

Avances y progresos de la enfermedad hepática durante la gestación

Hepatic disease during pregnancy: progress and progress

Recibido: 16/08/2019

Aprobado: 10/10/2019

Resumen

Introducción

Cerca del 3% de las mujeres gestantes llegan a ser afectadas por alguna variedad de trastornos hepático durante la gestación, con una tasa estadística del 0-25% de mortalidad, siendo una de las causas más frecuentes de disfunción hepática durante este periodo, y llegan a ser algunas de ellas fatales tanto para la madre como para el ser humano en formación. Es quizás uno de los temas menos estudiados y profundizados en las áreas de la Ginecología-Obstetricia como de la Hepatología. Se asocian a unas morbi-mortalidad significativas estadísticamente, para ambos miembros del binomio. En el afrontamiento clínico inicial de la enfermedad, se deben distinguir tres grandes cuadros: La disfunción o enfermedad hepática que aparece durante algún momento de la gestación, la no relacionada con la gestación, principalmente las de origen infeccioso o medicamentoso y la disfunción o enfermedad hepática pre-existente(1,2,3). El avance e investigación en este tema ha determinado que es fundamental la familiarización del facultativo con este tipo de situaciones, para tomar decisiones tempranas y óptimas, tal como puede ser adelantar el parto o si hay necesidad de hacerlo de emergencia, y en general, se ha demostrado que una atención médica más apropiada y agresiva mejora los resultados tanto maternos como fetales, mejorando pronóstico y calidad de vida (4,5).

Objetivo: El presente artículo pretende puntualizar aspectos básicos y novedosos de los cambios metabólicos dependientes del principalmente del hígado durante la gestación y así brindar al médico tratante una adecuada orientación a la condición de salud del binomio madre e hijo.

Método: A partir de la revisión de la literatura de textos científicos se buscará en consenso especificar la presencia de múltiples alteraciones con desenlace fatales durante la gestación dependientes de alteraciones hepáticas.

Conclusiones: Durante el embarazo se experimentan un sinnúmero de cambios fisiológicos, adaptativos y transitorios, que hacen incidir exponencialmente

los factores de riesgo de desarrollo de múltiples patologías que ponen en peligro la vida del binomio madre e hijo, lo cual, se ha convertido en el gran reto del médico tratante, al usar adecuadamente su contexto clínico y apoyo diagnóstico en la identificación y tratamiento temprano de estas patologías en la gestante. La presencia de enfermedades como la hiperémesis gravídica, esteatosis hepática, colestasis hepática, preclamsia, síndrome de HELLP, hepatitis virales agudas y crónicas, son hoy por hoy la principal causa de trasplante hepático futuro en madres jóvenes, así como causal relevante de mortalidad materno-fetal en Colombia. Se encuentra con un nivel de evidencia 2 A el uso de multivitamínicos parenterales durante la hiperémesis gravídica como una manera preventiva de desenlaces fatales, así mismo, la presencia de prurito en palmas y plantas puede advertir sobre una colestasis hepática transitoria, sin embargo, la presencia de síntomas ictericos y encefalopáticos deben ser causal de hospitalización inmediata e inducción de parto (6,7,8).

Aunque el embarazo es de por sí una situación trombofílica, se asume que, ante una paciente embarazada con preclamsia complicada con síndrome de HELLP, se debe realizar un estudio de coagulación que valore situaciones de procoagulabilidad como los déficits de antitrombina III, proteína C o proteína S, presencia de factor V Leyden, anticuerpos anti fosfolípido o un síndrome mielo proliferativo crónico. Durante la extensa revisión de la literatura actual se evidencia que el estado gestacional trae consigo variaciones moleculares y anatómicas que alteran el metabolismo de la sales biliares, así como el procesamiento orgánico por parte del hígado desencadenando múltiples patologías que pueden terminar en la muerte del binomio madre e hijo o en secuelas invaluablemente socialmente. Es de vital importancia hacer un enfoque y un abordaje adecuado a la madre de manera individual, frente a síntomas iniciales como el prurito y la epigastralgia, enfocándola como una de las posibilidades o no solo atribuyéndola a los cambios típicos gestacionales. La preclamsia y el síndrome de HELLP siguen siendo una de las causas previsibles de mortalidad materno-fetal en el mundo y nuestra tarea está en la detección temprana y el abordaje integral de la materna. Finalmente, cabe destacar que los antecedentes maternos-fetales son determinantes en el cálculo de recurrencia de los anteriores eventos (9,10,11,12,13).

Palabras clave: colestasis del embarazo, embarazo enfermedad hepática, gestación, hígado graso agudo, parto, síndrome de HELLP, Obstetricia, Preeclampsia.

Abstract

Introduction: *About 3% of pregnant women become affected by a variety of liver disorders during pregnancy, with a statistical rate of 0-25% mortality, being one of the most frequent causes of liver dysfunction during this period, and reaching to be some of them fatal both for the mother and for the human being in formation. It is perhaps one of the least studied and deepened topics in the areas of gynecology-obstetrics and hepatology. They are associated with statistically significant morbi-mortality for both members of the binomial. In the initial clinical coping of the disease, 3 large cadres must be distinguished: The dysfunction or liver disease that appears during some time of pregnancy. The dysfunction or liver disease not related to pregnancy, mainly those of infectious or medicinal origin. Pre-existing liver disease or dysfunction. The advancement and investigation in this type of disorders, has determined that it is fundamental the familiarization of the doctor with this type of situations, to make early and optimal decisions, such as to be able to advance the delivery or if there is need to do it of emergency, and in In general, it has been shown that more appropriate and aggressive medical care improves both maternal and fetal outcomes, improving prognosis and quality of life.*

Objective: *This article aims to point out basic and novel aspects of the metabolic changes dependent on mainly the liver during pregnancy and thus provide the attending physician with an adequate orientation to the health condition of the mother and child binomial.*

Method: *From the review of the literature of scientific texts, it will be sought by consensus to specify the presence of multiple abnormalities with fatal outcomes during pregnancy dependent on liver disorders.*

Conclusions: *During pregnancy, endless physiological, adaptive and transient changes are experienced, which exponentially affect the risk factors of the development of multiple pathologies that endanger the life of the mother and child binomial, which has become the great challenge of the attending physician, when properly using their clinical context and diagnostic support in the identification and early treatment of these pathologies in pregnant women.*

The presence of diseases such as hyperemesis gravidarum, hepatic steatosis, hepatic cholestasis, preclamsia, HELLP syndrome, acute and chronic viral hepatitis are today the main cause of future liver transplantation in young mothers, as well as a relevant cause of maternal and fetal mortality in Colombia. It is found with a level of evidence 2 the use of parenteral multivitamins during hyperemesis gravidarum as a preventive way of fatal outcomes, likewise the presence of pruritus in palms and plants can warn of a transient hepatic cholestasis, however the presence of symptoms icteric and encephalopathic should be the cause of immediate hospitalization and induction of labor.

Although the pregnancy is in itself a thrombophilic situation, it is assumed that in the case of a pregnant patient with complicated preclamsia with HELLP syndrome, a coagulation study should be carried out that assesses procoagulability situations such as deficits of antithrombin III, protein C or protein S, presence of factor V Leyden, anti phospholipid antibodies or a chronic proliferative myelic syndrome. During the extensive review of the current literature it is evident that the gestational state brings with it molecular and anatomical variations that alter the metabolism of bile salts, as well as the organic processing by the liver, triggering multiple pathologies that can end in the death of the mother binomial and son or in socially invaluable sequels. It is vitally important to make an appropriate approach and approach to the mother individually, in the face of initial symptoms such as pruritus and epigastralgia, focusing it as one of the possibilities or not only attributing it to typical gestational changes. Preclamsia and HELLP syndrome remain one of the foreseeable causes of maternal and fetal mortality in the world and our task is in the early detection and comprehensive approach to maternal. Finally, it should be noted that fetal maternal antecedents are determinants in the calculation of recurrence of previous events.

Key words: cholestasis of pregnancy, pregnancy liver disease, pregnancy, acute fatty liver, childbirth, HELLP syndrome, Obstetrics, Preeclampsia.

Fundamentos de la fisiología hepato-biliar gineco-obstétrica

Las afecciones hepáticas asociadas con la gestación son un grupo diverso de trastornos que incluye, entre otros, la colestasis intrahepática del embarazo, la preeclampsia, el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas altas, trombocitopenia), el síndrome de hígado graso agudo, e incluso la hiperémesis gravídica. Quizás la causa más frecuente de ictericia en la gestante es la hepatitis viral. Estas afecciones no son infrecuentes, y tienen cierta tendencia, a presentarse en ciertos momentos durante la gestación, incluso, muchas de estas situaciones suelen ceder tras el parto y sin secuelas(14,15,16).

La importancia de reconocerlas es la potencial morbimortalidad elevada, tanto para la gestante como para el ser humano en gestación y sólo un diagnóstico temprano y un oportuno abordaje terapéutico, pueden ofrecer cambios potenciales en los desenlaces clínicos. Este artículo de breve revisión, explora las características clínicas, la fisiopatogénesis y la terapéutica de estos trastornos.

Hay ajustes propios fisiológicos de la fisiología general, que acaban condicionando cambios que en últimas afectan el funcionamiento hepatobiliar. Es característica una circulación hiperdinámica, que es producto de un aumento en la frecuencia cardiaca (más hacia el tercer trimestre), el gasto cardiaco aumenta en un 40-50%, el volumen plasmático circulante aumenta en un 30% y hay una marcada disminución de la reducción vascular periférica, producto de la distensibilidad arterial y la consecuente disminución de la presión arterial (17,18,19).

Hay un aumento del volumen del líquido extracelular. Este estado de circulación hiperdinámica es similar a la de falla hepática crónica descompensada vista en otros escenarios. Sin embargo, el flujo sanguíneo hepático se mantiene constante durante la gestación, dado que el hígado se desplaza hacia arriba dentro del tórax a causa de la expansión del útero. La compresión de la vena cava inferior por el útero, suele producir la aparición de várices esofágicas hacia finales del segundo y tercer trimestre, de no significancia clínica, con una frecuencia del 50% dentro de las gestantes (21,22).

Transaminasas (AST, ALT)	=
g-glutamyltranspeptidasa	= o ↓
Fosfatasa alcalina	↑↑ (2° y 3° trimestres)
Bilirrubina	=
Acidos biliares séricos	↑
5-nucleotidasa	= o ↑
Colesterol	↑ (a partir del 2° trimestre)
Triglicéridos	↑
Proteínas totales	↓
Albumina	↓
Transferrina	↑
Ceruloplasmina	↑
Alfa1-antitripsina	↑
γ-globulinas	=
Tiempo de protrombina	=
Fibrinógeno	= o ↑
Hematocrito	↓
Volumen plasmático	↑

=: Sin cambios
 ↓: Disminución
 ↑: Elevación

Imagen 1. Variación de los parámetros analíticos durante la gestación. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

En lo referente a la fisiología hepato-biliar, se evidencia:

- Disminución de la motilidad de la vesícula biliar, aumentando el riesgo potencial del desarrollo de enfermedad litiásica.
- La fosfatasa alcalina aumenta en especial hacia el tercer trimestre, dado que esta enzima se produce a partir de la placenta como a partir del hueso fetal, a medida que va madurando.
- Aumento de la alfa-feto-proteína (AFP) de origen hepático fetal.
- La úrea, las bilirrubinas, la hemoglobina, y la gamma-glutamyl-transpeptidasas pueden estar dentro de rangos normales, o disminuidos a causa de la hemodilución.
- Aumento de factores de coagulación con un estado procoagulante colateral, afectándose sobre todo los niveles de los factores FI (Fibrinógeno), FII, FV, FVII, FXIX y FXII, aunque el tiempo de protrombina (PT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT), permanecen dentro de rangos normales.

- Estado hiperestrogénico que explica situaciones como el eritema palmar y la aparición de talangiectasias (angiomas en araña), hasta en un 70% de las gestaciones (23,24,25,26,27).

La elevación de transaminasas hepáticas, las bilirrubinas o el PT, se deben considerar anormales e indicadores de enfermedad, y es necesario hacer estudios adicionales de tamizaje. Dentro de estos estudios, la biopsia hepática rara vez es indicada en durante la gestación, y adicionalmente, se considera que no conlleva riesgos importantes. La histología hepática suele ser normal, sólo a la microscopía electrónica demuestra aumento importante hacia un fenotipo productor de proteínas, es decir, aumentos del retículo endoplásmico rugoso (RER) (28,29).

A continuación, se discutirá el ítem importante en relación con los principales tipos de situaciones clínicas evidenciadas dentro de este panorama clínico, es decir, colestasis intrahepática de la gestación, pre-eclampsia y síndrome HELLP (Hemólisis, enzimas hepáticas altas, trombocitopenia), síndrome de falla hepática aguda, hiperemesis gravídica, hepatitis autoinmune durante la gestación, y hepatitis crónica B y C en la gestación(30,31,32,33).

Enfermedades hepáticas frecuentes durante la gestación

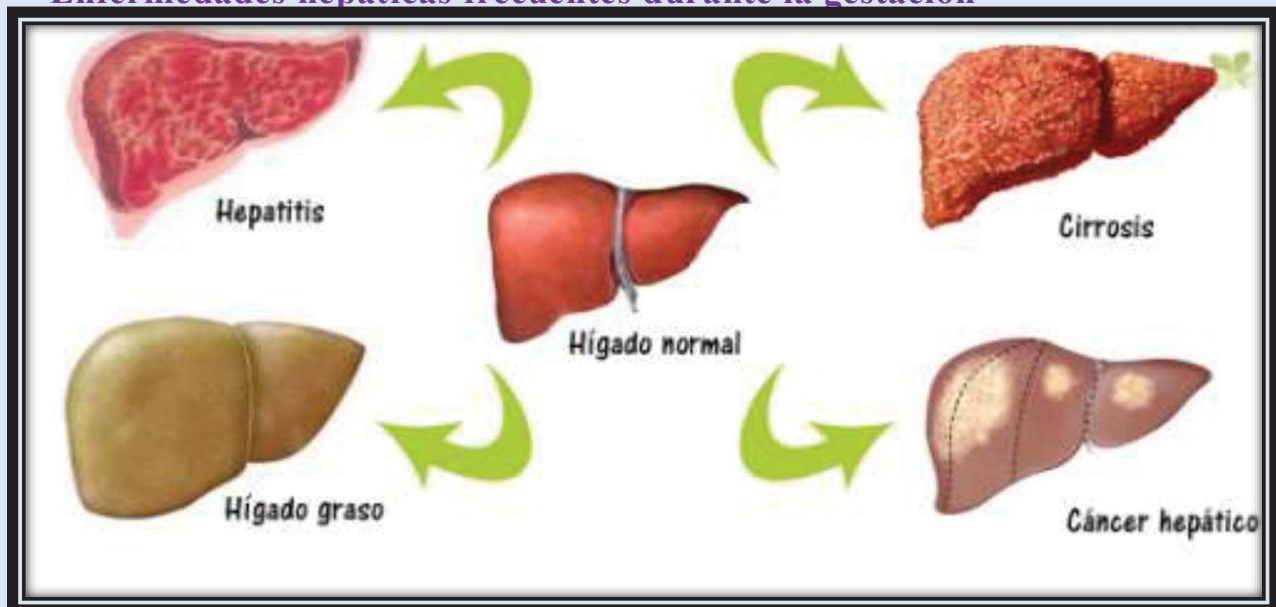


Imagen 2. Enfermedades hepáticas frecuentes durante la gestación. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

Se agrupan aquellas enfermedades del hígado que solo resultan al cruzar un proceso de gravídico y que en su génesis son reversibles, sin dejar del lado aquellas que sin manejo podrían desencadenar secuelas irreparables. Dentro de estas, a lo largo de esta revisión tendremos: la hiperémesis gravídica, esteatosis hepática, colestasis hepática, preclamsia, síndrome de HELLP, así como las virales agudas y crónicas, las cuales aumentan el índice de morbimortalidad maternofoetal en el mundo. Por tanto, su diagnóstico debe ser individualizado y estar basado en la clínica incipiente de la paciente, así como en el uso asertivo de las ayudas diagnósticas (34, 35, 36, 37,38). Lo anterior, se encuentra a continuación en las imágenes 3 y 4.

MORBIMORTALIDAD MATERNOFETAL Y HEPATOPATÍAS TÍPICAS DE LA GESTACIÓN					
	Prematuridad	Mortalidad fetal	Mortalidad neonatal	Mortalidad materna	Recurrencia hepatopatía
Hg	No	No	?	No	No
Cig	Si	1 – 2%	No	No	Si
Síndrome HELLP	Si	No	No	1%	Si
Ehag	?	50%	Si	< 10%	Si

HG: hiperemesis gravídica; CIG: colestasis intrahepática gravídica; EHAG: esteatosis hepática aguda gravídica.?: Desconocido.

Imagen 3. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

CLAVES DIAGNÓSTICAS DE LAS HEPATOPATÍAS TÍPICAS DE LA GESTACIÓN						
	HG	Preeclampsia síndrome HELLP	CIG	EHAG	Hepatitis aguda	Hepatitis VHS
Dolor abdominal	-	++	-	++	+	-
Vómitos	+++	++	-	++	+	+
Ictericia	+/-	+	+	++	++	+
Prurito	-	-	+++	+/-	+	-
Insuficiencia hepática	-	+/-	-	+++	+(VHE)	+
Sintomatología neurológica	+/- ¹	²	-	++ ³	+ ³ (VHE)	++ ⁴
Momento de aparición (trimestre)	1º	2º	2º	3º	Cualquiera	2º-3º
Diagnóstico diferencial	-Úlcus péptico -Hepatitis aguda	-Hepatitis aguda -EHAG	-Toxicidad farmacológica -Hepatitis viral -Obstrucción biliar -Cirrosis biliar primaria	-HELLP -Hepatitis por VHE o VHS	-HELLP -EHAG	-EHAG

HG: hiperemesis gravídica; CIG: colestasis intrahepática gravídica; EHAG: esteatosis hepática aguda gravídica; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus herpes simple; -: ausencia; +/-: síntoma / signo raro; +: ocasional; ++: frecuente; +++: síntoma / signo habitual o definitorio. 1: Encefalopatía de Wernicke; 2: crisis convulsivas / ictus hemorrágico por microangiopatía; 3: encefalopatía hepática; 4: meningoencefalitis herpética. †: Presencia de ascitis, coagulopatía o encefalopatía hepática.

Imagen 4. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

Hiperemesis gravídica

Entre el 3 y 6 % de las madres gestantes cursan con esta alteración electrolítica, resultante del aumento de concentración sanguínea de hormona gonadotropina coriónica humana, la cual estimula directamente en epicentro cerebral del vómito, lo cual en primera instancia se torna inofensivo, pero en profundidad es la principal causa de alteraciones hidroelectrolíticas severas que afectan a largo plazo la condición emocional de la madre y la salud fetal, solo hacia la semana 7 de gestación se logra el *feedback* hormonal. Lo cual permite el cese de dicha sintomatología (39,40).

Es importante exaltar, que durante este evento, la materna podría manifestar signos de ataxia neurológica como la focalización, cuadros confusionales, dismotilidad ocular entre otros, lo cual hace parte del contexto equivalente hidroelectrolítico resultante. También se suele acompañar de transaminemia(41,42), especialmente ALT no mayores a no superiores a 1.000 U/. Este cuadro de hipertransaminasemia puede ser erróneamente diagnosticado como encefalopatía hepática, lo que no es compatible en ausencia de datos de fallo hepático como corhepático, hiperbilirrubinemia o hipocoagulabilidad(43,44). Se debe a una deficiencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke) y está provocada por la intensa hiperémesis que impide la nutrición, junto a la administración de nutrición parenteral sin suplementos vitamínicos (45, 46,47). El tratamiento adecuado sigue estando basado en una reposición hidroelectrolítica. Se asocia con alto nivel de evidencia, la suplementación vitamínica parenteral como medida preventiva.

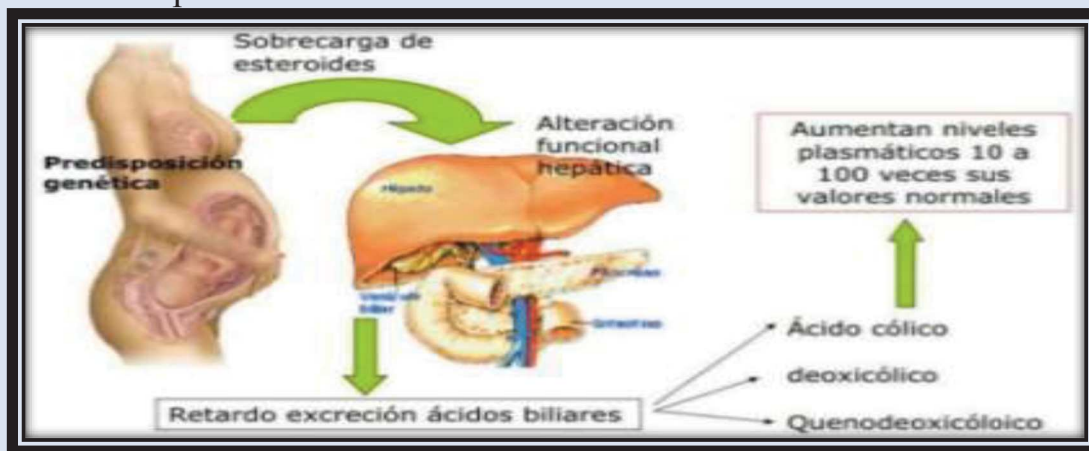


Imagen 5. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

Colestasis intrahepática gravídica

Se da durante el segundo trimestre de la gestación. Lo mejor es que la mayoría de las veces auto resuelve hasta su desaparición con la terminación del embarazo (48). Lo más relevante es identificar la presencia de prurito generalizado en palmas y plantas. Se recomienda tener como signos de alarma la presencia de ictericia, fiebre, dolor abdominal o encefalopatía. Lo mejor en este caso es apoyarse de los resultados de laboratorio, específicamente de una elevación de las transaminasa superiores a 1.000 u/l con una bilirrubina superior a 6 mg /dl. Lo cual es indicación inmediata de hospitalización y seguimiento minucioso de la materna (49, 50,51).

En cuanto a los tiempos de coagulación son normales, pero pueden estar alargados si existe ictericia o tratamiento con colestiramina por el prurito. Es prudente realizar una ecografía para descartar obstrucción biliar extra hepática y la determinación de anticuerpos anti mitocondriales, para excluir la rara posibilidad de una cirrosis biliar primaria quiescente como causa de la colestasis (52,53).

El tratamiento de inicio es sintomático y en algunos casos por sopesar riesgo beneficio se podrían usar con moderación antihistamínicos como la hidroxicina y/o colestiramina a dosis de 10-12 gramos/día. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede aplicarse en casos de colestasis grave, obteniendo mejorías sintomáticas y analíticas al cuarto día de su uso (54).

Preeclampsia y síndrome HELLP

Conocida como la manifestación de hipertensión arterial y proteinuria en la segunda mitad de la gestación, con alta tasa de mortalidad maternofoetal cuando se evoluciona a eclampsia, convulsiones y síndrome de HELLP con la afectación hepatorrea decisiva. Todo lo anterior, asociado a la hipoperfusión placentaria, como resultado de una inadecuada respuesta inmunológica de la madre y factores epigenéticos presentes a su vez en ella.

Tras la isquemia placentaria se liberan múltiples tromboxanos y leucotrienos, provenientes del metabolismo del ácido araquidónico, actuando como provocadores de vasoconstricción y coagulación severa. Lo

cual, acelera la hipoxemia placentaria y con ella el sufrimiento fetal, fundamentalmente el crecimiento intrauterino. Es así como se avanza a insuficiencia renal, con esta a proteinuria, convulsiones y falla hepática fulminante.



Imagen 6. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

El parénquima hepático también puede sufrir las consecuencias de esta enfermedad microangiopática, dando lugar a un síndrome clínico denominado síndrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver tests, Low Platelets) (55.56, 57).

Clínicamente, el síndrome HELLP debuta entre la 22^a y la 36^a semana del embarazo, pudiendo en un 30 % de los casos aparecer en el puerperio. Se caracteriza por dolor abdominal epigástrico, náuseas, vómitos y malestar general, no siendo frecuente la aparición de ictericia. Es rara la presencia de insuficiencia hepatocelular. El diagnóstico es clínico-analítico en el contexto de una paciente embarazada, hipertensa, con proteinuria, anemia microangiopática (posibilidad de aparición de esquistocitos), datos de hemólisis (ascenso de LDH, descenso de haptoglobina) y trombopenia, la madre podría salir sana y salva al igual que el feto, puesto que la secuelas podrían ser nulas se hace una identificación y abordaje clínico oportuno e individualizado (58).

La escasa elevación de las transaminasas hepáticas puede jugar como una variable de confusión, cuando en realidad es una alerta de muerte inminente. El infarto hepático se hace manifiesto con dolor característico de hematoma hepático asociado a fiebre e hipertransaminasemia muy marcada (> 5000 U/l). Es necesario manejar el dolor y complementar con técnicas de imagen (ECO, TAC, RMN). En el caso del hematoma, ayudará al diagnóstico diferencial entre hematoma contenido o roto, visualizando en este caso líquido libre perihepático e interasas(59,60). En el infarto hepático, permitirá hacer el diagnóstico diferencial con el absceso hepático, además de proporcionar información valiosa sobre el tamaño del infarto y su comportamiento evolutivo en el tiempo (monitorizar el tamaño).

Es oportuno mencionar la complicación más temida que es el síndrome de HELLP acompañando la insuficiencia renal, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón y diabetes insípida nefrogénica. Sigue siendo la aspirina a dosis de 60 mg /día el tratamiento profiláctico en gestantes de alto riesgo especialmente en nulíparas(61).

Esteatosis hepática aguda del embarazo

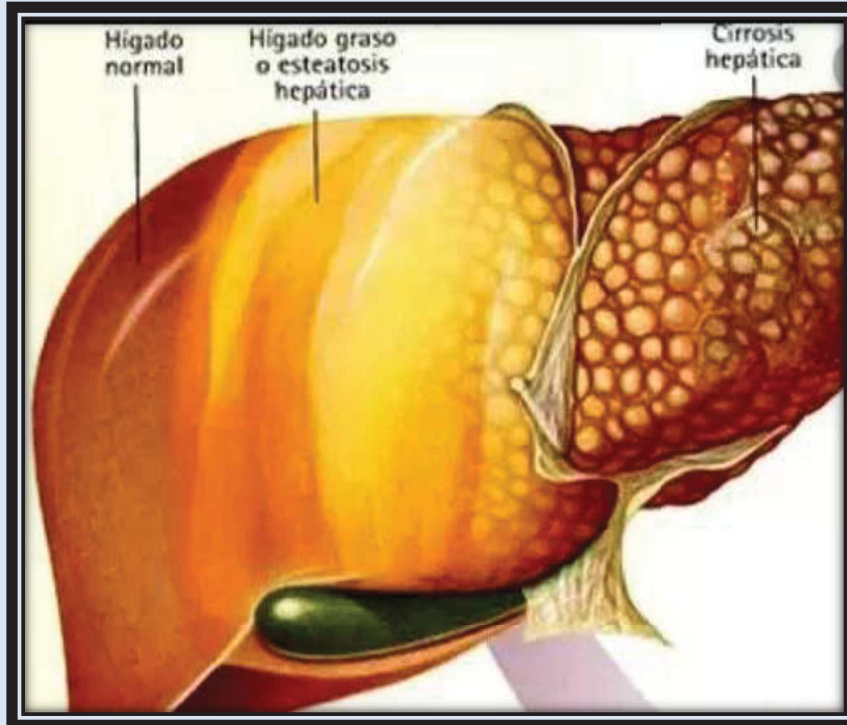


Imagen 7. Imagen tomada y modificada con fines académicos de la revista colombiana de ginecoobstetricia, volumen 12, 2019.

Es común que se presente en embarazos múltiples. Al inicio se confunde con síndrome de HELLP, pero el rasgo distintivo lo hace la aparición de signos de insuficiencia hepática como asterixis, disminución del nivel de consciencia, coma, ascitis, hemorragias digestiva y genital o insuficiencia renal. Podría encontrarse la siguiente química en la gestante:

- ✓ Hipertransaminasemia (mayor 1.000 u/d)
- ✓ Hipoglucemia (menor a 60 mg/dl)
- ✓ Trombopenia (PT mayor a 12 seg y PTT mayor a 25 seg)
- ✓ Uremia (mayor 40 mg/dl).
- ✓ Creatinina (mayor a 1.2 u/dl)

El tratamiento sigue siendo radical y es desembarazar de inmediato la paciente. Algunos autores más conservadores, exponen el seguimiento estricto en unidad de cuidados intensivos y manejo sintomático, así como no olvidar la alta frecuencia de recurrencia en embarazos futuros. En cuanto al contexto molecular se conoce que madres heterocigotas tienen tendencia a deficiencia de las enzimas que hacen β -oxidación de los ácidos grasos son las más sensibles a este tipo de eventos (62,63).

Estación en el curso de las hepatopatías agudas y crónicas

Hepatitis agudas víricas

El curso de las hepatitis agudas víricas no suele plantear problemas clínicos de consideración cuando se presentan durante la gestación. Constituyen la primera causa de ictericia en el embarazo y son el primer diagnóstico a considerar ante un deterioro significativo de la bioquímica hepática, asociado o no a manifestaciones clínicas. Tanto la hepatitis aguda A, como la provocada por el virus B, tienen un curso evolutivo similar al observado en pacientes no gestantes, no habiendo una mayor incidencia de hepatitis fulminante o crónica (en el caso de la hepatitis B). En casos de hepatitis A grave, se ha apreciado un mayor riesgo de prematuridad, no existiendo un riesgo de teratogenia. En cambio, las pacientes gestantes infectadas por el virus B no parecen hallarse en tal riesgo. La vacuna antihepatitis B puede administrarse durante el embarazo dado que resulta inmunógena durante este período (64). Las hepatitis víricas que pueden plantear problemas importantes durante el embarazo son las hepatitis

causadas por el virus E y virus herpes simple. El virus E es endémico en el Norte de Africa, Centroamérica y Oriente Medio (65). Ocasiona una hepatitis aguda similar a la producida por otros virus, con la característica de ser capaz de provocar un fallo hepático fulminante en pacientes gestantes en aproximadamente un 20%. Tal complicación debe ser diferenciada de la EHAG, y puede llegar a requerir trasplante hepático (66). Las medidas terapéuticas son profilácticas, evitando los viajes a zonas endémicas.

El virus herpes simple puede causar hepatitis a lo largo del embarazo, pero es en el segundo y tercer trimestre cuando se puede asistir a una enfermedad hepática grave. Suele cursar como un cuadro general pseudogripal, aunque también se puede manifestar como una encefalitis sin afectación hepática o como una hepatitis aguda con/sin afectación neurológica, no apreciándose en la mitad de las pacientes las características vesículas cutáneas, orales o genitales. La aparición de ictericia es un signo infrecuente. Además de la elevación marcada de transaminasas, también es habitual encontrar leucopenia, trombopenia y coagulo patía. Se debe tener en cuenta la posibilidad de este diagnóstico, dada la gravedad potencial de la enfermedad y por el hecho de tener en el Aciclovir un tratamiento eficaz (67,68,69).

Hepatitis crónicas víricas

La presencia del estado de gravidez no aumenta el riesgo de infección por virus hepáticos, pero si se hace latente amenaza para el feto, siendo mayor durante el parto, la cual puede ser hasta de un 91 % del VHB cepa viral relevante en este caso. Es importante identificar las madres positivas para el AgHBe, dado que existe la posibilidad de infección crónica por el mutante pre-core (e minus) del VHB, en cuyo caso no se detectaría AgHBe, es preferible realizar una determinación del ADN del VHB mediante hibridación molecular para conocer si existe actividad replicativa del VHB, prueba que también permitiría el raro diagnóstico de infección por el mutante pre-S (ADN-VHB +, AgHBs -). Y llevar a cabo la profilaxis pertinente(70,71).

Cirrosis hepática

No es de precisión hondar el tema, ya que la mayoría de casos se presentan en grupos etarios avanzados y la gestación se comporta como factor protector.

Trasplante hepático y gestación

Aplica realmente como medida preventiva en aquellas mujeres que desean llevar a cabo su maternidad y este estado les supone mayor probabilidad de hipertensión arterial, diabetes mellitus, osteoporosis, deterioro de la función renal e infecciones provocadas por microorganismos oportunistas o infecciones de la vía biliar (72,73,74). Es importante aclarar que no aumenta el riesgo de rechazo hepático y en aquellas madres que se requiere emplear un tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, esteroides no se descarta ni afirma efectos teratógenos. En cambio, si se asocia con mayor incidencia de abortos, muerte fetal y retardo de crecimiento intrauterino (75).

Responsabilidades morales, éticas y bioética

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Kelly Moralba Agudelo Cañón/Fundación Universitaria San Martín
Correo: Kelly.agudelomd@gmail.com

Laura Yeraldín Márquez Torres/Universidad El Bosque

Correo: lauramarquezt24.lm@gmail.com

John Fredy Ortíz Caviedes/ Universidad Surcolombiana

Correo: jhonjhonns@hotmail.com

María Teresa Bahena Parra/Universidad de ciencias Aplicadas y Ambientales

Correo: tere-bahena@hotmail.com

César Moreno Granada/Universidad Tecnológica de Pereira

Correo: drmoreno.cesar@gmail.com

Colombia

Referencias

- 1.Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ et al., UK Obstetric Surveillance System: A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut, 2008; 57: 951–56.
- 2.Joshi D, James A, Quaglia A et al: Liver disease in pregnancy. Lancet, 2010; 375: 594–605.
- 3.Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN et al. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy. World J Gastroenterol, 2013; 19: 7639–46
- 4.Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG: Acute fatty liver of pregnancy: Clinical outcomes and expected duration of recovery. Am J Obstet Gynecol, 2013; 209: 456.e1-7.
- 5.Murali AR, Devarbhavi H, Venkatachala PR et al: Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2014; 12: 109–13.
- 6.Kamimura K, Abe H, Kawai H et al. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. World J Gastroenterol, 2015; 21: 5183–90.
- 7.Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Association for the Study of the Liver AISF. AISF position paper on liver disease and pregnancy. Dig Liver Dis, 2016; 48: 120–37.

8. Shekhar S, Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015; 54: 475–82
9. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*, 2016; 64: 933–45
10. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit* 2018; 24:4080-4090.
11. Gardian G, Voros E, Jardanhazy T, Ungurean A, Vecsei L. Wernicke's encephalopathy induced by hyperemesis gravidarum. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 196-198.
12. Safari HR, Alsulyman OM, Gherman RB, Goodwin TM. Experience with oral methylprednisolone in the treatment of refractory hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1054-1058.
13. Sullivan CA, Johnson CA, Roach H, Martin RW, Stewart DK, Morrison JC. A pilot study of intravenous ondansetron for hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1565-1568.
14. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
15. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995; 22: 66-70.
16. Marpeau L, Benifla JL, Chazoulliere O, et al. Primary biliary cirrhosis and pregnancy. Apropos of a clinical case. Review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1991; 20: 805-807.
17. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
18. Linares Rodríguez A. Tratamiento médico de la colestasis crónica: ácido ursodesoxicólico. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 24-38.
19. McDonald JA. Cholestasis of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 515-518.
20. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573-1579.

21. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-1047.
22. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo- controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084-1089.
23. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
24. Salvatierra V. Enfermedades del embarazo. Gestosis. En: Tratado de Obstetricia y Ginecología. P. Ación (ed.). Ediciones Molloy. Alicante 1998, p. 403-444.
25. Gutiérrez-García JM, Carreres A. Brain stem involvement in eclampsia and HELLP syndrome. *Rev Neurol* 1999; 28: 1162-1166.
26. Curtin WM, Weinstein L. A review of HELLP syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 138-143.
27. Enríquez R, Gutiérrez A, Sirvent AE, Sáez J, Palacios F, Cabezuelo JB. Infarto hemorrágico hepático en eclampsia/síndrome HELLP asociados a síndrome antifosfolipídico. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 349-351.
28. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006.
29. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993; 329: 1213-1218.
30. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101-106.
31. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? *J Hepatol* 1996; 25: 20-27.

32. Amon E, Allen SR, Petrie RH, Belew JE. Acute fatty liver of pregnancy associated with preeclampsia: management of hepatic failure with postpartum liver transplantation. *Am J Perinatol* 1991; 8: 278-279.
33. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64.
34. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2293-2300.
35. Sanz E, Moreira VF, Meroño E, de la Serna C, Mir N, Mateos ML. Hepatitis aguda E en España. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 180-182.
36. Sallie R, Silva AE, Purdy M, et al. Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 1994; 20: 580-8.
37. Kaufman B, Gandhi SA, Louie E, Rizzi R, Illei P. Herpes simplex virus hepatitis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 334-338.
38. Young EJ, Chafizadeh E, Oliveira VL, Genta RM. Disseminated herpesvirus infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 51-58.
39. Stevens CE, Toy PT; Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740-1745.
40. Bahn A, Hilbert K, Martine U, Westedt J, von Weizsacker F, Wirth S. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus variants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol* 1995; 47: 336-341.
41. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751-755.
42. Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31 Suppl 1: 96-100.
43. La Torre A, Biadaioli R, Capobianco T, et al. Vertical transmission of HCV. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 889-892.

44. Romero-Gomez M, Suarez-Garcia E, Casanovas J, et al. Influence of pregnancy in chronic hepatitis C virus infection. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 641-644.
45. Salmerón J, Giménez F, Torres C, et al. Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada. *Rev Esp Enf Dig* 1998; 90: 841-845.
46. Mazza C, Ravaggi A, Rodella A, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. Study Group for Vertical Transmission. *J Med Virol* 1998; 54: 12-19. (Published erratum appears in: *J Med Virol* 1998; 55: 328).
47. Bruguera M. Infección por virus de la hepatitis C y embarazo. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 480-482.
48. Lo Iacono O, Moreno Otero R. Hepatitis crónica por virus C y embarazo. *Gastroenterología Interhospitalaria* 1999; 3: 29-32.
49. Radomski JS, Moritz MJ, Munoz SJ, Cater JR, Jarrell BE, Armenti VT. National Transplantation Pregnancy Registry: analysis of pregnancy outcomes in female liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 281-284.
50. Rayes N, Neuhaus R, David M, Steinmuller T, Bechstein WO, Neuhaus P. Pregnancies following liver transplantation-how safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998; 12: 396-400.
51. Wu A, Nashan B, Messner U, et al. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant* 1998; 12: 454-464.
52. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998; 19: 219-232.
53. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Branch KR, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 1997; 101-112.
54. Jain A, Venkataramanan R, Fung, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64: 559-565.
55. Pruvot FR, Noel C. Comment on "Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus" by Jain, et al. *Transplantation* 1998; 65: 1415-1416.

56. Armenti VT, Herrine SK, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6: 671-685.
57. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Surg* 1994; 160: 627-631.
58. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1263-1267.
59. Berenguer J, García E. Malformaciones y dilataciones congénitas de las vías biliares y enfermedad fibropoliúística. En: Berenguer J. *Gastroenterología y Hepatología*. 2ª ed. Mosby / Doyma Libros. Barcelona 1995, p. 504-510.
60. Fickert P, Ramschak H, Kenner L, et al. Acute Budd-Chiari syndrome with fulminant hepatic failure in a pregnant woman with factor V Leiden mutation. *Gastroenterology* 1996; 111: 1670-1673.
61. Segal S, Shenhav S, Segal O, Zohav E, Gemer O. Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 227-229.
62. Monks PL, Fryar BG, Biggs WW. Spontaneous rupture of an hepatic adenoma in pregnancy with survival of mother and fetus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986; 26: 155-157.
63. Scott LD, Katz AR, Duke JH, Cowan DF, Maklad NF. Oral contraceptives, pregnancy, and focal nodular hyperplasia of the liver. *JAMA* 1984; 251: 1461-1463.
64. Entezami M, Becker R, Ebert A, Pritze W, Weitzel H. Hepatocellular carcinoma as a rare cause of an excessive increase in a-fetoprotein during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 405-407.
65. Hsieh TT, Hou HC, Hsu JJ, Hsieh CC, Jeng LBB. Term delivery after hepatocellular carcinoma resection in previous pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 77-78.
66. Lau WY, Lenng WT, Ho S, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995; 75: 2669-2676

67. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrisom PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001; 48: 97-102.
68. Colle I, Hautekeete M. Remission of autoimmune hepatitis during pregnancy: a report of two cases. Liver 1999; 19: 55-57.
69. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, Hedera P, Fink JK, Kluin KJ. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. Hepatology 2000; 31: 364-370.
70. Solomon L, Abrams G, Dinner M, et al. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. N Engl J Med 1977; 296: 54-55.
71. Walshe JM. The management of pregnancy in Wilson's disease treated with trientine. Q J Med 1986; 58: 81-87.
72. Schagen van Leeuwen JH, Christiaens GC, Hoogenraad TU. Recurrent abortion and the diagnosis of Wilson disease. Obstet Gynecol 1991; 78: 547-549.
73. Rabinovitz M, Appasamy R, Finkelstein S. Primary biliary cirrhosis diagnosed during pregnancy. Does it have a different outcome? Dig Dis Sci 1995; 40: 571-574
74. Wong KK, Goh KL. Pregnancy in primary biliary cirrhosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 45: 149-151
75. Rudi J, Schonig T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. Z Gastroenterol 1996; 34: 188-191