

# Hígado y embarazo

## ENFERMEDADES PREVIAS

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO *pág. 101*

ENF. PROPIAS *pág. 107*

ENF. CONCOMITANTES *pág. 113*

DIEGO SÁNCHEZ  
MUÑOZ  
Y MANUEL ROMERO  
GÓMEZ

Unidad de Gestión Médico-Quirúrgica de Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

### Puntos clave

Se considera que el embarazo es un factor capaz de modificar el curso de las hepatopatías crónicas por los virus de la hepatitis B y C.

La transmisión vertical del VHB es frecuente, pero se puede controlar con inmunoprofilaxis en el recién nacido. La transmisión vertical del VHC es más excepcional, salvo en madres portadoras del VIH con alta carga viral.

La enfermedad de Wilson condiciona una mayor tasa de abortos y partos pretérmino. Aunque puede usarse la D-penicilamina en dosis bajas, se recomienda el uso de sulfato de cinc.

El tratamiento con azatioprina, ácido ursodesoxicólico o esteroides está recomendado, con precaución y vigilancia estrecha, en pacientes con hepatopatías autoinmunitarias.

Se considera que la gestación en mujeres trasplantadas es un embarazo de alto riesgo que con una monitorización e inmunosupresión adecuada alcanza unos resultados superponibles a los de otras situaciones de riesgo.

## Enfermedades hepáticas previas al embarazo

La hepatopatía crónica de cualquier etiología determina alteraciones hormonales que condicionan ciclos anovulatorios y amenorrea. No obstante, es cada vez más frecuente tratar a pacientes con hepatopatías en el embarazo. Los aspectos a destacar en esta revisión son: *a)* prevalencia y evolución de la hepatopatía crónica durante el embarazo y el posparto; *b)* riesgo de transmisión vertical, tanto intraútero como durante el parto o el período de lactancia, así como las acciones encaminadas a evitarla; y *c)* por último, el manejo terapéutico específico de la hepatopatía y su impacto en el embarazo.

### Hepatitis virales

Las hepatitis crónicas virales, fundamentalmente las producidas por los virus B y C, pueden ser diagnosticadas en el curso de un embarazo, ya que son objeto de cribado sistemático durante el control de la gestación. La prevalencia de hepatitis B (con expresión del antígeno de superficie [HBsAg]) en embarazadas depende del área geográfica, y oscila entre el 6,5% en Sierra Leona<sup>1</sup>, el 0,8% en Sicilia<sup>2</sup> o el 0,4% en España<sup>3</sup>. La prevalencia de hepatitis C (con anticuerpos anti-VHC) se sitúa entorno al 1% en España<sup>4</sup>, y oscila entre el 0,4% en Salamanca y el 1,44% en Gijón<sup>5</sup>. Durante el embarazo se produce un descenso de las cifras de transaminasas en las mujeres con hepatitis crónica por los virus B y C, y se produce un rebote en el posparto<sup>6</sup>. Por ello, se ha de determinar los marcadores virales sistemáticamente y no sólo en caso de hipertransaminasemia. El principal problema de la hepatitis B durante el embarazo deriva del alto riesgo de transmisión vertical. En mujeres con hepatitis B crónica, el riesgo de transmisión vertical depende de la carga viral<sup>7</sup>. No obstante, la

administración de gammaglobulina hiperinmune y vacuna en las primeras 12 h de vida del recién nacido evita la transmisión vertical en la mayoría de los casos. En casos de elevada replicación viral, se ha utilizado la lamivudina en dosis de 100 mg/día durante el último mes, y se ha mostrado segura y útil en la prevención de la transmisión vertical<sup>8</sup>. En el caso del VHC, la transmisión vertical es rara y depende de la viremia materna<sup>9</sup>, que suele estar condicionada por la coinfección por el VIH<sup>10</sup>. En las gestantes con hepatitis C crónica, se produce una normalización de las transaminasas, al tiempo que la carga viral desciende en el tercer trimestre del embarazo y vuelve a ascender tras el parto<sup>6</sup>. Durante el embarazo se produce un fenómeno de inmunotolerancia, encaminado a evitar el rechazo del embrión, que en el caso de la hepatitis B podría explicar el comportamiento bioquímico y virológico de la enfermedad durante el embarazo<sup>11</sup>. En cambio, en la hepatitis C se aprecia un descenso de la viremia que podría estar relacionado con el aumento de la secreción de interferón placentario promovido por el propio virus, ya que en modelos experimentales se ha comprobado que los virus ARN aumentan la producción de interferón por el trofoblasto placentario en el tercer trimestre del embarazo<sup>12</sup>. La presencia de material genético de los virus B, C o E en la leche materna no es óbice para recomendarla, ya que la replicación tiene lugar a muy bajo nivel y se considera la lactancia de muy bajo riesgo de transmisión<sup>4,13</sup>.

### Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson causa amenorrea e infertilidad. Aunque se han descrito casos de embarazos múltiples<sup>14</sup>, la infertilidad es frecuente, debido a la presencia de ciclos anovu-

## Lectura rápida



En las hepatitis crónicas por los virus B y C se normalizan las transaminasas en la mayoría de las gestantes. Por un lado, se produce un estado de inmunotolerancia que aumenta la replicación del VHB y condiciona un mayor riesgo de transmisión vertical, mientras que, de forma paradójica, la replicación del VHC disminuye, probablemente por la producción placentaria de interferón.

La transmisión materno-fetal del VHB es mayor en mujeres con cifras elevadas de ADN del VHB y HBeAg, lo que se puede evitar con la administración de gammaglobulina específica y la vacunación del recién nacido. En casos de alta replicación viral, se puede administrar lamivudina en el último mes de embarazo.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria durante el embarazo es variable, aunque generalmente se mantiene estable. Retirar el tratamiento inmunosupresor parece ser más perjudicial que mantenerlo.

La colangitis autoinmunitaria tipo CBP es una entidad que no condiciona un peor curso de la gestación, salvo por aumento ocasional del prurito. El ácido ursodesoxicólico ha mostrado seguridad y eficacia en el embarazo.

La cirrosis hepática conlleva una disminución de la libido y la fertilidad, recuperables tras el trasplante hepático.



latorios. Asimismo, se ha descrito una alta tasa de abortos espontáneos en esta entidad<sup>15</sup>. La tasa de malformaciones atribuibles a la enfermedad o su tratamiento es similar a la detectada en la población general<sup>16</sup>. Una complicación grave puede derivarse del abandono del tratamiento, lo que podría afectar tanto a la salud de la madre como al pronóstico del embarazo<sup>17</sup>. Aunque la terapia con D-penicilamina puede usarse durante el embarazo, existe riesgo de alterar la colagenización tras una posible cesárea y, además, es teratógeno<sup>18</sup>, como lo es la trientina. A pesar de que se ha descrito un caso de hepatitis wilsoniana en una mujer que inició terapia con cinc<sup>19</sup>, se considera que las sales de cinc son el tratamiento de elección durante el embarazo<sup>20</sup>.

## Hepatopatías autoinmunitarias

El curso de la hepatitis autoinmunitaria (HAI) durante el embarazo es muy variable, y se han publicado casos de reactivación de la enfermedad, e incluso pacientes con remisión completa de la HAI durante el embarazo<sup>21</sup>. En un estudio de 162 pacientes con hepatitis autoinmunitaria, se controló 35 embarazos en 18 mujeres. Durante el embarazo se detectaron elevaciones de las transaminasas en 4 (11%) casos y en otros 4 se produjo la elevación tras el parto. No se observó toxicidad relacionada con el consumo de fármacos inmunosupresores (azatioprina, prednisolona y ciclosporina). De hecho, las malformaciones fetales detectadas en 2 (6%) de los nacidos de madres con HAI fueron hijos de mujeres no tratadas durante el embarazo<sup>22</sup>. La azatioprina atraviesa la placenta<sup>23</sup>, y por ello su uso durante el embarazo ha estado proscrito<sup>24</sup>. No obstante, datos recientes respaldan su seguridad durante la gestación. Además evita reactivaciones de la enfermedad autoinmunitaria, lo que mejora notablemente el pronóstico del embarazo<sup>25,26</sup>. Por todo ello, se recomienda mantener la medicación con azatioprina o esteroides durante el embarazo para controlar la enfermedad. En mujeres con enfermedad hepática controlada, se podría intentar la retirada del tratamiento antes del embarazo, aunque la tasa de recidivas es muy alta y las posibilidades de no requerir tratamiento, escasas. El embarazo en mujeres con colangitis autoinmunitaria (como la cirrosis biliar primaria [CBP]) ha sido considerado como poco frecuente. De hecho, hasta 1989 solamente habían sido publicados 10 casos de gestaciones en pacientes con CBP<sup>27</sup>, y en general se trataba de situaciones límite en mujeres cirróticas

que comportaban un mal pronóstico<sup>28</sup>. No obstante, el diagnóstico en fases tempranas han demostrado que el curso del embarazo es similar al que ocurre en mujeres sin hepatopatía<sup>29</sup>. Es más, en un estudio de casos y controles de mujeres con CBP frente a mujeres sanas, se comprobó que, aunque la tasa de nuliparidad era mayor en las mujeres con CBP, la tasa de embarazos era mucho mayor, y el número de familias numerosas era el doble (el 16 frente al 8,2%) en las mujeres con CBP que en las pacientes controles<sup>30</sup>. El ácido ursodesoxicólico se ha mostrado seguro en estudios en roedores gestantes<sup>31</sup>, y se ha descrito además que puede modular el prurito producido durante la gestación y es eficaz en prevenir la colestasis intrahepática del embarazo en pacientes con colangitis autoinmunitaria tipo CBP. Por tanto, se recomienda que las mujeres con colangitis autoinmunitaria tipo CBP continúen con el tratamiento en caso de quedar embarazadas, y no es necesario realizar ninguna modificación terapéutica en caso de que decida planificarlo<sup>32,33</sup>.

## Cirrosis hepática y trasplante hepático

El principal riesgo de la mujer cirrótica embarazada es el desarrollo de complicaciones directamente relacionadas con el incremento del gradiente de presión portal, sobre todo la hemorragia por varices esofagogástricas. Durante el embarazo se produce un aumento del volumen sanguíneo y del flujo venoso en el territorio ázigos, debido a la compresión ejercida por el útero gestante. Este aumento de flujo conlleva un aumento del gradiente de presión portal, tanto en pacientes con cirrosis hepática<sup>34</sup> como en pacientes con hipertensión portal no cirrótica<sup>35</sup>. En gestantes que desarrollan un episodio hemorrágico por varices, el manejo no difiere del habitual y es recomendable utilizar somatostatina como agente vasoactivo y tratamiento endoscópico, tanto escleroterapia con oleato de etanolamina como ligadura de varices<sup>36</sup>. En caso de que se produzca un deterioro importante de la función hepática y haya criterios de trasplante hepático, se procede a terminar el embarazo, si es posible, y posteriormente realizar el trasplante, con resultados superponibles a los obtenidos en mujeres cirróticas jóvenes.

En pacientes sometidas a trasplante de órganos sólidos como riñón, corazón o hígado, el embarazo puede ser seguro tanto para la madre como para el feto, siempre y cuando se considere un embarazo de alto riesgo y se vigile estrechamente<sup>37</sup>. El trasplante hepático

tiene un efecto en la recuperación de la libido y la fertilidad. Ello hace que cada vez sean más probables los embarazos en mujeres trasplantadas<sup>38</sup>. Es recomendable utilizar tacrolimus como eje de la inmunosupresión, ya que este fármaco ha demostrado su seguridad durante la gestación<sup>39</sup>. Además, se debe planificar el embarazo para 1 o 2 años tras el trasplante, siempre y cuando no se produzca rechazo y la función del injerto sea estable, con función hepática conservada<sup>40,41</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Wurie IM, Wurie AT, Gevaio SM. Sero-prevalence of hepatitis B virus among middle to high socio-economic antenatal population in Sierra Leone. *West Afr J Med.* 2005;24:18-20.
- Bonura F, Sorgi M, Perna AM, et al. Pregnant women as a sentinel population to target and implement hepatitis B virus (HBV) vaccine coverage: a three-year survey in Palermo, Sicily. *Vaccine* 2005;23:3243-6.
- Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, et al. [Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women]. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2004;22:512-6.
- Casanovas Lax J, Silva García G, Vargas Romero J, et al. [Vertical transmission of hepatitis C virus]. *An Esp Pediatr.* 1997;47:627-32.
- Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, et al. [Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347-52.
- Romero-Gómez M, Suárez García E, Casanovas J, et al. [Influence of pregnancy in chronic hepatitis C virus infection]. *Med Clin (Barc).* 1998;111:641-4.
- Soderstrom A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:814-9.
- Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, et al. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 2003;10:294-7.
- Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Torres C, et al. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:511-6.
- Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet.* 1995;345:289-91.
- Redman CWG. Immunology of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol.* 1986;13:469-99.
- Aboagye-Mathiesen G, Toho FD, Petersen PM, et al. Differential interferon production in human first and third trimester trophoblast cultures stimulated with viruses. *Placenta.* 1993;14:225-34.
- Chibber RM, Usmani MA, Al-Sibai MH. Should HEV infected mothers breast feed? *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270:15-20.
- Furman B, Bashiri A, Wiznitzer A, et al. Wilson's disease in pregnancy: five successful consecutive pregnancies of the same woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96:232-4.
- Tarnacka B, Rodo M, Cichy S, et al. Procreation ability in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2000;101:395-8.
- Sinha S, Taly AB, Prashanth LK, et al. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci.* 2004;217:37-40.
- Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C. Wilson disease: clinical presentation, treatment and survival. *Ann Intern Med.* 1991;115:720-6.
- Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A.* 2004;128:294-8.
- Castilla-Higuero L, Romero-Gómez M, Suárez E, et al. Acute hepatitis after starting zinc therapy in a patient with presymptomatic Wilson's disease. *Hepatology.* 2000;32:877.
- Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology.* 2000;31:364-70.
- Colle I, Hautekeete M. Remission of autoimmune hepatitis during pregnancy: a report of two cases. *Liver.* 1999;19:55-7.
- Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001;48:97-102.
- Saarikoski S, Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;115:1100-6.
- Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, et al. 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long term toxicity. *Ann Intern Med.* 1989;111:641-9.
- Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:731-43.
- Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc.* 2004;36:705-7.
- Nir A, Sorokin Y, Abramovici H, et al. Pregnancy and primary biliary cirrhosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1989;28:279-82.
- Olsson R, Loof L, Wallerstedt S. Pregnancy in patients with primary biliary cirrhosis—a case for dissuasion? *The Swedish Internal Medicine Liver Club. Liver.* 1993;13:316-8.
- Wong KK, Goh KL. Pregnancy in primary biliary cirrhosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;45:149-51.
- Parikh-Patel A, Gold E, Utts J, et al. The association between gravidity and primary biliary cirrhosis. *Ann Epidemiol.* 2002;12:264-72.
- Macías RI, Serrano MA, Monte MJ, et al. Long-term effect of treating pregnant rats with ursodeoxycholic acid on the congenital impairment of bile secretion induced in the pups by maternal cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:751-8.
- Poupon R, Chretien Y, Chazouilleres O, et al. Pregnancy in women with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2005;42:418-9.
- Pajares Villarroya R, Castillo Grau P, Mancenido Marcos N, et al. [Primary biliary cirrhosis and pregnancy: benefit of ursodeoxycholic acid therapy]. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:615.
- Cerqui AJ, Haran M, Brodribb R. Implications of liver cirrhosis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998;38:93-5.
- Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, et al. Non-cirrhotic portal hypertension in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;72:1-7.
- Kochhar R, Kumar S, Goel RC, et al. Pregnancy and its outcome in patients with noncirrhotic portal hypertension. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1356-61.
- Miniero R, Tardivo I, Curtioni ES, et al. Outcome of pregnancy after organ transplantation: a retrospective survey in Italy. *Transpl Int.* 2005;17:724-9.
- Parolin MB, Rabinovitch I, Urbanetz AA, et al. Impact of successful liver transplantation on reproductive function and sexuality in women with advanced liver disease. *Transplant Proc.* 2004;36:943-4.
- Jain AB, Reyes J, Marcos A, et al. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation.* 2003;76:827-32.
- Nagy S, Bush MC, Berkowitz R, et al. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2003;102:121-8.
- Riely CA. Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001;7 Suppl 1:S74-6.

## Bibliografía recomendada

Whelton MJ, Sherlock S. Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. Management and outcome. *Lancet.* 1968;2:995-9.

*Artículo histórico donde los autores muestran una revisión del desarrollo de embarazos en mujeres cirróticas de diversas etiologías.*

Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001;48:97-102.

*Estudio retrospectivo que incluye la serie más amplia publicada de pacientes embarazadas con hepatitis autoinmunitaria y muestra los efectos de la enfermedad y su tratamiento en el embarazo.*

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

*Revisión reciente de las distintas entidades que afectan al embarazo o que se afectan durante éste, tanto las propias de la gestación (tratadas en otro apartado) como las enfermedades hepáticas previas al embarazo.*

Romero-Gómez M, Suárez García E, Casanovas J, et al. [Influence of pregnancy in chronic hepatitis C virus infection]. *Med Clin (Barc).* 1998;111:641-4.

*Estudio prospectivo sobre la influencia del embarazo en la evolución de la hepatitis C crónica que demuestra la tendencia a la normalización de las transaminasas en la mayoría de las mujeres, junto al descenso de la viremia en el tercer trimestre del embarazo, seguido de un rebote en el posparto con elevación de las cifras de alanina-aminotransferasa y de la viremia.*