

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°94

Hígado Graso Agudo del Embarazo

Dr Carlos Millán Valdés, Dr Daniel Martin
Navarrete, Dra Daniela Cisternas Olgúin, Dr Juan
Guillermo Rodriguez

Introducción



- ❖ Hígado Graso Agudo del Embarazo es una emergencia obstétrica
- ❖ Se caracteriza por falla hepática que puede tener complicaciones graves en resultados perinatales y maternos
- ❖ Es una enfermedad de muy baja incidencia, pero muy grave. Mortalidad histórica 75%, actualmente alrededor 5%
- ❖ Importante distinguir de sus diagnósticos diferenciales, Pre eclampsia severa, HELLP

Epidemiología



- ❖ Es una enfermedad rara
- ❖ Incidencia variable entre 1 en 7.000 a 35.000
- ❖ Revisión 28 casos de HGA en Los Angeles USA, incidencia 1 en 6659 embarazos
- ❖ Revisión base epidemiológica 15 años en condado Olmsted USA (1996-2010), 1 caso de HGA en 35.101 embarazos
- ❖ UK Febrero 2005 a Agosto 2006, 1.132.964 partos, 57 casos de HGA, incidencia 1 en 19.876, o 5 casos x 100.000 partos
- ❖ En Chile no existen reportes de incidencia

- Marya Castro, Michael Fasset, Telfer Reynolds. 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. Volume 181, Number 2, 1999
- Alina M Allen, Ray Kim, Joseph Larson, Jordan Rosedahl. The Epidemiology of Liver Disease Unique to Pregnancy in a US Community – a Population-based study. Clinical Gastroenterology and Hepatology, August 2015
- Knight M, Nelson-Piercy, Kirinczuk et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Neonatal and Perinatal Medicine. Gut 2008; 57:951



Factores de Riesgo

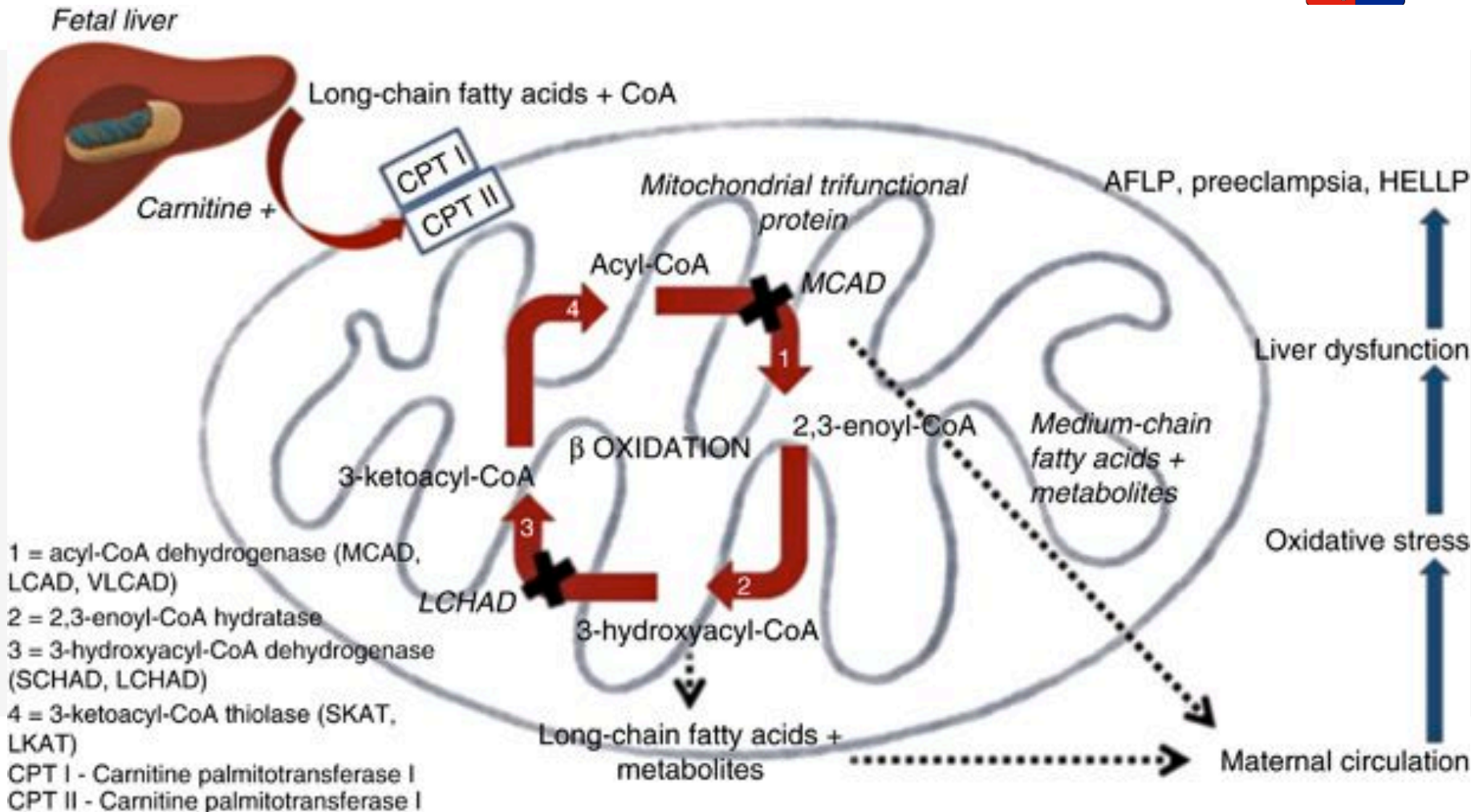
- ❖ Deficiencia fetal de long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehidrogenase
- ❖ Episodio previo de Hígado Graso Agudo del Embarazo
- ❖ Gestación Múltiple
- ❖ Preeclampsia o HELLP
- ❖ Feto de sexo masculino
- ❖ IMC bajo 20

Fisiopatología



- ❖ Poco clara, rol del metabolismo de los ácidos grasos
- ❖ En general ácidos grasos aumentan progresivamente durante embarazo. Si existe alguna falla en el metabolismo, se podría manifestar en el tercer trimestre, acumulando productos intermedios del metabolismo, causando efectos deletéreos
- ❖ Deficiencia fetal de long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase ocurren 20% de los HGAE. Es una enzima involucrada en la oxidación de los ácidos grasos, cataliza un paso en la betaoxidación mitocondrial de los AG. En fetos homocigotos para esta condición, no se puede realizar este paso, y se acumulan productos intermedios que entran en la circulación materna y se acumulan en su hígado
- ❖ La mutación G1528c, que cambia un aminoácido 474 en la proteína E474Q, es la más común. Se asocia también con HELLP y preeclampsia

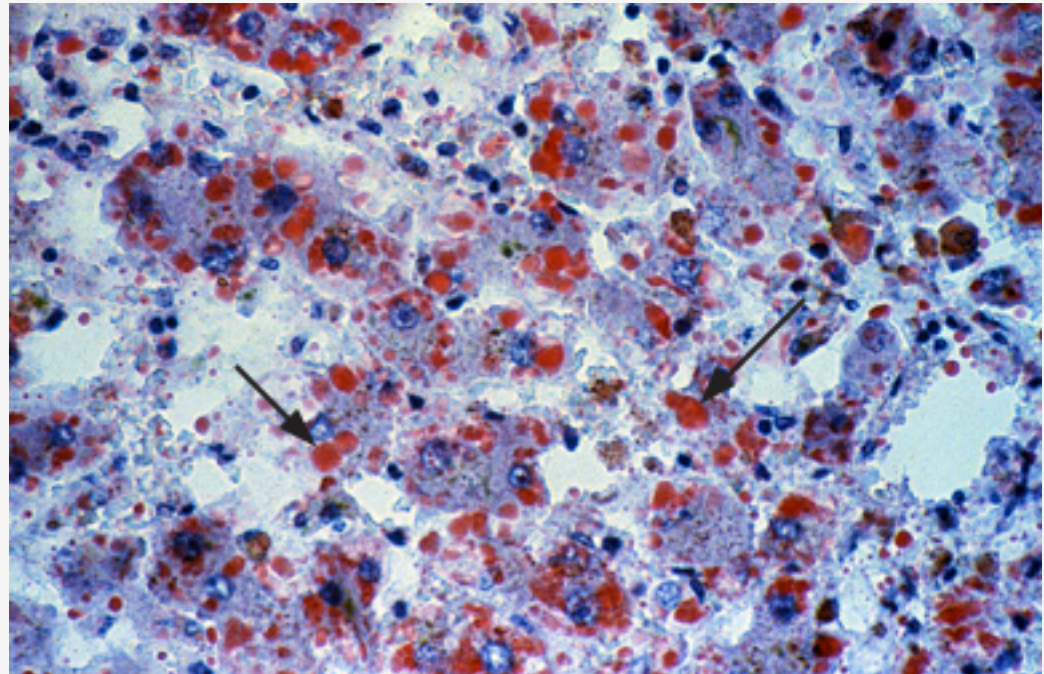
Fisiopatología



Histología



- ❖ Infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos
- ❖ La grasa rodea los nucleos centrales, dando apariencia de citoplasma espumoso
- ❖ Se mantienen células sin infiltración en la zona cercana al tracto portal



Clínica



❖ Sheehan en 1940

- ❖ Se presenta entre las 36-40 semanas de gestación
- ❖ Inicio súbito de abundantes vómitos, dolor epigástrico, seguido de ictericia
- ❖ Los síntomas progresan rápidamente, la ictericia se hace intensa, los vómitos de color café, y aparece ocasionalmente cefalea
- ❖ Generalmente se obtiene un mortinato a los 7 -12 días, la paciente se torna comatosa y muere alrededor de los 3 días postparto

❖ Tercer trimestre del embarazo

- ❖ Carácter progresivo: malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, ictericia progresiva
- ❖ 50% de las pacientes desarrolla hipertensión, edema y proteinuria
- ❖ Síntomas y signos de falla hepática: ictericia, ascitis, encefalopatía, coagulación intravascular diseminada, hipoglicemia



Laboratorio

- ❖ Elevación de Transaminasas: generalmente 5-10 veces valor normal
- ❖ Hiperbilirrubinemia
- ❖ Hipoglicemia
- ❖ Elevación creatinina
- ❖ Leucocitosis
- ❖ Amonemia elevada
- ❖ Ácido úrico elevado
- ❖ Tiempo protrombina prolongado
- ❖ Plaquetopenia
- ❖ Proteinuria

Imagenología: inespecífica. Ocasional infiltración grasa hepática

Diagnóstico Diferencial



- ❖ HELLP
- ❖ Preeclampsia severa
 - ❖ Muchas veces cuadros clínicos sobrepuestos, entre 2 o las 3 enfermedades
 - ❖ Hipertensión 100% de preeclampsia, 80% de HELLP y 50% de HGAE
 - ❖ Signos de falla hepática más comunes en HGAE
 - ❖ Elevación transaminasas y bilirrubina, suele ser mayor en HGAE
 - ❖ HGAE mayor tasa de complicaciones maternas

- ❖ Causas de falla hepática no exclusivas del embarazo (hepatitis viral, autoinmune), por drogas

Diagnóstico Diferencial



Table 2. Characteristic features and findings of several liver disorders of pregnancy (31)

	AFLP	HELLP	Preeclampsia	ICP
Clinical features	Abdominal pain, vomiting, polydipsia/polyuria, encephalopathy	Abdominal pain, vomiting, proteinuria, headache, peripheral edema	Abdominal pain, hypertension, proteinuria, headache, blurred vision, peripheral edema	Pruritis, jaundice (25%)
Ascites	±	–	–	–
Thrombocytopenia	±↓	±↓	↓	–
Bilirubin	Usually <10 mg/dl (ULN 1.9 mg/dl)	<5 mg/dl	<5 mg/dl	<5 mg/dl
Bile acids	–	–	–	30–100x
Hypoglycemia	±	–	–	–
Proteinuria	±↑	±↑	↑	–
Aminotransferases	5–10x	1–100x	1–100x	1–5x
Uric acid	↑ in 80%	↑	↑	–
Hemolysis	–	↑	±↑	–
Creatinine	↑	–	↑	–
Histopathology	Microvesicular steatosis	Fibrin deposition, hemorrhage, hepatocellular necrosis	Fibrin deposition, hemorrhage, hepatocellular necrosis	Hepatocellular bile and canalicular bile plugs, cholestasis

AFLP, acute fatty liver of pregnancy; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; ICP, intrahepatic cholestasis of pregnancy.

HELLP vs HGAE



Table 3
Complications associated with HELLP syndrome and AFLP^a

Complications	HELLP		AFLP		Significance
	(#)	(%)	(#)	(%)	
Acute renal insufficiency	15	20	9	90	$P < 0.0002$
Abruptio placentae	14	18.4	0	0	$P = 0.35$
CID	5	6.6	7	70	$P < 0.00001$
Ascites	5	6.6	3	30	$P < 0.047$
Wound seroma	3	3.9	4	40	$P < 0.003$
Encephalopathy	0	0	5	50	$P < 0.00001$
Maternal deaths	2	2.6	2	20	$P = 0.06$
Perinatal deaths	14	17.5	2	18.2	$P = 0.6$

^aAFLP: Acute fatty liver of pregnancy.

Diagnóstico



- ❖ Diagnóstico es clínico basado en los síntomas y signos, en el contexto adecuado
- ❖ Generalmente se realiza con la evolución clínica
- ❖ No es necesaria la biopsia hepática, que se reserva para casos persistentes en el postparto, donde se está preparando a la paciente para un trasplante hepático
- ❖ Revisión 28 casos en Los Angeles, USA, ninguna paciente ingresó con el diagnóstico de HGAE, generalmente diagnóstico en el 2º día de hospitalización

Criterios de Swansea



- ❖ Vómitos
- ❖ Dolor abdominal
- ❖ Polidipsia / Poliuria
- ❖ Encefalopatía
- ❖ Bilirrubina mayor a 0,5 mg/dl
- ❖ Leucocitosis sobre 11.000 x ul
- ❖ Hipoglicemia menor a 72 mg/dl
- ❖ Transaminasas sobre 42 U/L
- ❖ Amonemia sobre 47 micromol/L
- ❖ Ácido úrico sobre 5,7 mg/dl
- ❖ Falla renal aguda, creatinina sobre 1,7 mg/dl
- ❖ Coagulopatía o TP sobre 14 seg
- ❖ Ascitis
- ❖ Hígado brillante en ecografía
- ❖ Esteatosis microvesicular en biopsia hepática

- ❖ Se deben cumplir 6

Criterios de Swansea



- ❖ Sensibilidad 100%, Especificidad 57%
- ❖ VPP 85%, VPN 100%
- ❖ Revisados en trabajos con hasta 24 pacientes
- ❖ Se debería usar en pacientes sin otras patologías hepáticas (incluyendo HELLP), lo que los hace poco útiles



Manejo

- ❖ Interrupción del embarazo, sin importar la edad gestacional, por riesgo de mortalidad materna
- ❖ Manejo médico de la falla hepática y multiorgánica, monitorización y tratamiento hipoglicemia, manejo de la coagulopatía, en Unidad Cuidados Intensivos
- ❖ Manejo multidisciplinario, Obstetra, Anestesiólogo, Intensivista, Gastroenterólogo, Neonatólogo



Vía de Parto

- ❖ Se necesita interrupción pronta del embarazo
- ❖ Si condiciones obstétricas favorables, y condiciones maternas lo permiten, podría optarse por parto vaginal
- ❖ En general, parto vía cesárea, idealmente tras estabilización de trastorno de coagulación
- ❖ Se puede utilizar Sulfato Magnesio como neuroprotección en casos de pacientes entre 24-32 semanas de gestación



Post Parto

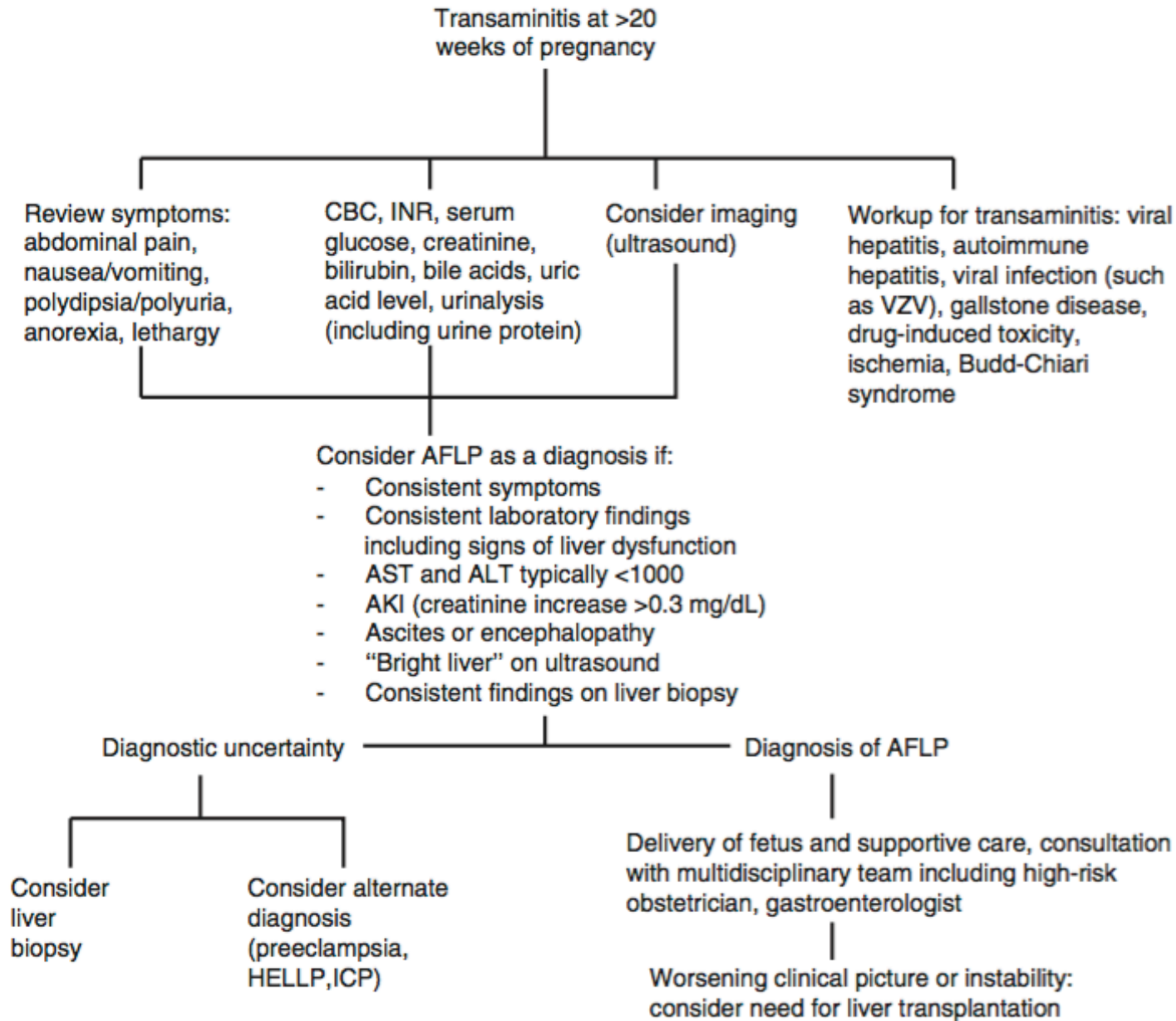
- ❖ En general patología se resuelve post parto, alrededor de 7 a 10 días
- ❖ Mejoría es notoria desde los 2 días postparto
- ❖ El manejo en UCI es similar a otras pacientes con falla hepática aguda
- ❖ El trasplante hepático es raro en HGAE debido a la mejoría postparto
- ❖ No existen estudios de seguimiento a largo plazo de las pacientes, pero se estima que no existen secuelas



Post Parto

- ❖ Los neonatos deberían ser estudiados genéticamente en busca de la deficiencia de long-chain 3-hydroxyacyl Coa dehydrogenase
- ❖ En general mortalidad perinatal 20%, se debe al compromiso materno agudo (acidosis), y no por patología fetal específica (excepto prematurez)
- ❖ Existen reportes de recurrencia de HGAE
- ❖ Siguiente embarazo con vigilancia en alto riesgo, especialmente de función hepática. Sin indicaciones aceptadas para inducción del parto

Algorithm for diagnosis and management of AFLP



CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°94

Hígado Graso Agudo del Embarazo

Dr Carlos Millán Valdés, Dr Daniel Martin
Navarrete, Dra Daniela Cisternas Olguín, Dr Juan
Guillermo Rodriguez