

Finalmente fue egresada por mejoría clínica, y al hablar con el médico tratante nos informo que la paciente evoluciono de forma favorable hasta normalización. Durante una consulta posterior al egreso hospitalario se le dio asesoría anticonceptiva y la paciente conjuntamente con su esposo, eligieron la vasectomía por el temor de recurrencia de la enfermedad.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DEL CASO

La paciente que aquí se presenta tiene algunos de los factores de riesgo propios de esta enfermedad como son edad materna avanzada, obesidad, síndrome de HELLP normotenso previo y productos masculinos en ambos embarazos. Cabe señalar que en el primer embarazo, no se realizó biopsia hepática, por lo que no se puede excluir el diagnóstico de hígado agudo graso del embarazo, y por lo tanto es posible que la complicación motivo de esta tesis se tratara de una recidiva de la enfermedad.

En cuanto a la vigilancia prenatal, teniendo en cuenta el antecedente de un síndrome de HELLP en el embarazo previo, llama la atención que no se realizaron estudios de tamizaje de riesgo de preeclampsia en el segundo embarazo.

Es notable la falta de atención prestada a los exámenes de laboratorio realizados 3 días previos a su internamiento, ya que hay trombocitopenia, elevación de la creatinina y del ácido úrico, así como hemoconcentración. Con estos datos por sí solos, la paciente debió ser hospitalizada para su estudio, y más aún cuando contaba con el antecedente de síndrome de HELLP en su embarazo anterior. Tampoco se le dio importancia a la náusea y al prurito, que fueron tratados sintomáticamente. En síntesis, no se realizó una evaluación clínica integral oportuna. El enfoque de estudio de este caso, pudo haber sido también partiendo del signo clínico de la ictericia, la cual la paciente la percibió desde días antes de su internamiento, y que no fue reportada en la nota de ingreso.

Con el cuadro clínico referido se decidió la interrupción del embarazo con el diagnóstico de síndrome de HELLP normotenso, similar a lo que presentó en el embarazo previo.

El diagnóstico, insospechado, se formuló con el estudio histopatológico de la biopsia hepática tomada durante la tercera intervención quirúrgica, condicionada por una hemorragia intrabdominal con choque hipovolémico.

Es claro que el diagnóstico fue realizado de manera fortuita, pues si la paciente, no hubiera evolucionado con sangrado intrabdominal, la evolución habría sido, como es de esperar en el hígado agudo graso del embarazo, hacia la

mejoría y el diagnóstico no se habría realizado. Es probable que algo similar haya ocurrido en su primer embarazo.

Habría sido importante, y aún es factible, investigar la presencia de la deficiencia enzimática, de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga en sus hijos, y una posible condición heterocigota en la madre para este defecto enzimático.

¿Es posible con los datos clínicos y de laboratorio presentados por este caso, el haber sospechado la existencia de un hígado agudo graso del embarazo? Debemos admitir que el dato más orientador, que es la hipoglicemia, no lo tenía la paciente, sin embargo, la presencia de ictericia, elevación significativa de la bilirrubina directa, de la creatinina, del ácido úrico y la prolongación de los tiempos de coagulación, en su conjunto, pudieron formular la sospecha diagnóstica de hígado agudo graso del embarazo, pues aunque son datos que pueden presentarse también en el síndrome de HELLP, en esta condición son menos marcados.

Las complicaciones posteriores a la cesárea que presentó la paciente, fueron resultado de un trastorno hemorrágico que probablemente estuvo condicionado, al menos en parte, por los trastornos de la coagulación que mostraba la paciente en los estudios preoperatorios.

Debió darse un seguimiento de los tiempos de coagulación ya que estaban prolongados previo a la cirugía, con lo cual pudo prevenirse el cuadro hemorrágico. Así mismo debió hacerse una interpretación adecuada de la biometría hemática tomada en su postoperatorio inmediato, pues al comparar la fórmula roja con la realizada en el preoperatorio, fue notable el descenso en dichos parámetros de lo cual pudo haberse sospechado oportunamente la existencia de una hemorragia intrabdominal postoperatoria.

Ante la sospecha de hígado agudo graso del embarazo, debieron haberse realizado tomas seriadas de antitrombina III, lo cual sólo fue medida en una ocasión en la segunda cirugía y reporta muy disminuida. La medición anticipada de ésta glucoproteína tiende a mostrar niveles disminuidos desde semanas previas antes de los síntomas prodrómicos y de la falla hepática, lo cual nos orientaría mejor sobre el diagnóstico y pronóstico de esta patología.

El hígado agudo graso del embarazo, es una entidad rara y por este motivo estamos poco acostumbrados a pensar en ella, lo cual conduce a altas tasas de mortalidad materna y neonatal.

El propósito de esta tesis es contribuir a que la tengamos presente, pues el pensar en ella es la base de su diagnóstico temprano y de la interrupción oportuna del embarazo, que es la medida terapéutica determinante para abatir la morbimortalidad materna y neonatal.

CONCLUSIONES

El hígado agudo graso del embarazo, tiene una frecuencia de uno en siete mil a 15 mil embarazos. No existe predominio geográfico ni étnico y puede presentarse a cualquier edad materna.⁷⁶

La recurrencia es difícil de determinar y depende del centro hospitalario que la reporte. Tal dificultad radica en la negativa de las pacientes para volver a embarazarse.^{19, 20, 21}

Tanto para la preeclampsia como para el síndrome de HELLP y para el **hígado agudo graso del embarazo**, se reconocen factores comunes de riesgo, como el embarazo gemelar, la obesidad materna, la nulíparidad ó multigrávidez, la edad avanzada y embarazo con producto masculino.²⁵

La causa del hígado agudo graso del embarazo aún no se determina, pero se ha podido establecer que existe una asociación de ciertos defectos de la betaoxidación de los ácidos grasos en los productos de madres que padecían la enfermedad. El defecto fetal enzimático más frecuente, en embarazos complicados con hígado agudo graso del embarazo, síndrome de HELLP y preeclampsia severa, es una deficiencia de la 3-hidroxiacilCoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD). Este trastorno enzimático se transmite con un patrón autosómico recesivo.²⁸

El cuadro clínico suele tener manifestaciones inespecíficas, como malestar general, cansancio, anorexia, náuseas y vómitos (75-83%), dolor epigástrico (50-80%) e ictericia, que se instalan de forma progresiva en el curso de días, todo lo cual puede simular otros trastorno hepáticos como la hepatitis viral. El prurito es raro. El estado de la paciente puede deteriorarse progresivamente y aparecer coma, poliuria, polidipsia, fallo hepático, renal y pancreatitis.³

Los estudios de imagen del hígado, como el ultrasonido y la TAC, nos podrían sugerir infiltración grasa del hígado y también ayudarían a para excluir otros diagnósticos, como un infarto ó hematoma hepáticos.^{3,76}

La biopsia hepática es diagnóstica, mostrando la imagen característica, que es la infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos, y se realiza cuando el diagnostico diferencial es difícil pero importante para la toma de decisión

obstétrica. Ordinariamente el diagnóstico de hígado agudo graso del embarazo, se sospecha en bases clínicas y de laboratorio. La hipoglucemia, y la elevación de la creatinina, de las transaminasas y de las bilirrubinas (con mayor elevación de la bilirrubina directa), así como la prolongación del tiempo de protrombina, sustentan el diagnóstico en la mayoría de los casos.⁷⁶

En esta enfermedad, la interrupción del embarazo es el único tratamiento con eficacia demostrada. El manejo adicional consiste en medidas de soporte de las funciones vitales.⁷¹

Las complicaciones hemorrágicas se vinculan principalmente con complicaciones obstétricas como la atonía uterina, ó con la herida de la operación cesárea, motivo por el que no se aconseja en estos casos la incisión de Pfannenstiel ó la episiotomía efectuada de manera profiláctica.^{66, 67}

El manejo anestésico requiere especial cuidado y se prefiere la anestesia general, ya que existe el riesgo de sangrado en el sitio de punción.⁸¹

REFERENCIAS

1. Monga M, Katz AR. Acute fatty liver in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1999;93:811-3.
2. Stander H, Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934;28:61-9.
3. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver 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* 1991;181:389-95.
4. Sheehan HL. Jaundice in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;81:427-40.
5. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int J Gynecol Obstet* 2001;73(3):215-20.
6. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:193-5.
7. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:367-70.
8. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, D'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol* 1998;91:806-8.
9. Jwayyed SM, Blanda M, Kubina M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999;17:673-7.
10. Buytaert IM, Elewaut AG, Van Kets HE. Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:603-4.
11. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, et al. A fetal fatty acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723-31.

12. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to b-subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21(6):598-607.
13. 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.
14. Suzuki S, Watanabe S, Araki T. Acute fatty liver of pregnancy at 23 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:223-4.
15. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol* 2001;72(2):193-5
16. Grimbert S, Fromentry B, Fisch C. Decreased mitochondrial oxidation of fatty acids in pregnant mice: possible relevance to development of acute fatty liver of pregnancy. *Hepatology* 1993;17:628-37.
17. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, et al. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Physiol* 1995;268:G107-15.
18. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty acid oxidation defect in the off-spring. *Gastroenterology* 1991;100:544-8.
19. Visconti M, Manes G, Giannattasio F, Uomo G. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:243-5.
20. MacLean MA, Cameron AD, Cumming GP, Murphy K, et al. Recurrence of acute fatty liver of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:453-4.
21. Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, Shanklin DR. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:534-8.
22. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

23. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.
24. Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Perinatol* 1998;22:134-40.
25. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-6.
26. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA, et al. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:125-9.
27. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.
28. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:615-21.
29. WEINBERGER MJ, RINALDO P, STRAUSS AW, BENNETT MJ. Intact alpha-subunit is required for membranebinding of human mitochondrial trifunctional beta oxidation protein, but is not necessary for conferring 3-ketoacyl-CoA thiolase activity to the beta subunit. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 47-52.
30. USHIKUBO S, AOYAMA T, KAMIJO T, WANDERS RJ, RINALDO P, VOCKLEY J, HASHIMOTO T. Molecular characterization of mitochondrial trifunctional protein deficiency: formation of the enzyme complex is important for stabilization of both alpha and beta subunits. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 979-88.
31. Fesenmeier MF, Coppage KH. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1416-9.
32. AOYAMA T, WAKUI K, ORII KE, HASHIMOTO T, FUKUSHIMA Y. Fluorescence in situ hybridization mapping of the alpha and beta subunits of human mitochondrial fatty acid beta oxidation multienzyme complex to 2p23 and their evolution. *Cytogenet Cell Genet* 1997; 79: 221-4.

33. RAKHEJA D, BENNETT MJ, FOSTER BM, DOMIATI-SAAD R, ROGERS BB. Evidence for fatty acid oxidation in human placenta, and the relationship of fatty acid oxidation enzyme activities with gestacional age. *Placenta* 2002; 23: 447-50.
34. Kamijo T, Wanders RJ, Saudubray JM, Aoyama T, et al. Mitochondrial trifunctional protein deficiency: catalytic heterogeneity of the mutant enzyme in two patients. *J Clin Invest* 1994;93:1740-7.
35. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Phys Endocrinol Metab* 2003;284(6):E1098-105.
36. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol* 2002;64:477-502.
37. Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders. *Clin Chim Acta* 2002;323:37-58.
38. Rinaldo P, Raymond K, Al-Odaib A, Bennett MJ. Clinical and biochemical features of fatty acid oxidation disorders. *Curr Opin Pediatr* 1998;10:615-21.
39. Sims HF, Brackett JC, Powell CK, Treem WR, et al. The molecular basis of pediatric long chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:841-5.
40. Jackson S, Kler RS, Barlett K, Briggs H, et al. Combined enzyme defect of mitochondrial fatty acid oxidation. *J Clin Invest* 1992;90:1219-25.
41. Kamijo T, Aoyama A, Komiyama A, Hashimoto T. Structural analysis of cDNAs for subunits of human mitochondrial fatty acid b-oxidation trifunctional protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:818-25.
42. Ushikubo S, Aoyama T, Kamijo T, Wanders RJA, et al. Molecular characterization of mitochondrial trifunctional protein deficiency: formation of the enzyme complex is important for stabilization of both and b-subunits. *Am J Hum Genet* 1996;58:979-88.

43. 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.
44. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.
45. Shekhawat P, Bennett MJ, Sadovsky Y, Nelson DM, et al. Human placenta metabolizes fatty acids: implications for fetal fatty acid oxidation disorders and maternal liver diseases. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(6):1098-105.
46. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993;341:407-8.
47. Ijst L, Ruiten JP, Hoovers JM, Jakobs ME, Wanders RJ. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein a subunit gene. *J Clin Invest* 1996;98:1028-33.
48. Schoeman MN, Batey RG, Wilcken B. Recurrent acute fatty liver of pregnancy associated with a fatty acid oxidation defect in the off-spring. *Gastroenterology* 1991;100:544-8.
49. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6
50. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:603-8.
51. Yang Z, Zhao Y, Bennett MJ, Strauss AW, Ibdah JA. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:715-20.

52. Baldwin GS, Murphy VJ, Yang Z, Hashimoto T. Binding of non-steroidal anti-inflammatory drugs to the α -subunit of the trifunctional protein of long chain fatty acid oxidation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1110-4.
53. Rinaldo P, Matern D, Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Rev Physiol* 2002;64:477-502.
54. Spiekerkoetter U, Sun B, Khuchua Z, Bennett MJ, Strauss AW. Molecular and phenotypic heterogeneity in mitochondrial trifunctional protein deficiency due to β -subunit mutations. *Hum Mutat* 2003;21:598-607.
55. Innes AM, Seargeant LE, Balachandra K, Roe CR, et al. Hepatic carnitine palmitoyltransferase I deficiency presenting as maternal illness in pregnancy. *Pediatr Res* 2000;47:43-5.
56. Nelson J, Lewis B, Walters B. The HELLP syndrome associated with fetal medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherid Metab Dis* 2000;23:518-9.
57. Walter JH. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J Inherid Metab Dis* 2000;23:229-36.
58. Matern M. Acute fatty liver of pregnancy associated with shortchain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2001;138:585-8.
59. Baldwin GS. Do NSAIDs contribute to acute fatty liver of pregnancy?. *Med Hypotheses* 2000;54(5):846-9.
60. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.
61. Welsh A. Hyperemesis, gastrointestinal and liver disorders in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecology* 2005;15:123-31.
62. Przepiesc J, Redzko S, Urban J. Acute fatty liver of pregnancy: treatment, prognosis, rules of management. *Ginekol Pol* 1999;70:205-9.
63. Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am J Med* 1965;33:359-77.

64. Michael F. Acute fatty liver of pregnancy in tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol* 2005 192;1416–19.
65. Rahman TM. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med* 2002;95:343-57.
66. Grunfeld JP, Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy. *AdvExp Med Biol* 1987;212:245-50.
67. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.
68. Ebert EC, Sun EA, Wright SH, et al. Does early diagnosis and delivery in acute fatty liver of pregnancy lead to improvement in maternal and infant survival? *Dig Dis Sci* 1984;29:453-5.
69. 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.
70. Rolfes DB, Ishak KG. Acute fatty liver of pregnancy: a clinicopathologic study of 35 cases. *Hepatology* 1985;5:1149-58.
71. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1342-7.
72. Steingrub JS. Pregnancy-associated severe liver dysfunction. *Crit Care Clin* 2004;20:763-76.
73. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569-76.
74. Benjaminov FS. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2479-88.
75. Woolf AJ, Johnston AW, Stokes JF, Robertson NR. Acute liver failure in pregnancy: case report with survival of mother and child. *Br J Obstet Gynaecol* 1964;71:914-8.

76. Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute Fatty Liver of Preganacy (AFLP) an overview. *Journal of Obstet & Gynecol.* 2007;27(3):237-40.
77. Browning MF. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:115-20.
78. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver ofpregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut*1994;3:101-6.
79. 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.
80. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-6.
81. Momen M. Anesthesia and Care for Liver Diseases with Pregnancy: A Checklist. *Internet Journal of Anesthesiology*, 1092406X. 2006;11(1):1-3.
82. Zapata R. Pregnancy acute fatty liver, hellp syndrome *Gastr Latinoam* 2004; Vol 15, N° 2: 150 - 157