

Sección: Casos de interés

**Hígado graso agudo del embarazo**

- Jaime Holguín R., M.D.<sup>1</sup>  
 Abraham Blank C. M.D.<sup>1</sup>  
 Consuelo Santamaría, M.D.<sup>2</sup>  
 Eduardo de Lima, M.D.<sup>3</sup>  
 Luis Guillermo Mayoral, M.D.<sup>4</sup>  
 Martha Susana Forero, M.D.<sup>5</sup>  
 Edgar Nessim, M.D.<sup>1</sup>  
 Fernando Tuffi García, M.D.<sup>6</sup>

**RESUMEN**

El hígado graso agudo del embarazo es una entidad poco frecuente, de difícil diagnóstico y manejo. El pronóstico materno-fetal está relacionado con el diagnóstico precoz; cuando no se diagnostica oportunamente, evoluciona hacia una falla hepática severa. En la actualidad hay muy pocos casos en la literatura médica colombiana, entre ellos 3 descritos previamente en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali, Colombia en

1970. El presente trabajo adiciona 3 personas más con esta entidad que se estudiaron en el HUV durante el período comprendido entre enero de 1985 y diciembre de 1988. Las características clínico-patológicas de las pacientes son muy semejantes a las encontradas por otros autores. El diagnóstico temprano con la terminación rápida del embarazo es la medida terapéutica aceptada en los informes más recientes de esta entidad.

El hígado graso agudo del embarazo es de etiología desconocida, con alta mortalidad materna y fetal. En Cali los primeros informes los señalaron Gómez & Zúñiga<sup>1</sup>, pero la enfermedad se conoció por las descripciones de Stander & Caden<sup>2</sup> en 1934. Posteriormente, Sheehan<sup>3</sup> en 1940 presentó varios casos, que catalogó como atrofia aguda amarilla obstétrica; desde entonces sólo se han informado en la literatura médica mundial unos 200 casos.

En la década de 1970 las tasas de mortalidad materna y fetal oscilaban alrededor de 85%. En la actualidad el pronóstico es mejor, debido al diagnóstico precoz y a las medidas terapéuticas que han disminuido la mortalidad a cifras cercanas a 30%<sup>4,6</sup>.

Se presentan 3 casos de esta entidad, estudiados en el Hospital Universitario del Valle (HUV), Cali, Colombia, entre enero de 1985 y diciembre de 1988.

1. Residente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Profesora Auxiliar, Departamento de Patología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
4. Ex-Profesor, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
5. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
6. Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

**Caso 1.** MA, paciente de raza negra, G1 P0, de 19 años. Ingresó en febrero 13 de 1985 al HUV, remitida desde un hospital periférico, donde 24 horas antes había tenido parto con feto muerto y hemorragia genital que requirió transfusiones. Al ingreso estaba estuporosa, deshidratada, con ictericia en piel y mucosas, TA 90/40; FC 124 x ' ; FR 30 x ' . Al día siguiente, y después de haber recibido expansores de plasma y transfusiones de sangre completa,

la paciente continuó anúrica, comenzó a presentar sangrado digestivo y su estado de conciencia progresó hacia el coma. Durante el tercer día de hospitalización estuvo hipotensa, en coma profundo y oligúrica. Falleció en febrero 15 de 1985.

La biopsia hepática postmortem confirmó el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo.

**Caso 2.** DB, paciente de 30 años, raza mestiza, G8 P6 A1, con embarazo de 34 semanas de gestación, consulta el 21 de octubre de 1986 por cuadro de 8 días de evolución de fiebre, dolor abdominal y vómito; 4 días antes de su ingreso la notan icterica. Su embarazo había transcurrido en forma normal y no refería antecedentes de ictericia previa, alcoholismo o de exposición a agentes hepatotóxicos. A su ingreso estaba icterica, Ta 110/70; FC 78 x ' ; FR 18 x ' ; T 37.3° C. No tenía hepatomegalia ni alteraciones en su esfera mental. La monitoría fetal y el estudio del líquido amniótico mostraron signos de sufrimiento fetal; la paciente se llevó a cesárea en octubre 23 de 1986 y se obtuvo un recién nacido de sexo masculino, muy icterico y con depresión cardio-respiratoria.

El niño falleció 3 días después con cuadro de dificultad respiratoria. La paciente evolucionó satisfactoriamente. La biopsia hepática percutánea tomada a los 7 días confirmó el diagnóstico de hígado graso del embarazo, mediante las coloraciones especiales con aceite rojo.

**Caso 3.** MP, señora de 38 años, G4 A2 C1, de raza mestiza, llegó al HUV en junio 11 de 1988, con embarazo de 34 semanas de gestación, por historia de 20 días de edemas que progresaron hasta el anasarca; 8 días antes de su entrada se había puesto icterica y presentaba dolor abdominal y vómito. A su ingreso estaba edematizada, estuporosa, TA 90/50; FC 108 x ' ; FR 26 x ' ; T 36.8° C, había oliguria y como se observaron signos de sufrimiento fetal, se llevó a cesárea. Se obtuvo un feto muerto de sexo masculino. La paciente evolucionó rápidamente hacia el deterioro, presentó sangrado gastrointestinal, entró en coma profundo, sangraba con facilidad en los sitios de venopunción y falleció, pues su función renal no se recuperó.

Las coloraciones de aceite rojo en la biopsia hepática confirmaron el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo (Figura 1).

## RESULTADOS

La edad de las pacientes osciló entre los 19 y 38 años, con promedio de 29. Dos eran mestizas y la tercera de raza

negra. Iniciaron los síntomas al final del último trimestre del embarazo (semana 34). Todas presentaron ictericia, dolor abdominal y vómito. En ninguna se encontró hepatomegalia. En 2 hubo sangrado digestivo y diátesis hemorrágica. No había antecedentes de alcoholismo, hepatitis, uso de hepatotóxicos, ictericia, hipertensión o empleo de tetraciclina durante el embarazo o antes. Una de ellas era primigrávida, mientras las otras eran multigrávidas, con historia de abortos previos. La terminación del embarazo fue por cesárea en 2 pacientes. Con muerte fetal en los 3 casos, sólo una madre sobrevivió. El promedio de duración de la enfermedad fue 10 días, con fluctuaciones entre 7 y 14 días. La paciente que sobrevivió no tuvo diátesis ni hemorragia digestiva y su cesárea fue más precoz, pues se hizo a las 48 horas del ingreso (Cuadro 1).

**Cuadro 1**  
**Hígado Graso del Embarazo.**  
**Datos Comparativos en Tres Mujeres.**  
**HUV, Cali.**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	19	30	38
Raza	Negra	Mestiza	Mestiza
Semanas de gestación al inicio de los síntomas	36	34	34
GPA	G1P0	G8P6A1	G4P0C1A2
HTA previa	No	No	No
HTA durante el embarazo	No	No	No
Ictericia previa	No	No	No
Alcoholismo	No	No	No
Ictericia	Sí	Sí	Sí
Fiebre	No	Sí	No
Hepatomegalia	No	No	No
Dolor abdominal	Sí	Sí	Sí
Vómito	Sí	Sí	Sí
Sangrado digestivo	Sí	No	Sí
Diátesis hemorrágica	Sí	No	Sí
Sexo del feto o recién nacido	Masculino	Masculino	Masculino
Terminación del embarazo	Parto	Cesárea	Cesárea
Muerte materna	Sí	No	Sí
Muerte fetal	Sí	Sí	Sí
Duración de la enfermedad	10 días	10 días	10 días

En las pacientes los hallazgos de laboratorio fueron muy similares (Cuadro 2). En los 3 casos las cifras de bilirrubina superaron los valores normales a lo largo de toda la

**Cuadro 2**  
**Hígado Graso del Embarazo.**  
**Cuadro Comparativo de Hallazgos de**  
**Laboratorio.**  
**HUV, Cali.**

Pruebas <sup>a</sup>	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Bilirubina total (mg%)	4.5-3.7	8.5-10.5-0.50	15.8-28.7
Bilirubina directa (mg%)	1.5-2.7	5.9-5.2-0.15	9.3-14.6
SGOT N= 0-32 unidades	87-115	750-200-27	209-292
SGPT N= 0.56 unidades	30-45	349-193-25	127-92
Fosfatasa alcalina N = 92 unidades	53-108	529-400-101	435-142
Glicemia (mg%)		54-15-106	28-17
Colesterol (mg%)	86	63-72	93
Proteínas totales (mg%)	3.8-3.6	4.4-4.0	4.1
Albumina (g%)	1.95-1.9	1.5-1.6	1.8
Total protrombina N = 12"	18	24-19	36-22
Creatinina sérica (mg%)	2.2-5.0	1.1-1.2	3.2-6.5
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	25,000	26,800	29,800
Cayados (%)	16	8	10
Neutrófilos (%)	63	80	84
Hemoglobina (g %)	10.2	11.0	12.0
Plaquetas (unidades x mm <sup>3</sup> )	35,000	82,000	78,000

<sup>a</sup> Los casos 1 y 3 tienen solamente dos valores: inicial y final; el caso 2 tiene tres valores: inicial, máximo y final.

enfermedad y en uno alcanzó 28 mg%. La cifra más baja se presentó en la primera paciente con un valor de 4.5 mg%. No hubo diferencia significativa en los valores de bilirrubina directa e indirecta. Las aminotransferasas estuvieron elevadas en las 3 mujeres. El valor más bajo fue de 30 unidades y el mayor de 750 unidades. La fosfatasa alcalina siempre estuvo elevada; el valor promedio fue 252 unidades para las 3 pacientes (valor normal hasta 92).

La hipoalbuminemia y la hipoglicemia fueron constantes en todos los casos. Ninguna de las enfermas tuvo niveles de albúmina sérica mayores de 2.0 g%. La glicemia en una alcanzó cifras tan bajas como 15 mg%. El colesterol estaba bajo en los 3 casos, con un promedio de 78 mg%. El tiempo de protrombina se prolongó en todas; fue mayor de 1.5 veces su valor normal en los 3 casos. La creatinina sérica fue normal en la paciente que sobrevivió y elevada en las otras 2. Las cifras más altas fueron 6.5 mg%. En los 3 casos el hemograma mostró gran leucocitosis con neutrofilia; el recuento de glóbulos blancos fue mayor de 25,000 células por mm<sup>3</sup> en todas las pacientes. El nivel de hemoglobina en las 3, a su ingreso al hospital, fue mayor de 10 g%. Después, estos niveles cayeron debido a complicaciones (sobre todo hemorragias digestivas).

El recuento de plaquetas fue bajo en las pacientes. El promedio fue de 65,000 mm<sup>3</sup>. El AgHBs, el monotest, los

títulos para toxoplasma, el VRDL en sangre y la prueba directa de Coombs fueron negativos en las 3. En las enfermas 2 y 3 los marcadores serológicos para virus de la hepatitis A (IgM) fueron negativos. También fueron negativos el fenómeno LE y los anticuerpos antinucleares. La forma de obtención de la muestra hepática en 2 casos fue por autopsia, mientras que en la mujer que sobrevivió se realizaron biopsias con aguja y a cielo abierto. En los 3 casos se practicó coloración de aceite rojo, que fue positiva.

La degeneración grasa microvesicular, en los casos 1 y 2, fue marcada y en el segundo caso fue menor. En los casos 1 y 3 había colestasis severa. En el segundo caso estaba ausente. En las 3 pacientes había infiltrado inflamatorio crónico periportal, y en la primera llamó la atención el hecho de haber además, polimorfonucleares neutrófilos. Ninguna presentó necrosis.

En cuanto a la cantidad de hepatocitos normales en la primera paciente eran escasos, sobre todo eran periportales, en el segundo caso la mayoría fue normal y en el tercero había cantidad moderada de hepatocitos normales. En los casos 1 y 3 había congestión sinusoidal, que estaba ausente en el segundo caso. En los 3 se conservó la arquitectura lobular.

## DISCUSION

El inicio de los síntomas hacia el final del tercer trimestre del embarazo coincide con los informes previos de esta entidad<sup>7</sup>. Las manifestaciones del comienzo, como dolor abdominal, vómito e ictericia, son hallazgos frecuentes. El dolor casi siempre es de tipo cólico y se localiza en el hipocondrio derecho, pero en ocasiones es quemante y puede semejar una esofagitis por reflujo<sup>6</sup>. Aunque esta entidad es más frecuente en primigrávidas con feto de sexo masculino<sup>6,7</sup>, hay varios casos en la literatura que se han presentado en múltiparas, como sucedió con una de las pacientes, que había tenido 7 embarazos previos<sup>8</sup>. La ictericia, la hematemesis, el sangrado fácil en sitios de venopunción y el compromiso en la esfera mental, que puede llegar hasta el coma, son características de esta entidad, cuando evoluciona con rapidez hacia una falla hepática severa<sup>7,9</sup>. De las pacientes, la única que sobrevivió no tuvo manifestaciones de sangrado ni diátesis hemorrágica y su esfera mental no se alteró.

Cuando este cuadro no se presenta, el pronóstico, tanto para la madre como para el feto, es mejor<sup>6,9</sup>. El diagnóstico temprano, que permita como tratamiento la terminación rápida del embarazo, es la medida terapéutica aceptada en los informes más recientes de esta entidad. Si no se

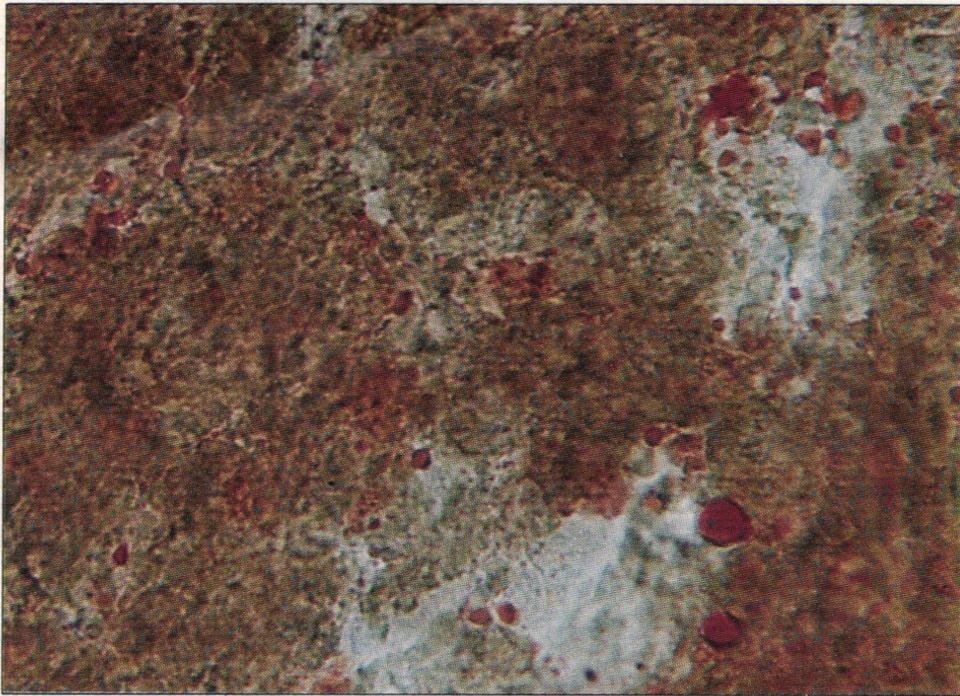


Figura 1. Coloración de aceite rojo en la biopsia hepática.

reconoce en forma precoz, evoluciona hacia una falla hepática severa, con alta probabilidad de muerte materna y fetal, como sucedió con 2 de estas enfermas.

Los exámenes de laboratorio representan una ayuda muy importante en el diagnóstico. Si bien es cierto que la presencia de ictericia, dolor abdominal, vómito y fiebre durante el tercer trimestre del embarazo, plantean varias posibilidades diagnósticas<sup>8,10</sup>, los hallazgos de laboratorio son importantes, no sólo para evaluar el comportamiento de la entidad, sino que permiten obtener parámetros para excluir otras enfermedades que pueden tener un curso clínico muy semejante. Se debe efectuar un detenido interrogatorio con respecto a uso de drogas y alcohol; hacer estudios serológicos para descartar hepatitis viral y mononucleosis y estudios ultrasonográficos de la vía biliar para descartar patología a ese nivel.

La toxemia puede presentar un cuadro clínico muy semejante a la falla hepática severa que se ve en el hígado graso del embarazo. Algunos autores<sup>11</sup> sugieren que el rango del compromiso hepático en la toxemia se extiende hasta los límites del hígado graso del embarazo, y que las 2 entidades pueden coexistir o estar fisiopatológicamente relacionadas.

Las aminotransferasas están moderadamente altas y, en la gran mayoría de las pacientes, no alcanzan valores superiores a las 500 unidades<sup>7,8</sup>. Este hallazgo es de gran utilidad, si se tiene en cuenta que las hepatitis virales cursan casi siempre con cifras de aminotransferasas mucho más elevadas. Los 3 casos presentados tuvieron comportamiento muy similar a la serie de Pockros *et al*<sup>8</sup>. Los niveles séricos de fosfatasa alcalina, durante el tercer trimestre del embarazo, normalmente se encuentran elevados, debido a la alta producción placentaria durante

este período. En los casos de Cali, tales niveles fueron cercanos a las 400 unidades, valor muy aproximado a los que dan otros autores. La hipoglicemia, que en uno de los casos presentó valores tan bajos como 15 mg%, también se ha descrito en otras series<sup>4,7,8</sup>.

La coagulación intravascular diseminada es una complicación dramática por las manifestaciones clínicas que genera y por el pronóstico tan pobre que representa. La hemorragia gastrointestinal, la falla renal aguda, la hemorragia postparto y el sangrado fácil por los sitios de venopunción fueron las manifestaciones de las 2 pacientes que fallecieron. En ellas el recuento de plaquetas y las pruebas de coagulación estaban alteradas. En otras series, el PTT (tiempo parcial de tromboplastina), el tiempo de protrombina, el fibrinógeno, los productos de degradación del fibrinógeno y el recuento de plaquetas, también apoyaron el diagnóstico final de coagulación intravascular diseminada<sup>8</sup>. Las pacientes del HUV presentaron gran leucocitosis con cifras superiores a 25,000 células por mm<sup>3</sup>. Este hallazgo también es descrito por otros autores, aunque las cifras en sus pacientes son inferiores a las que se vieron aquí.

El estudio histológico en los 3 casos llenaba los criterios descritos previamente para hacer el diagnóstico de hígado graso del embarazo. Estos criterios son: degeneración grasa microvesicular y coloración positiva para grasa, en este caso aceite rojo<sup>7,10,11</sup>. En la paciente que sobrevivió, la degeneración grasa microvesicular fue menos marcada, y había más hepatocitos normales que en las otras 2 señoras. En las 3 se vio infiltrado inflamatorio periportal, que también se ha descrito antes y es un hallazgo inespecífico, porque se puede encontrar en otras entidades como proceso reactivo<sup>7</sup> (Figura 2).

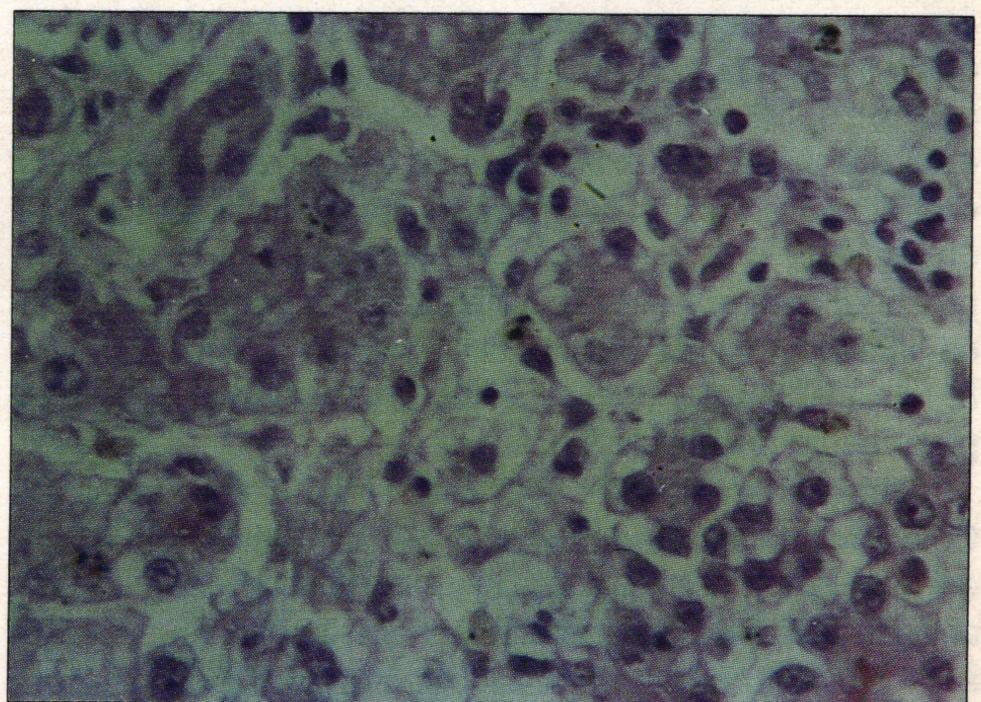


Figura 2. Se observan microvesículas periféricas citoplasmáticas con núcleo central.

Llama la atención que en 2 casos la colestasis fue marcada, dato que coincide con informes previos<sup>11</sup>. En cambio, en la mujer que sobrevivió no había colestasis. Hay que tener en cuenta que su evolución fue corta y la colestasis es un proceso que se ve tardíamente. En ninguna se vio necrosis que, aunque ya ha sido descrita, no es un hallazgo constante<sup>7,10,11</sup>. Dos de las pacientes presentaban congestión sinusoidal, hallazgo inespecífico ausente en la que sobrevivió. En las 3 se conservó el patrón lobular, como es clásico en esta entidad<sup>12</sup>.

Los factores más importantes del tratamiento exitoso en el hígado graso del embarazo son su reconocimiento temprano y un diagnóstico correcto<sup>10</sup>. Las pacientes se deben hospitalizar y se les debe sostener las funciones vitales. Hay que administrar líquidos endovenosos con electrolitos apropiados, antiácidos o bloqueadores de la histamina; administración vigorosa de glucosa, que se debe continuar por varios días debido a que la hipoglicemia puede persistir por varias semanas; transfusiones de sangre, plasma fresco congelado o concentrados de factores de coagulación en caso de hemorragias y diátesis. Si aparece la encefalopatía hepática, se debe tratar con restricción de proteínas, administración oral de antibióticos, lactulosa y enemas evacuantes. En algunos casos se indica la nutrición parenteral.

Cuando no hay contraindicación, se debe hacer una biopsia hepática y si las coloraciones con aceite rojo son diagnósticas de hígado graso agudo del embarazo, se debe pensar en poner término al embarazo inmediatamente. Respecto a esta medida, la literatura enfatiza la prontitud con que hay que llevarla a cabo. Así, Kaplan<sup>7</sup> dividió las pacientes con esta entidad en 2 grupos: a) tempranos, b) tardíos. El grupo de casos tempranos incluyó mujeres sin evidencia de falla hepática y cuyas pruebas de coagulación fueron normales; en ellas la biopsia hepática confirmó el diagnóstico. La conducta fue terminación inmediata del embarazo. Los casos tardíos fueron aquellos con evidencia de falla hepática severa y con anomalías en la coagulación. Por esta razón la biopsia hepática está obviamente contraindicada. El diagnóstico se establece por la clínica y la conducta es también terminación del embarazo en forma inmediata. Asimismo, se enfatiza que la terminación del embarazo tan pronto sea posible, está plenamente justificada<sup>10</sup>.

Como recomendación en pacientes en el tercer trimestre del embarazo, en quienes se presenten niveles altos de aminotransferasas no explicables por otra razón, se debe sospechar la entidad y si hay demostración clínica y/o patológica, proceder a la terminación del embarazo. Res-

pecto a la posibilidad de nuevos embarazos en madres que han sobrevivido al cuadro, dada la severidad de la condición en muchas ocasiones se han evitado embarazos posteriores. Sin embargo, no se han descrito recurrencias en 13 pacientes que hicieron nuevos embarazos después de haber sufrido la entidad<sup>12</sup>.

## SUMMARY

Acute fatty liver of pregnancy is a rare disease which is difficult to diagnose and treat. The maternal and child prognosis is related to an early diagnosis. When this is not made, the course followed is toward a severe hepatic failure. There are very few reported cases in Colombia, among them 3 previously described in 1970 in this hospital. Three patients studied at the Hospital Universitario del Valle in Cali, Colombia, between January 1985 and December 1988, are presented. The clinical and pathological characteristics of these patients are very similar to those found in other cases. Early diagnosis and termination of pregnancy are the therapeutic measures accepted in recent reports in the literature.

## REFERENCIAS

- Gómez-Rueda, A & Zúñiga, JE. Degeneración grasa aguda del hígado en el embarazo. Atrofia hepática amarilla aguda obstétrica. Informe de tres casos. *Rev Col Obstet Ginecol*, 1970, 21: 471-477.
- Stander, HJ & Caden, JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1934, 28: 61-69.
- Sheehan, HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynecol (Brit Emp)*, 1940, 47: 49-62.
- Hou, SH, Levin, S & Ahola, S. Acute fatty liver of pregnancy. Survival with early cesarean section. *Dig Dis Sci*, 1984, 29: 449-452.
- Hatfield, AK, Stein, JH, Greenberger, NJ, Abernathy, RW & Ferris, TF. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy. Death from extrahepatic manifestations. *Am J Dig Dis*, 1972, 17: 167-178.
- Case Records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*, 1981, 304: 216-224.
- Kaplan, MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*, 1985, 313: 367-370.
- Pockros, PJ, Peters, L & Reynolds, TB. Idiopathic fatty liver of pregnancy: Findings in ten cases. *Medicine*, 1984, 63: 1-11.
- De Lima, E, Mayoral, LG, Arango, C & Cuello, C. Hepatitis fulminante. Presentación de tres casos y revisión de la literatura. *Colombia Med*, 1986, 17: 203-209.
- Burrow, GN & Ferris, TF. *Medical complications during pregnancy*. Pp. 318-334. Third ed, WB Saunders Co, Philadelphia, 1988.
- Riely, CA, Latham, PS, Romero, R & Duffy, TP. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 703-706.
- Duma, RJ, Dowling, EA, Alexander, HC, Sibrans, D & Dempsey, H. Acute fatty liver of pregnancy. Report of a surviving patient studied with serial liver biopsies. *Ann Intern Med*, 1965, 63: 851-858.
- Burroughs, AK, Seong, NH, Dojcinov, DM, Schener, PJ & Sherlock, SV. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. *Q J Med*, 1982, 204: 481-497.