

Hígado y embarazo

ENFERMEDADES CONCOMITANTES

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO *pág. 101*

ENF. PROPIAS *pág. 107*

ENF. PREVIAS *pág. 113*

JAVIER ALCEDO GONZÁLEZ^a Y MIGUEL A. MONTORO HUGUET^b

^aUnidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca. España.

^bDepartamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

Enfermedades concomitantes al embarazo

Durante el embarazo, la mujer experimenta múltiples cambios somáticos, que reflejan la alteración de los mecanismos fisiológicos que rigen una gran diversidad de funciones. El hígado es sujeto pasivo de este proceso. En un grupo significativo de pacientes, la gestación puede determinar la aparición de enfermedades específicas o influir en la historia natural de entidades clínicas previamente diagnosticadas. En un grupo aún mayor, el embarazo favorece la presencia de enfermedades hepatobiliares comunes o agrava su pronóstico cuando ambos episodios coinciden. El propósito del presente artículo es describir los procesos hepatobiliares que pueden aparecer de forma concomitante al embarazo y su influencia en la gestación.

Hepatitis viral aguda

Es, con la hepatitis tóxica, la causa más frecuente de ictericia en gestantes. El embarazo no facilita la aparición de una hepatitis viral, pero en algunos casos es capaz de influir en su curso clínico de forma significativa, y supone una excelente oportunidad para la transmisión del microorganismo.

Hepatitis A

Su presentación clínica y su historia natural son similares a las de las pacientes no gestantes, exceptuando quizá una mayor incidencia de prurito, atribuible al hiperestrogenismo. Sólo en casos graves aumenta el riesgo de parto prematuro¹. La profilaxis mediante vacuna con virus inactivados o con inmunoglobulinas se considera una maniobra segura durante la gestación. La transmisión perinatal, aunque improbable, es posible y ocurre durante el parto².

Hepatitis B y D

Son de curso clínico similar al de la enfermedad en no gestantes. La transmisión al feto in-

crementa su riesgo conforme se aproximan la fecha de infección materna y la de finalización del embarazo, de manera que una infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) durante el primer trimestre conlleva una posibilidad de transmisión casi nula, mientras que si aquella ocurre en el tercer trimestre, el riesgo alcanza el 90%. El contagio suele producirse en el mismo parto, y con mucha menor frecuencia intraútero (los factores de riesgo se exponen en la tabla 1), sin que esto suponga una amenaza en términos de malformaciones o prematuridad³. Es importante señalar que los hijos de madres que expresen el antígeno e (HBeAg) mayoritariamente desarrollarán una hepatitis crónica (en el 70-90% de los casos). Sin embargo, la transmisión de la variante mediterránea del virus, sin capacidad para sintetizar HBeAg, suele producir una hepatitis aguda en el neonato, con escaso índice de cronicidad⁴.

Las inmunoprofilaxis activa y pasiva son seguras, incluso durante la gestación. Su mayor beneficio se obtiene si la madre expresa el HBe-

Tabla 1. Factores de riesgo de transmisión intraútero de los virus de la hepatitis B y C

VHB³²

Expresión de HBeAg en suero materno
Antecedentes de amenaza de parto pretérmino
VHB en la placenta

VHC⁸

Carga viral
Coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Maniobras invasivas como amniocentesis y obtención de sangre fetal mediante punción venosa en cuero cabelludo fetal

VHB y VHC: virus de la hepatitis B y C.

Puntos clave

Las hepatitis virales son la causa más frecuente de ictericia en la gestante. El embarazo no modifica su incidencia, pero puede influir en su curso clínico y supone una excelente oportunidad para la transmisión del virus.

No se ha demostrado que la infección materna por los virus de la hepatitis B o C pueda causar malformaciones fetales ni que el embarazo suponga un riesgo de agravamiento de la hepatopatía.

El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, con factores asociados de estasis vascular, lo que favorece los fenómenos de trombosis vascular.

La gestación no incrementa el riesgo materno de reacciones adversas a los fármacos.

Las gestantes tienen mayor incidencia de litiasis biliar. En el tratamiento de sus complicaciones no están contraindicadas la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ni la cirugía.

Lectura rápida



Las hepatitis virales y tóxicas son la causa más frecuente de ictericia en una gestante, aunque el embarazo no favorece la incidencia de ninguna de ellas.

El embarazo interviene en el curso clínico de algunas formas de hepatitis y es una excelente oportunidad para la transmisión del virus en otras.

La transmisión madre-hijo del VHB alcanza una tasa del 70-90% cuando se expresan ambos HBeAg y HBsAg. La inmunoprofilaxis prácticamente elimina el riesgo de que el neonato se convierta en portador crónico.

La infección intraútero por VHB no aumenta el riesgo de malformaciones o prematuridad.

No se ha demostrado que la hepatitis C, crónica o adquirida durante la gestación, pueda causar daño fetal, ni tampoco que el embarazo suponga un riesgo añadido de progresión de la hepatopatía.

La tasa de contagio materno-fetal por VHC se incrementa si lo hace la carga viral, cuando hay coinfección por VIH y con algunas maniobras invasivas como la amniocentesis.

La tasa de contagio del VHC de madre a hijo no parece modificarse en función del genotipo viral o la vía escogida para el parto.



Ag y el antígeno de superficie (HBsAg), ya que en estos casos prácticamente elimina el riesgo de que el niño se convierta en portador crónico de la infección y posibilita una lactancia materna segura. Estas medidas son igualmente válidas para prevenir la coinfección infantil por el virus D⁵⁻⁷.

Hepatitis C

La prevalencia de anticuerpos frente al VHC en mujeres gestantes es similar al de la población general de su misma edad, y próxima al 1%. En 2/3 casos existe una infección activa con ARN viral detectable en suero, y es en este subgrupo en el que el riesgo de transmisión es mayor, especialmente cuando la carga viral es elevada (tasa observada, 4-6%) y/o hay coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (19%). El genotipo del VHC y el tipo de parto (vaginal o por cesárea) no parecen guardar relación con la posibilidad de contagio materno-fetal. Se considera que la amniocentesis es una contraindicación relativa en estos embarazos (tabla 1)^{8,9}.

Actualmente no se realiza cribado de la infección por este virus en todas las futuras madres, aunque es recomendable llevarlo a cabo en ciertos colectivos de riesgo. Se considera adecuado entre las mujeres infectadas por el VIH, las que han recibido una hemotransfusión hace más de una década y en aquellas con adicción a drogas por vía parenteral o que simplemente precisen con frecuencia fármacos de administración intravenosa¹⁰.

Para disminuir las tasas de contagio vertical, es adecuado emplear tratamiento antirretroviral contra el VIH en madres coinfectadas, ya que disminuye la transmisión de ambos virus^{9,10}; sin embargo, el tratamiento convencional del VHC mediante interferón alfa y ribavirina está contraindicado durante el embarazo por su elevada capacidad teratógena. No obstante, no se ha demostrado que la hepatitis C, crónica o adquirida durante la gestación, pueda causar daño fetal, ni tampoco que el embarazo suponga un riesgo añadido de progresión de la hepatopatía. Hoy no es considerada un impedimento para la maternidad ni para la lactancia materna¹¹.

Hepatitis E

En este caso el embarazo influye notablemente en el curso clínico, pues favorece la aparición de formas fulminantes, que conducen a la muerte de la paciente en el 16-20% de los casos¹². El contagio fetal puede producirse tanto antes como durante el parto. Se ha demostrado una tasa de transmisión vertical del 50%, que se incrementa hasta el 100% si la infección es sintomática. La morbimortalidad en el neonato afectado también es significativa¹³⁻¹⁵.

Hepatitis por el virus del herpes simple (VHS) y otros virus

La infección herpética contraída durante el embarazo también favorece la aparición de un fallo hepático fulminante, especialmente en situaciones de inmunodeficiencia, aunque en este caso suele producirse una respuesta clínica favorable tras administrar tratamiento con aciclovir¹⁶.

Menos frecuentes son los casos de hepatitis por citomegalovirus, virus Coxsackie, adenovirus y virus de Epstein-Barr. Su manejo durante la gestación se basa en la aplicación de medidas de soporte.

Tromboembolia venosa, trombosis portal y síndrome de Budd-Chiari

Se considera que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad. Se ha objetivado aumento en los factores de la coagulación I, VII, VIII y X, a la vez que una reducción de las concentraciones de las sustancias fibrinolíticas y anticoagulantes, como la proteína S. Además, es frecuente que ciertas coagulopatías, del tipo del síndrome antifosfolipídico, las mielodisplasias o la mutación del factor V de Leiden, se hagan clínicamente patentes con la gestación. Como consecuencia de todo ello, y de la estasis vascular pelviana causada por el útero grávido, puede afirmarse que existe un incremento en el riesgo de trombosis venosa profunda de hasta 5 veces^{17,18}.

De la trombosis de la porta y las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), la limitación de la casuística impide por el momento estimar el riesgo atribuible a la gestación. Por otro lado, se ha demostrado que, al contrario de lo que ocurre en el sistema venoso de las extremidades inferiores, el árbol portal incrementa su flujo durante el embarazo, lo que podría proteger frente a fenómenos trombóticos. Así pues, ante un episodio del tipo Budd-Chiari en una gestante, primero se debe investigar una posible coagulopatía concomitante¹⁸⁻²². El tratamiento incluye la inducción del parto, la anticoagulación sostenida, la derivación portosistémica y, en su caso, el trasplante hepático²³ (fig. 1).

Hepatotoxicidad por fármacos

Aunque se sabe que el hígado de la gestante tiene mermada su capacidad de aclaramiento, y a pesar de que se han descrito numerosos efectos secundarios tras el empleo de antirre-

trovirales, antibióticos, anestésicos y tocolíticos, en general se acepta que el riesgo materno de reacciones adversas a los fármacos no se modifica por la gestación²⁴.

Enfermedad biliopancreática

La prevalencia de colestiasis entre las mujeres gestantes se sitúa en el 2,5-19% y alcanza las cifras más elevadas entre las múltiparas²⁵. La incidencia de complicaciones y el riesgo de éstas atribuible a la gestación no han sido establecidos, aunque hay indicios de disfunción en la motilidad vesicular y en la composición de la bilis (saturación de colesterol), que podrían favorecer la litogenia^{18,26,27}.

Cuando se produce la complicación, ya sea en forma de cólico biliar, colecistitis, colangitis o pancreatitis aguda, la tasa de morbimortalidad materno-fetal se eleva. Dado que el abordaje quirúrgico de estas situaciones también comporta riesgos, en general suele preferirse un manejo conservador. No obstante, ni la colecistectomía ni la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) están formalmente contraindicadas, y es factible recurrir a ellas en casos seleccionados^{28,29}.

Las pancreatitis alitiásicas son mucho menos frecuentes. El embarazo origina una elevación «fisiológica» de los triglicéridos que podría contribuir al episodio en sujetos con hipotrigliceridemia familiar³⁰. También es causa de alteraciones hormonales, como el hiperparatiroidismo, que se han relacionado con la pancreatitis aguda³¹. Finalmente, se pueden observar elevaciones moderadas de las amilasas en casos de preeclampsia, hígado graso agudo e hiperemesis gravídica²⁴.

Colestiasis de sepsis y otras causas infrecuentes de ictericia

Las situaciones de sepsis pueden cursar con colestiasis. La infección urinaria está favorecida por el embarazo, y a la vez es una causa frecuente de sepsis.

Más raras son la complicación de un quiste coledociano y la manifestación de un defecto congénito en el ciclo de la urea, la citrulinemia (déficit de arginino-succinasa), capaz de causar un fallo hepático agudo durante la gestación, que suele acabar en el trasplante. Finalmente, existen casos aislados de infecciones hepáticas parasitarias en embarazadas²⁴.

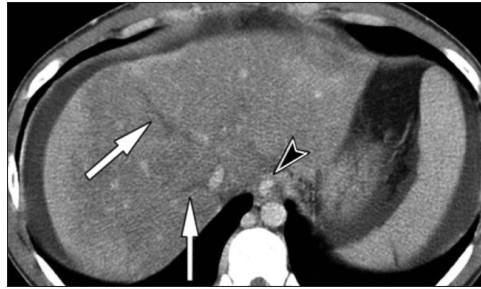


Figura 1. Síndrome de Budd-Chiari. Las flechas en blanco muestran la oclusión de las venas suprahepáticas. La flecha en negro señala colateralización.

Tumores malignos y metástasis hepáticas

Aproximadamente en 1/1.300 gestaciones se detecta una neoplasia *de novo*, y es rara la afectación fetal secundaria. Se conjetura que el estado de inmunosupresión del embarazo puede favorecer el asiento hepático de metástasis tumorales. Cuando esto se produce, lo más frecuente es que la neoplasia primitiva se localice en el colon o el páncreas. Más raramente, el origen es un coriocarcinoma o un adenocarcinoma mamario²⁴.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado
- Metaanálisis
- Epidemiología

1. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, et al. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med.* 1998;128:111-4.
2. Magriples U. Hepatitis in pregnancy. *Semin Perinatol.* 1998;22:112-7.
3. Van Os HC, Drogendijk AC, Fetter WP, et al. The influence of contamination of culture medium with hepatitis B virus on the outcome of in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:152-9.
4. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617-24.
5. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol.* 1991;8:227-32.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations to prevent hepatitis B virus transmission—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:33-4.
7. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1049-52.
8. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002;36 Suppl 1:S106-13.
9. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2003;32:727-34.

Lectura rápida



El tratamiento antirretroviral frente al VIH está indicado en las gestantes con coinfección por el VHC, con el fin de disminuir la transmisión vertical de ambos.

La hepatitis E y por VHS adquiridas durante el embarazo incrementan el riesgo de fallo hepático fulminante.

En una gestante que presenta hepatitis aguda por VHS, la respuesta clínica tras el tratamiento con aciclovir suele ser favorable.

Se considera que el embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, aunque ante un caso de Budd-Chiari en una embarazada, se debe investigar la posibilidad de otra coagulopatía concomitante.

El riesgo materno de reacciones adversas a los fármacos no se modifica por su condición de gestante.

Durante la gestación se producen alteraciones en la motilidad de la vesícula biliar, así como en la composición de la bilis, que favorecen la litogenia.

Ante la presencia de enfermedad biliopancreática complicada, se debe considerar que ni la CPRE ni la colecistectomía están formalmente contraindicadas.

La sepsis urinaria, el quiste coledociano complicado y la citrulinemia son causas infrecuentes de ictericia en una gestante, aunque se deben considerar a tenor de su gravedad.



Bibliografía recomendada

Bacq Y, Riely CA. The liver in pregnancy. En: Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. Shiff's Diseases of the Liver. 9.ª ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1435-57.

Capítulo de un prestigioso tratado sobre enfermedades hepáticas, en el que se abordan específicamente los problemas hepáticos relacionados con la gestación o que pueden sobrevenir durante ella. Asimismo, incluye la repercusión del embarazo en las enfermedades hepáticas más frecuentes. Es un texto básico que ofrece una visión de conjunto y resulta imprescindible para una revisión inicial del tema.

Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. Gastroenterol Clin North Am. 2003;32:407-36.

Revisión pormenorizada de las enfermedades hepáticas que inciden en la mujer gestante, tanto de forma intercurrente como en relación directa con el embarazo. Aborda la influencia de cada una de las enfermedades en el curso de la gestación, así como el impacto de esta condición en aquéllas.

Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. Am J Gastroenterol. 2004;99:2479-88.

Excelente artículo de revisión bibliográfica que ofrece, de forma actualizada, las últimas evidencias científicas sobre las enfermedades hepáticas en la gestación, tanto en lo que se refiere a los apartados de etiopatogenia y diagnóstico como en lo relacionado con la mejor conducta terapéutica en cada caso.

Sellman JS, Holman RL. Thromboembolism during pregnancy. Risks, challenges, and recommendations. Postgrad Med. 2000;108:71-84.

Publicación elaborada por expertos que recoge, de forma exhaustiva, las mejores actitudes profilácticas y terapéuticas para aplicar en el manejo de los fenómenos tromboembólicos del embarazo, haciendo especial hincapié en la trombosis portal y el síndrome de Budd-Chiari.

10. Conte D, Fraquelli M, Prati D, et al. 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;31:751-5.
11. Jabeen T, Cannon B, Hogan J, et al. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM*. 2000;93:597-601.
12. Hamid SS, Jafri SM, Khan H, et al. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? *J Hepatol*. 1996;25:20-7.
13. Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;100:9-15.
14. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345:1025-6.
15. Singh S, Mohanty A, Joshi YK, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr*. 2003;70:37-9.
16. Klein NA, Mabie WC, Shaver DC, et al. Herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. Two patients successfully treated with acyclovir. *Gastroenterology*. 1991;100:239-44.
17. Sellman JS, Holman RL. Thromboembolism during pregnancy. Risks, challenges, and recommendations. *Postgrad Med*. 2000;108:71-84.
18. ●● Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2479-88.
19. Clapp JF 3rd, Stepanchak W, Tomaselli J, et al. Portal vein blood flow-effects of pregnancy, gravity, and exercise. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:167-72.
20. Denninger MH, Chait Y, Casadevall N, et al. Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology*. 2000;31:587-91.
21. 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;111:1670-3.
22. Hsu HW, Belfort MA, Vernino S, et al. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura complicated by Budd-Chiari syndrome. *Obstet Gynecol*. 1995;85:839-43.
23. Salha O, Campbell DJ, Pollard S. Budd-Chiari syndrome in pregnancy treated by caesarean section and liver transplant. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:1254-6.
24. ●● Bacq Y, Riely CA. The liver in pregnancy. En: Shiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. Shiff's Diseases of the Liver. 9.ª ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 1435-57.
25. Basso L, McCollum PT, Darling MR, et al. A study of cholelithiasis during pregnancy and its relationship with age, parity, menarche, breast-feeding, dysmenorrhea, oral contraception and a maternal history of cholelithiasis. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175:41-6.
26. ●● Maringhini A, Ciambra M, Baccellieri P, et al. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history. *Ann Intern Med*. 1993;119:116-20.
27. Tierney S, Nakeeb A, Wong O, et al. Progesterone alters biliary flow dynamics. *Ann Surg*. 1999;229:205-9.
28. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1263-7.
29. Cosenza CA, Saffari B, Jabbour N, et al. Surgical management of biliary gallstone disease during pregnancy. *Am J Surg*. 1999;178:545-8.
30. De Chalain TM, Michell WL, Berger GM. Hyperlipidemia, pregnancy and pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1988;167:469-73.
31. Dahan M, Chang RJ. Pancreatitis secondary to hyperparathyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001;98(5 Pt 2):923-5.
32. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67:20-6.