

Hígado graso agudo vinculado a embarazo: reporte de un caso ocurrido en el puerperio en el Hospital Pereira Rossell y revisión de bibliografía

Acute fatty liver related to pregnancy: report of a case that occurred in the puerperium at Hospital Pereira Rossell and review of the literature

Valeria Tolosa¹, Maria Trombotti², Verónica Fiol³

Resumen

El hígado graso agudo del embarazo es una complicación rara y potencialmente fatal que generalmente se manifiesta en el 3er trimestre del embarazo o postparto inmediato.

Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas por lo cual requiere alto índice de sospecha clínica. Se caracteriza por disfunción y/o insuficiencia hepática materna que puede conducir a complicaciones maternas y fetales, incluida la muerte.

Afecta aproximadamente 1 de cada 7000 a 20.000 embarazos. Su etiología y patogénesis

siguen sin ser bien comprendidas al momento actual.

Analizaremos el caso clínico de una paciente de 25 años, sana, que presenta en el puerperio una hepatopatía grave vinculada al embarazo, en la que se hizo diagnóstico de Hígado Graso Agudo del embarazo. Se realiza una revisión bibliográfica no sistematizada del tema, diagnóstico y manejo.

Palabras claves: Hígado graso agudo del embarazo, insuficiencia hepática, puerperio.

Abstract

Acute fatty liver of pregnancy is a rare and potentially fatal complication, whose clinical manifestations are nonspecific, which requires a high index of clinical suspicion. It is characterized by maternal liver dysfunction and/or failure that can lead to maternal and fetal complications, including death.

It affects approximately 1 in 7,000 to 20,000 pregnancies. Its etiology and pathogenesis re-

1. Asistente de la Clínica Ginecológica A, Prof. Dr.L. Briozzo, UdelaR, Uruguay
2. Residente de Ginecología, Clínica Ginecológica A, Prof. Dr.L. Briozzo, UdelaR, Uruguay
3. Ex Prof. Adj. de la Clínica Ginecológica A, Prof. Dr. L. Briozzo, UdeLar, Uruguay

Autor correspondiente:

Recibido: 30/04/2022 **Aceptado:** 30/5/2022

main poorly understood at the present time.

We will analyze the clinical case of a 25-year-old patient, healthy, who presented in the puerperium with severe liver disease related to pregnancy, in which a diagnosis of Acute Fatty Liver of pregnancy was made, carrying out a non-systematized bibliographic review of the subject, diagnosis and clinical management.

Key words: Acute fatty liver of pregnancy, liver failure, puerperium.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda que se presenta en el embarazo y puerperio puede deberse a causas específicas vinculadas al embarazo incluyendo el hígado graso agudo del embarazo, y la preeclampsia con elementos de severidad o síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia), y a causas no vinculadas al embarazo como ser hepatitis viral aguda, daño hepático vinculado a fármacos, hepatitis isquémica.^{1,2}

En esta oportunidad nos centraremos en el hígado graso agudo del embarazo, realizando una revisión bibliográfica no sistematizada del tema, a propósito de un caso asistido en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), en vistas de aportar a su diagnóstico y manejo.

El hígado graso agudo del embarazo (HG) es una emergencia obstétrica que se caracteriza por disfunción y/o insuficiencia hepática materna que puede ser potencialmente fatal, tanto para la madre como para el feto. El parto oportuno y el manejo materno con adecuado tratamiento de sostén suelen ser suficientes para una recuperación adecuada.¹

Su incidencia es baja, de entre 7000 a 20000 embarazos. Dada la asociación con de-

fectos metabólicos hereditarios, la incidencia puede variar según el origen étnico, pero faltan estudios epidemiológicos.¹

Se reconocen factores de riesgo para esta patología que se muestran en la tabla 1.¹

Su patogénesis sigue sin estar clara. Se plantea que los defectos en el metabolismo de los ácidos grasos juegan un rol fundamental.

Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, por lo cual un alto índice de sospecha es fundamental para su adecuado manejo.

Tabla 1.

Factores de Riesgo potenciales de Hígado Graso Agudo del embarazo

Deficiencia fetal de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga
Episodio anterior de hígado graso agudo del embarazo
Gestación múltiple
Preeclampsia y HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y síndrome de bajo recuento de plaquetas)
feto de sexo masculino
Índice de masa corporal bajo (IMC <20 kg/m²)
Nuliparidad

(7 rebmeceD ,1202) .N .M .L ,drahciR ed odiartxE
-iffO .etadotpU .yncangerp fo revil yttaf etucA
(1).moC.etadotpU.www etaDoTpU morf laic

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 25 años, procedente de Montevideo, de raza blanca, sin antecedentes personales o familiares a destacar. Primigesta.

Ingresa cursando gestación de 38 semanas de edad gestacional bien controlada y mal tolerada por IU bajas, para las que había recibido tratamiento, resto nada a destacar.

Ingresa en trabajo de parto en periodo expulsivo.

Se trató de un parto vaginal con episiotomía mediolateral derecha sin complicaciones. Se obtiene recién nacido vivo sexo mas-

culino 3280 g 38 sem EG apgar 9/10 que pasa a alojamiento conjunto.

A las 9 horas de puerperio, paciente llama a guardia médica por malestar general, constatando al arribo una paciente confusa, con ictericia franca universal. Se interroga en conjunto con su pareja. Presenta náuseas y vómitos escasos, no dolor abdominal. Niega ingesta de hepatotóxicos, no presentaba elementos de síndrome funcional hipertensivo.

Al examen se presentaba vigil, bradipsíquica, con PA 90/60 mmHg hgt 0.82.

Saturando 98% ventilando espontánea al aire y con 15 respiraciones por minuto, la piel y mucosas se encontraban francamente ictéricas. Al examen cardiovascular presentaba una frecuencia cardiaca de 110 ciclos por minuto, con ruidos bien golpeados y sin soplos. El examen pleuropulmonar era normal. El abdomen era blando, depresible e indoloro a la palpación, sin hepatalgia. Se constata útero bien contraído. A nivel genital la vulva presenta una equimosis pequeña peri episiorrafia, episiotomía continente. Examen vaginal normal, loquios escasos sin fetidez.

Dado el cuadro clínico sugería hepatopatía grave vinculada al embarazo se solicita paraclínica para orientar el diagnóstico.

La paraclínica inicial mostraba hemoglobina (Hb) 8.8 g/dL, plaquetas (PLQ) 148.000 glóbulos blancos (GB) 26.000, bilirrubina total (BT) 8.7 mg/dL a predominio de bilirrubina directa (BD), aspartato aminotransferasa (AST) 152 UI/L, alanina aminotransferasa (ALT) 114 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) 461 UI/L Lactato deshidrogenasa (LDH) 1000 U/L, gamma glutamil transferasa (GGT) 139 U/L. Creatininemia 2.53 mg/dL, urea 0.59 g/L, INR (international normalized ratio) de 2, tiempo de protrombina (TP) 34%, Covid negativo.

Se discute con equipo interdisciplinario, consultante de guardia, médico hemoterapeuta y anestesista de guardia, se inicia reposición con coloides y un volumen de glóbulos rojos y se traslada la paciente a block quirúrgico para monitorización debido a que nos encontramos en un centro de segundo nivel, sin CTI y luego se coordina traslado a centro de 3^{er} nivel que cuente con CTI materno para estabilización.

Los planteos diagnósticos iniciales fueron hígado graso vinculado al embarazo, o síndrome de HELLP incompleto, dada la ausencia de plaquetopenia.

Se avisó al equipo de neonatología el diagnóstico presuntivo de hígado graso agudo del embarazo, en vistas a la monitorización neonatal, y su estudio. El neonato no requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales.

La paciente ingresó a CTI a las 24 horas post nacimiento. Al ingreso presentó alteración del estado mental con bradipsiquia, sin flapping, no rueda dentada. Se encontraba hemodinámicamente estable, sin taquicardia. No síndrome funcional respiratorio, con buena oximetría sin requerimientos de O₂.

De la *valoración en CTI* se destaca:

Ecografía abdominal: hígado de ecogenicidad aumentada, como en esteatosis hepática, Gl. No hay hematomas ni áreas de necrosis.

En la tabla 2 mostramos los hallazgos paraclínicos en nuestra paciente durante su primera semana de internación, al alta de CTI y al alta en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

Se realizó interconsulta al equipo de Enfermedades Hepáticas de Sanidad Militar de las Fuerzas Armadas, siendo éste un equipo de referencia nacional en trasplante hepático. Se mantuvo planteo diagnóstico de pro-

Tabla 2.

Evolución paraclínica durante la internación, en días postparto

CP	d 1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	atla itc	-soh atla airalatip
Ld/g bH	8.8	8.8	5.7		9.4		6.9	3.8	1.8
QLP	841		143		117		961	122	992
BG	9.62		31.28					12.2	5.1
creatinina sé- rica mg/dL	2.53	1.98	1.70	1.03	0.81	0.64	0.61	0.91	0.64
urea g/L	0.59	0.63	0.69	0.81	0.58	0.37	0.27	0.30	0.26
AST UI/L	152	102	59	38	38	43	36	46	20
ALT UI/L	114	86	55	34	42	58	61	55	26
BD mg/dL	8.29	9.01	8.96	7.17	4.95	2.86	2.97	2.52	1.16
BT mg/dL	8.76	8.07	9.59	7.75	5.21	3.59	3.19	3.06	1.24
TP seg	34	34	28	15.40	14.20	14.00	13.7	84	10.4
PTT seg	56	8.55	03.94	07.62	62		72	03	82
RNI	80.2	45.2	90.2	81.1	90.1	80.1	60.1	02.1	49.0
onogónirbif	031	57	201	771	671	952	213	633	133
HDL	7001							394	282
-unietorp h42/g air	80.1							1.08	
ne sanietorp /g aniroL	03.0	03.0	03.0						
aimecilG	98.0	46.0	36.0	10.1	29.0	38.0	87.0	36.0	48.0

bable hígado graso agudo del embarazo, y de manera más alejada síndrome de HELLP.

En CTI mejora el estado de conciencia, permaneciendo lúcida luego de las 48 h del ingreso sin elementos de encefalopatía. Instaló un estado hipertensivo sin cifras de severidad que no requirió tratamiento farmacológico.

Durante la estadía en CTI presentó plaquetopenia de 70.000 plaquetas que se trató con dexametasona a dosis plenas por 6 días y descenso gradual luego del séptimo día con mejoría del cuadro, normalizando las cifras a 160 000. Presentó también discrasias

cuyo manejo se realizó en conjunto con médicos hemoterapeutas.

Se estudiaron otras causas no gravídicas de insuficiencia hepática incluyendo hepatitis A, B y C negativas, VIH negativa. Amilasemia normal.

Al cuarto día del parto la paciente presenta hematoma de episiorrafia a tensión, de aproximadamente 8 cm que se evacúa en block quirúrgico previa coordinación con equipo de ginecología, intensivistas y hemoterapeutas, requiriendo en el intraoperatorio la transfusión de 5 volúmenes de plasma debido a la discrasia que presentaba.

Posteriormente, evolucionó a una franca mejoría, con normalización del estado neurológico, con buena respuesta al tratamiento de sostén. Normaliza función renal, se realizó reposición de disonias y continuó estabilizando la función hepática que llevó a suspender cirugía de trasplante hepático.

El alta de CTI fue al 8^{vo} día posparto retornando al CHPR hasta el momento del alta hospitalaria que fue a los 16 días del nacimiento.

DISCUSIÓN

El hígado graso agudo del embarazo se define como infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos durante el embarazo, y fue descrito por primera vez por Stander y Cadden en 1934.

Se presenta generalmente en el 3^{er} trimestre entre las 30 y 38 semanas de gestación, pero hay reportes de casos previo a las 20 semanas y hasta los 4 días postparto.

En su patogenia están implicados una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos. Durante la gestación aumentan los ácidos grasos libres, particularmente en el tercer trimestre, para impulsar el crecimiento y desarrollo feto placentario. Si el metabolismo materno-fetal de los ácidos grasos es defectuoso, los productos intermedios del metabolismo pueden acumularse en la sangre y los hepatocitos maternos, con efectos nocivos sobre la función hepática.

El defecto más común observado en el 20% de los casos de HG es la deficiencia fetal de 3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD).¹

La LCHAD es una de las enzimas involucradas en la oxidación de ácidos grasos; cataliza un paso en la beta-oxidación de los ácidos grasos mitocondriales en el que se for-

ma 3-cetoacil-CoA a partir de 3-hidroxiacil-CoA. En los fetos homocigotos para la deficiencia de LCHAD, la unidad fetoplacentaria no puede realizar este paso, por lo que los niveles de productos intermedios del metabolismo de los ácidos grasos aumentan y entran en la circulación materna. Debido a que en estos casos la madre es heterocigota para esta deficiencia de LCHAD, tiene una capacidad limitada para lograr la oxidación de ácidos grasos, lo que contribuye a que los metabolitos de cadena larga se acumulen en la sangre y en los hepatocitos maternos, produciendo efectos tóxicos.³

La mutación homocigota G1528C, que altera el aminoácido 474 de ácido glutámico a glutamina en la proteína (E474Q), parece ser el genotipo más común asociado con el desarrollo de HG.

Los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general, ictericia, coagulación intravascular diseminada, cefaleas y/o anorexia.⁴

Muchos pacientes tienen hipertensión, con o sin proteinuria. El síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia) ocurre en el 20% de los casos y entre 20 y 40% de estas pacientes también son diagnosticadas con preeclampsia.¹

Los signos y síntomas de insuficiencia hepática aguda se desarrollan rápidamente. La mayoría de los pacientes desarrollan lesión renal aguda y, a menudo, progresan a falla multiorgánica.

Puede ocurrir diabetes insípida central o pancreatitis aguda, la cual es rara y generalmente se da en el marco de una disfunción hepática y renal.

En los casos de hipovolemia materna combinada con acidosis metabólica por daño hepático, la perfusión uteroplacentaria

está disminuida lo que puede generar pruebas de bienestar fetal no tranquilizadoras.¹

Dada la amplia variedad de síntomas y signos asociados a esta patología, para distinguirla de otros diagnósticos diferenciales que incluyen el síndrome de HELLP y la colestasis gravídica, es fundamental realizar una minuciosa historia clínica, evaluando los antecedentes de la paciente, momento en que se instala el cuadro respecto a la gestación, síntomas y signos, factores de riesgo potenciales a exposición a hepatotoxinas, factores de riesgo para hígado graso no alcohólico como ser síndrome metabólico y dislipemia, historia de enfermedades en embarazos previos. Estos datos deben analizarse en el contexto global de la paciente, en conjunto con el examen físico, los hallazgos de laboratorio y estudios de imagen.⁵

Una herramienta valiosa para realizar el diagnóstico de HG son los criterios de Swansea que se muestran en la tabla 3. siendo diagnósticos la presencia de al menos 6 de ellos.⁶

Nuestra paciente se debutó con falla hepática a las 9 horas de puerperio, con elementos clínicos inespecíficos entre los que se destacan el malestar general, náuseas, vómitos, ictericia franca y alteración del estado de conciencia.

Lo primero a sospechar dada la ausencia de patología previa fue una causa vinculada específicamente al estado grávido puerperal como ser el hígado graso agudo del embarazo o síndrome de HELLP.

El síndrome HELLP es la combinación de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajos recuentos de plaquetas, y fue denominado por primera vez por Wein-Stein en 1982.

Son dos trastornos poco comunes, que se imitan entre sí clínicamente pero son distintos fisiopatológicamente, y a menudo se

Tabla 3.

Criterios diagnósticos de Swansea

Signos y síntomas
Vómitos Dolor abdominal Polidipsia/poliuria Encefalopatía
Hallazgos de laboratorio
Bilirrubina elevada (>0,8 mg/dl o >14 micromol/l) Hipoglucemia (glucosa <72 mg/dl o <4 mmol/l) Leucocitosis (>11.000 células/microL) Transaminasas elevadas (TGO o TGP) (>42 unidades internacionales/L) Amoníaco elevado (>47 micromol/L) Urato elevado (5,7 mg/dL o >340 micromol/L) Insuficiencia renal aguda o creatinina >1,7 mg/dl (150 micromol/l) Coagulopatía o tiempo de protrombina > 14 segundos
Imágenes: ascitis o hígado brillante en la ecografía
Histología: esteatosis microvesicular en la biopsia hepática

Extraído de Sitaula, S., Agrawal, A., Thakur, A., Manandhar, T., Thapa, B. D., & Dhamala, J. (2020). Acute Fatty Liver of pregnancy: A life threatening condition. *Nepal Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 15(1), 79–80. <https://doi.org/10.3126/njog.v15i1.29348> (6)

Nota: Los criterios de Swansea son un modelo de diagnóstico para HG que han sido validados en un estudio de cohortes donde la incidencia de HG fue de 5,0 /100 000 nacimientos . El número de criterios necesarios para un diagnóstico positivo ha variado de seis a nueve en estudios de investigación, y los criterios están destinados a mujeres sin HELLP o preeclampsia, lo que limita su utilidad clínica.

presentan en el tercer trimestre de gestación. Se cree que el síndrome HELLP se debe a una placentación anormal, con la consiguiente liberación de mediadores vasoactivos que resultan en una hipoperfusión placentaria, con isquemia y microangiopatía. Se lo clasifica como un espectro del síndrome preeclampsia-eclampsia severo, aunque hasta un 15-20% de los pacientes con diagnóstico de síndrome de HELLP son normotensos.⁷ Se encuentra en alrededor del 0,1

Tabla 4.

Criterios diagnósticos de Síndrome de HELLP. Sistema de Clasificación de Tennessee.

Hemólisis , establecida por al menos dos de los siguientes:
Frotis periférico con esquistocitos y células de rebaba (imagen 2) Bilirrubina sérica $\geq 1,2$ mg/dL (20,52 micromol/L) Haptoglobina sérica baja (≤ 25 mg/dL) o lactato deshidrogenasa (LDH) ≥ 2 veces el nivel superior de lo normal (según los rangos de referencia específicos del laboratorio) Anemia grave, no relacionada con la pérdida de sangre
Enzimas hepáticas elevadas:
Aspartato aminotransferasa (AST o TGO) o alanina aminotransferasa (ALT o TGP) ≥ 2 veces el nivel superior de lo normal (según los rangos de referencia específicos del laboratorio)
Plaquetas bajas: < 100.000 células/microl

Extraído de Sibai, B. M. (2021). HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). Official Reprint from UpToDate www.uptodate.com.(9)

al 0,9% de todos los embarazos y en el 10 al 20% de los casos de preeclampsia severa.⁸

Los criterios diagnósticos del síndrome de HELLP se basan en el sistema de Clasificación de Tennessee y se muestran en la **tabla 4**.⁹

En nuestro caso clínico se cumplen 8 de los criterios de Swansea. La paciente debutó con elementos de encefalopatía, náuseas y vómitos, constando en la paraclínica la presencia de leucocitosis > 11.000 cel/microl, bilirrubina > 0.8 mg/dl, transaminasas hepáticas elevadas por encima de 42 UI/L. Insuficiencia renal aguda con creatinina > 1.7 mg/dL, y coagulopatía con tiempo de protrombina elevado > 14 segundos. La ecografía hepática mostró un hígado brillante con elementos de esteatosis.

Rara vez se necesita una biopsia para el diagnóstico o el tratamiento, y no fue realizada en nuestro caso. Su uso se reserva para

casos graves, en los que se plantea que el resultado tendrá un impacto en el tratamiento ofrecido a la paciente. Cuando se realiza, la infiltración grasa microvesicular de hepatocitos edematizados es muy sugestiva de HG.

El principal diagnóstico diferencial fue el síndrome de HELLP, ya que presentó elementos que no nos permiten descartar hemólisis (hiperbilirrubinemia y una anemia moderada que no se correlacionan con pérdida sanguínea) y transaminasas hepáticas elevadas por encima del doble de su valor habitual. No presentaba, sin embargo, plaquetopenia y el cuadro clínico excede los hallazgos de este síndrome.

Frente al diagnóstico de HG, el manejo de estas pacientes requiere de un equipo multidisciplinario que incluya medicina materno-fetal, anestesia obstétrica, hepatología, neonatología y banco de sangre y a menudo requieren monitorización en una unidad de cuidados intensivos, como en nuestro caso.

El CHPR es un centro de segundo nivel que no cuenta con CTI materno, por lo que se coordinó traslado a una unidad de cuidados intensivos, concretando el mismo a las 24 horas del diagnóstico. Hubo retrasos en el ingreso a CTI debido a que el cuadro clínico se presentó en la primera ola de COVID 19 en nuestro país.

Aunque menos del 2% de las mujeres cursando un embarazo o parto (definido como el último mes de gestación y las primeras semanas después del parto) requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos, tanto la mortalidad materna como la fetal son altas cuando se requiere dicha atención.¹⁰

La tasa de mortalidad materna vinculada a hígado graso agudo del embarazo ha caído radicalmente en los últimos años, siendo actualmente de entre 7 a 18%. Esta mejora se

ha atribuido a múltiples factores: diagnóstico más temprano de hígado graso agudo del embarazo, parto oportuno y avances en cuidados críticos.^{1,11} La mortalidad fetal del hígado graso agudo del embarazo es de 9 al 23%.^{10,12}

La mayoría de los reportes de casos de la bibliografía son de HG durante el embarazo, por lo cual no encontramos datos específicos de incidencia o mortalidad de esta enfermedad cuando el debut es durante el puerperio, como en nuestro caso.

En cuanto a las recomendaciones de manejo de estas pacientes, incluyen una minuciosa evaluación de la disfunción multiorgánica mediante examen físico con valoración del estado mental por riesgo de encefalopatía, oximetría de pulso y balance hidroelectrolítico. Prestando especial atención a la severidad de la disfunción hepática; control paraclínico estrecho con hemograma completo, panel metabólico completo (que debe incluir transaminasas, bilirrubina, creatinina, urea, electrolitos, glucosa, amoníaco, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, amilasa y lipasa).

La monitorización hemodinámica invasiva puede requerirse en algunos pacientes. Si es necesario un acceso venoso central, el uso de un abordaje yugular interno con guía ecográfica puede disminuir el riesgo de complicaciones.

Debe realizarse monitorización de la glucosa plasmática en intervalos de seis a ocho horas si la glucosa sérica inicial es normal, para evitar hipoglicemias. Si la concentración de glucosa tiene una tendencia a la baja, se necesita un control más frecuente. Las hipoglucemias frecuentes son una manifestación común y precoz de insuficiencia hepática aguda.

Se recomienda que las pacientes con sig-

nos de insuficiencia hepática aguda sean manejadas en un centro de referencia que cuente con equipo de evaluación de necesidad de trasplante hepático.

La mayoría de las pacientes presentan una evolución favorable luego del parto, sin embargo, se recomienda su evaluación como potenciales candidatas a trasplante hepático a fin de evitar retrasos en el ingreso a la lista de trasplantes y reducir el riesgo de resultados adversos.¹

Si bien nuestra paciente se trasladó a un CTI multifuncional, es de destacar que Uruguay cuenta con un Programa de Trasplante hepático que se consolida en 2002 en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas, contando con un Servicio de Enfermedades Hepáticas constituido por un equipo multidisciplinario con amplia dedicación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepato-bilio-pancreáticas, que ha obtenido resultados comparables con los mejores centros del mundo, siendo un centro integrado médico quirúrgico de referencia.¹³ El aporte de este grupo es una fortaleza en la asistencia de usuarias del Sistema Nacional Integrado de Salud.

El hematoma de la episiotomía que presentó en la evolución, es una complicación vinculada a la coagulopatía asociada a este trastorno. Se manifestó al 4^{to} día posparto y requirió intervención quirúrgica.

En el contexto de la falla hepática aguda, las maniobras invasivas suponen un riesgo agregado a la paciente por lo cual se deben sopesar los riesgos y beneficios de cada intervención.

La coagulopatía es una de las evaluaciones más sensibles de la disfunción hepática, si se constata el empeoramiento, es una indicación para la evaluación acelerada del trasplante hepático.

El tratamiento de sostén y la monitorización estrecha parecen ser suficientes para obtener buenos resultados.

Algunas pacientes pueden requerir ventilación mecánica, diálisis por insuficiencia renal aguda, apoyo nutricional debido a la pancreatitis asociada o transfusión de hemoderivados por hemólisis en curso o hemorragia posparto por atonía o hemorragia incisional.¹

Si la presentación del HG es durante la gestación, una vez planteado el diagnóstico, se recomienda el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca fetal hasta el nacimiento, dado que un monitoreo anormal afectará la urgencia del nacimiento.

El sulfato de magnesio tiene indicaciones específicas durante la gestación que incluyen la prematurez (en embarazos < 32 semanas de gestación, en vistas a reducir el riesgo de parálisis cerebral y disfunción motora grave en el neonato) y en preeclampsia con elementos de severidad para prevenir la eclampsia, independientemente de la edad gestacional. La dosificación debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

En nuestro caso la administración de sulfato de magnesio no estuvo indicada.

Cuando se realiza el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, la finalización inmediata de la gestación está indicada. La vía de finalización depende del grado de descompensación materno/fetal y de la probabilidad de un parto vaginal exitoso. Esto no fue un problema en nuestro caso dado que el debut fue en el puerperio inmediato.

Si es poco probable lograr un parto vaginal exitoso dentro de las 24 horas, y existe la preocupación acerca de la rápida progresión de la descompensación maternofetal, entonces es razonable realizar un parto por cesárea en lugar de una inducción.

En una revisión, la tasa de parto por cesárea fue del 66,7% (298/447). Sin embargo, la madre debe ser estabilizada previo a la cirugía, con especial atención a la corrección de cualquier coagulopatía.¹⁴

La anestesia neuroaxial para el trabajo de parto y/o el parto puede no ser posible en pacientes con coagulopatía.

En el puerperio se ha visto que en estas pacientes, la función hepática y la coagulopatía normalmente comienzan a mejorar unos días después del parto. Se ha notificado un empeoramiento transitorio de las funciones hepática y renal y coagulopatía periparto, lo que refuerza la necesidad de una monitorización continua en las primeras horas post nacimiento.

Se ha reportado que la bilirrubina total, el INR (*international normalized ratio*), la creatinina sérica, las plaquetas y la encefalopatía hepática son factores asociados al pronóstico de la enfermedad y que el tiempo desde el ingreso a la finalización de la gestación, y desde el diagnóstico de HG hasta la finalización de la gestación, son factores de riesgo independientes para el pronóstico de la enfermedad.¹⁵

Se recomiendan pruebas genéticas a los neonatos dada la asociación entre la deficiencia de LCHAD en el feto y hígado graso agudo del embarazo en la madre. Aquellos neonatos en los que se detectan deficiencias de LCHAD presentan hipoglicemias frecuentes que pueden poner en riesgo su vida, por lo cual la monitorización estrecha es necesaria.¹²

En nuestro caso no contamos con resultado de estudio genético del neonato.

Las pruebas deben coordinarse con un especialista metabólico o genetista. Si el recién nacido tiene una prueba positiva para la deficiencia de LCHAD, se recomienda estu-

dio a la madre y al padre. Si los progenitores son positivos, puede estar indicado el cribado familiar¹, recomendando como mínimo la detección de la mutación G1528C, ya que es la más común.

En cuanto a los resultados perinatales el HG, la mayoría de las muertes fetales y neonatales son secundarias a descompensación materna y/o parto prematuro. La acidosis materna se asocia con una reducción del flujo sanguíneo uterino, lo que puede provocar hipoxia fetal y, en última instancia, asfixia fetal.

En el contexto de la deficiencia de LCHAD, los ácidos grasos no oxidados se transfieren a la madre a través de la placenta en lugar de acumularse en el feto y, por lo tanto, no son una causa directa de muerte fetal.

Si no se identifica ningún defecto de oxidación de ácidos grasos en el lactante, los hijos de madres con HG parecen no tener efectos adversos a largo plazo por el trastorno en sí.

Se ha informado riesgo de recurrencia de hígado graso agudo del embarazo en embarazos posteriores, incluso cuando las pruebas para la mutación de deficiencia de LCHAD son negativas, pero el riesgo exacto es desconocido.

Se debe asesorar a las mujeres afectadas sobre la posibilidad de recurrencia si están considerando un futuro embarazo. Se recomienda que sean manejadas en unidades de alto riesgo obstétrico y monitorizadas de cerca en ulteriores embarazos, educando adecuadamente frente a signos y síntomas que requieran atención inmediata.¹

En la consulta prenatal se recomienda que las pacientes con antecedentes de hígado graso agudo del embarazo sean valoradas con función hepática, función renal y crisis sanguínea completa, reiterando su so-

licitud en el segundo trimestre, y en cada visita durante el tercer trimestre, solicitando esta paraclínica de forma semanal luego de las 34 semanas.

Si el HG se presentó previamente en el segundo trimestre, se recomienda iniciar esta vigilancia aproximadamente un mes antes de la edad gestacional del diagnóstico en el embarazo anterior.¹

CONCLUSIÓN

El hígado graso agudo del embarazo es un trastorno grave y potencialmente fatal.

Para su diagnóstico se requiere alta sospecha debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas.

El manejo interdisciplinario, con una finalización oportuna de la gestación, adecuado tratamiento de soporte de preferencia en un centro de tercer nivel, son factores fundamentales para mejorar el pronóstico de estas pacientes y disminuir la mortalidad materna y perinatal vinculada a este trastorno.

Referencias

1. Richard, L. M. N. (2021, December 7). *Acute fatty liver of pregnancy*. Uptodate. Official from UpToDate www.uptodate.com.
2. Richard H Lee, MD., Nancy Reau, MD., Keith D Lindor, MD., Charles J Lockwood, MD, MHCM., Kristen M Robson, MD, MBA, FACG. Nov 12, 2020 Overview of coincident acute hepatobiliary disease in pregnant women. Literature review current through: www.uptodate.com
3. Natarajan, S. K., & Ibdah, J. A. (2018). Role of 3-hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1). <https://doi.org/10.3390/ijms19010322>
4. Al-Husban, N., Al-Kuran, O., & Al Helou, A. (2018). Postpartum acute fatty liver of pregnancy: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1593-3>
5. Lee MD Nancy Reau, R. (2022, January). Approach to evaluating

- pregnant patients with elevated liver biochemical and function tests. *Official Reprint from UpToDate* www.uptodate.com.
6. Sitaula, S., Agrawal, A., Thakur, A., Manandhar, T., Thapa, B. D., & Dhamala, J. (2020). Acute Fatty Liver of pregnancy: A life threatening condition. *Nepal Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 15(1), 79–80. <https://doi.org/10.3126/njog.v15i1.29348>
 7. Ang, S. X., Chen, C.-P., Sun, F.-J., & Chen, C.-Y. (2021). Comparison of maternal and neonatal outcomes between acute fatty liver of pregnancy and hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 293. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03761-1>
 8. Hastalıklari, G. Ö. K. (2012). 58 Liver Diseases Associated with Pregnancy. *Marmara Medical Journal* 25:58-63.
 9. Sibai, B. M. (2021). *HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets)*. *Official Reprint from UpToDate* www.uptodate.com.
 10. Peter F Clardy, MD, Christine C Reardon. (2021). *Critical illness during pregnancy and the peripartum period* *Official Reprint from UpToDate* www.uptodate.com.
 11. Enesia Ziki1, Shingi Bopoto2, M. G. Madziyire1and D. Madziwa. *Acute fatty liver of pregnancy: a case report*. *BMC Pregnancy and Childbirth* (2019), 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2229-5>
 12. Lata, I. (2013). Hepatobiliary diseases during pregnancy and their management: An update. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 3(3), 175–182. <https://doi.org/10.4103/2229-5151.119196>
 13. Tte.1o(M) A.Ettlin, Tte.1o(M) A.Rando, Cap.(M) M.Harguindeguy, Cap.(M) A.Leites, Eq.Cap.(M) S.Gerona, Tte.1o(M) J.Castelli, Cap.(M) S.González, Sra. M.Viñoly, Sra. A.Xavier, Alf.(M) P.Scalone, Tte.2o(M) M.Valverde, Sr. J. Menendez, Tte.2o(M) C.Cavalcante, Cbo.2o P.Martínez, Cbo.2o L.Were, Sdo.1o C.Ferreira, Eq.Tte.2o(QF) O.Noceti, Sdo.1oL.Figueroa. (2011). Programa de Trasplante Hepático en Uruguay: Análisis y Resultados. *Salud Militar* , 30(1).<https://www.dnsffaa.gub.uy/>
 14. Nelson, D. B., Byrne, J. J., & Cunningham, F. G. (2020). Acute fatty liver of pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 63(1), 152–164. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000494>
 15. Chen, J., Huang, Z.-B., Fan, X.-G., Hu, X.-W., Qi, M., Liao, C.-J., Long, L.-Y., & Huang, Y. (2020). Potential predictors for prognosis and postpartum recovery time of acute fatty liver of pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 601. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03287-y>

ROCHE OFRECE UNA SOLUCIÓN INTEGRAL PARA DETECTAR, CLASIFICAR Y DIAGNOSTICAR ENFERMEDADES DEL CUELLO DEL ÚTERO

La cartera de producto Roche para cáncer cervicouterino, simplifica la detección, la clasificación y el diagnóstico de las pacientes, lo que le permite diagnosticar la enfermedad antes, proporcionar respuestas más claras con mayor rapidez y aumentar la certeza de los resultados.

SCREENING

La detección del ADN del VPH identifica a las mujeres con riesgo de padecer cáncer de cuello de útero con mayor sensibilidad que la citología de Papanicolaou sola, y la detección con la prueba cobas HPV® no solo detecta una enfermedad de grado más alto que la prueba de PAP sola, sino que también ayuda a mantener la eficacia de la detección. Los resultados 3 en 1 simultáneos para HPV 16, HPV 18 y los otros 12 tipos de alto riesgo, permiten la estratificación del riesgo de HPV como una mejora frente a la mayor especificidad de la citología del PAP¹.

La estrategia de screening co-testing utilizando test de HPV + PAP sigue siendo utilizada en muchos países, lo cual aumenta la baja sensibilidad del PAP aislado^{2,3}.

TRIAGE

Genotipificación

Los genotipos 16 y 18 del VPH representan casi el 70 % de todos los casos de cáncer de cuello de útero⁴. Centrarse en estos genotipos brinda al especialista, detalles útiles para ayudar en las decisiones de tratamiento. El genotipo 16 del VPH confiere mayor riesgo de tener lesiones precancerosas y cáncer de cuello de útero que otros genotipos, mientras que el genotipo 18 del VPH se encontró en el 31,6% de los casos asociados con adenocarcinoma de cuello uterino.⁵ Las células glandulares atípicas, precursoras del adenocarcinoma de cuello uterino, son más difícil de detectar con la citología de Papanicolaou.⁶

Biomarcador

Las pruebas de próxima generación se basan en la tecnología de biomarcadores de doble tinción buscando la expresión simultánea de p16 y Ki-67 en una sola célula, lo cual es indicador definitivo y objetivo de que una infección por VPH muestra signos de transformación oncogénica. Se puede usar para clasificar los resultados positivos de la prueba primaria de HPV y ayuda a resolver discrepancias en las pruebas de co-testing (HPV positivo/PAP normal), citología ASC-US (células escamosas atípicas de significado incierto) o LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado).

IMPACT (IMproving Primary Screening And Colposcopy Triage) fue un estudio clínico observacional prospectivo de detección de cáncer de cuello de útero que enroló a aproximadamente

35 000 mujeres, de 25 a 65 años de edad, que asistieron a 32 sitios clínicos en 16 estados de EE. UU. Basado en los resultados del estudio IMPACT, la FDA aprobó la prueba de citología CINtec PLUS para el triage de resultados positivos de la prueba cobas HPV en programas de detección primaria o pruebas conjuntas bajo la guía S3.⁷

DIAGNÓSTICO

Tinción de inmunohistoquímica (IHC) H&E + p16⁸

La interpretación conjunta de una tinción inmunohistoquímica de p16, junto con la H&E, aumenta la concordancia diagnóstica entre los patólogos. La prueba de histología CINtec® es el único biomarcador p16 aprobado por la FDA para uso clínico/IVD en la evaluación de muestras de biopsia cervical. Cuando los patólogos utilizan CINtec® Histology, se puede identificar un 23,8 % más de lesiones cervicales de alto grado en comparación con H&E (hematoxilina y eosina) aislada⁹.

Colposcopia

La colposcopia se realiza cuando los resultados de las pruebas de detección o triage del cáncer de cuello uterino muestran cambios anormales en las células del cuello uterino, o si una mujer tiene un resultado positivo para uno de los tipos de mayor riesgo: el genotipo 16 o 18 del VPH. Las pautas profesionales de ASCCP, ASCP y ACS sugiere que las mujeres con citología normal que son VPH 16 o VPH 18 positivas sean consideradas para una colposcopia inmediata.

REFERENCIAS

1. Wright TC, et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-97.
2. Kitchener HC, Canfell K, Gilham C, Sargent A, Roberts C, Desai M, et al. "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds. *Health Technol Assess.* 2014;18(23):1-196
3. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, et al. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *Jnci J National Cancer Inst.* 2017;110(5):501-8
4. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJF, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer.* 2011;128(4):927-35.
5. Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, et al. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Modern Pathol.* 2014;27(12):1559-67.
6. Zardo LMG, Thuler LCS, Zeferino LC, Horta NMSR, Fonseca RCSP. Performance of the cytologic examination for the diagnosis of endocervical adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol.* 2009;53:558-64.
7. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033OL.html>
8. Clinton LK, Miyazaki K, Ayabe A, Davis J, Tauchi-Nishi P, Shimizu D. The LAST Guidelines in Clinical Practice Implementing Recommendations for p16 Use. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(6):844-9.
9. Stoler et al. Routine Use of Adjuvant p16 Immunohistochemistry Improves Diagnostic Agreement of Cervical Biopsy Interpretation: Results From the CERTAIN Study. *Am J Surg Pathol.* 2018 Aug;42(8):1001-1009.