



Protocolo diagnóstico de la elevación de transaminasas en el embarazo

M. de la Torre^{a,*}, J. Buades-Mateu^b y B. Sangro^{a,b,c}

^a Unidad de Hepatología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

^b Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona. Navarra. España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Madrid. España.

Palabras Clave:

- HELLP
- Transaminasas
- Embarazo
- Hepatopatía

Keywords:

- HELLP
- Transaminases
- Pregnancy
- Liver disease

Resumen

Introducción. Las alteraciones de las pruebas hepáticas durante el embarazo ocurren con una frecuencia aproximada del 3-5 %. Aunque la enfermedad hepática durante el embarazo es rara, es importante su identificación por las comorbilidades asociadas y la mortalidad tanto materna como fetal en algunos casos.

Etiología. Las hepatopatías que pueden observarse en el embarazo podemos agruparlas en dos grandes grupos, las enfermedades debidas al propio embarazo como el síndrome de HELLP o el hígado graso agudo del embarazo, o las enfermedades coincidentes con el embarazo, ya sea por una hepatopatía pre-existente no conocida o por hepatopatía aguda. La causa más frecuente son las hepatitis virales que tienen un curso similar a pacientes no gestantes. En cualquier caso, una alteración de las transaminasas debe ser valorada para establecer un diagnóstico lo antes posible debido a las implicaciones pronósticas que pueden suponer.

Abstract

Diagnostic protocol for increased transaminase levels in pregnancy

Introduction. Altered liver function tests can be found with a frequency of 3-5% during pregnancy. Although liver disease during pregnancy is rare, its early identification is important due to possible comorbidities and increased fetal or maternal mortality.

Etiology. Liver disease during pregnancy can be classified into two major groups: those directly caused by pregnancy (HELLP syndrome or acute fatty liver disease) and those co-existing with pregnancy (unknown pre-existing liver disease or acute liver disease). The most common causes are viral hepatitis that have a similar course in non-pregnant patients. An alteration of transaminases should be assessed to establish a diagnosis as soon as possible for prognostic implications.

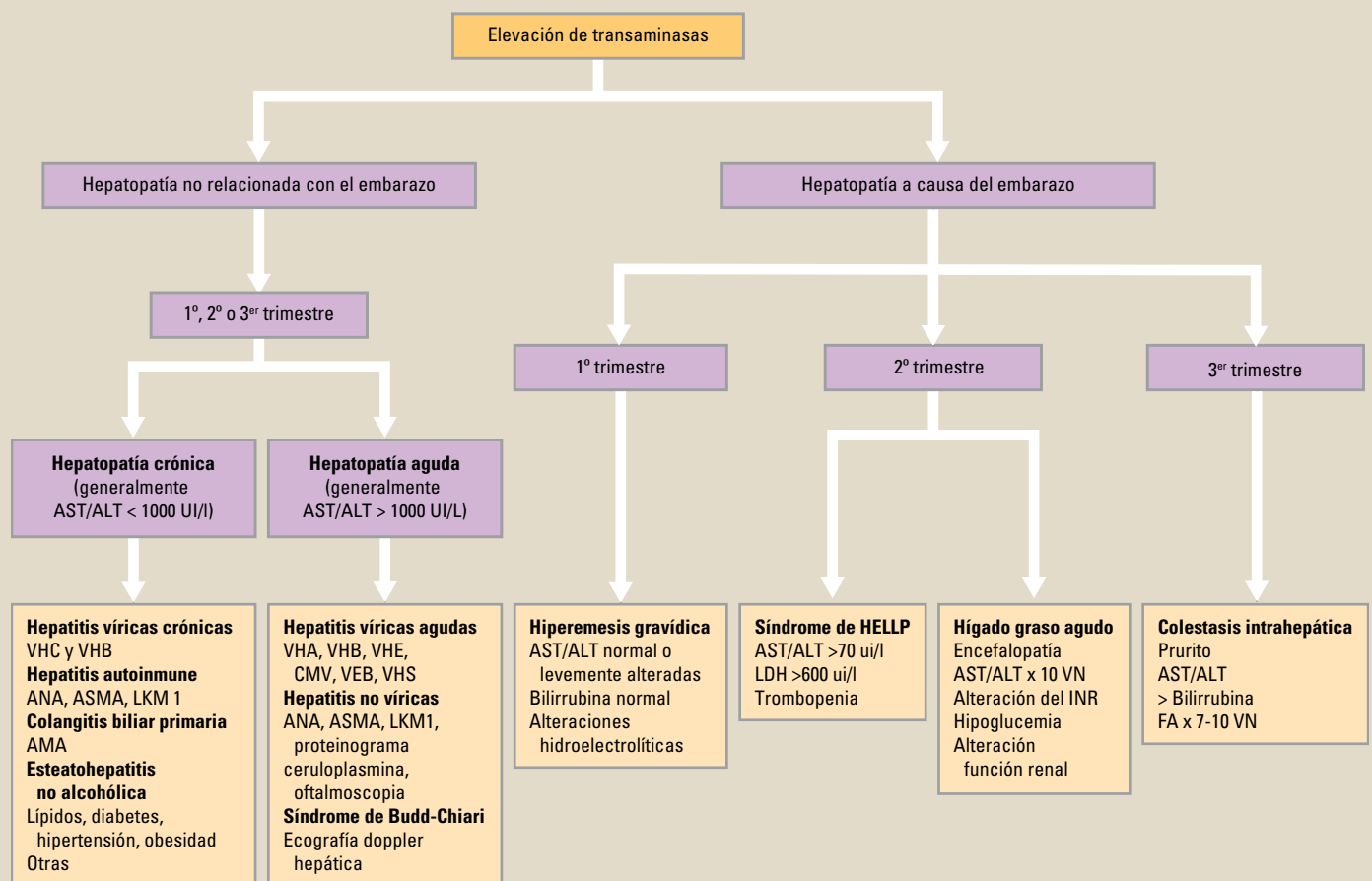
Introducción

Aunque la enfermedad hepática durante el embarazo es rara¹, es importante su identificación por las comorbilidades asociadas y la mortalidad tanto materna como fetal en algunos casos. Durante la gestación, la fosfatasa alcalina (FA) se

puede elevar por la secreción producida por la placenta^{2,3}, pero no se altera la bilirrubina ni las transaminasas (GOT, GPT y GGT). Por tanto, cualquier alteración de las transaminasas debe ser valorada con detalle⁴. De hecho, en un 3-5% de los embarazos se detectan alteraciones de las transaminasas¹, que en el 75% de los casos obedecen a hepatitis víricas o colostasis intrahepática. Las hepatopatías que pueden observarse en el embarazo podemos agruparlas en dos grandes grupos³, atendiendo a que estén en relación directa con el embarazo o sean hepatopatías concurrentes con el embarazo.

*Correspondencia

Correo electrónico: mdalaez@unav.es



PROTOSCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL

Fig. 1. Protocolo diagnóstico para la elevación de enzimas hepáticas durante el embarazo.

AMA: anticuerpos antimitocondriales; ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; INR: índice normalizado internacional; LKM: anticuerpos microsomales contra hígado y riñón; VEB: virus de Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus del herpes simple.

Causas de elevación de las transaminasas relacionadas directamente con el embarazo

Según el trimestre de gestación en el que se detecten las alteraciones, podemos diferenciar las siguientes enfermedades (fig. 1).

Hiperemesis gravídica

Las náuseas y los vómitos son frecuentes durante el embarazo. La hiperemesis gravídica se define como vómitos incoercibles durante el primer trimestre del embarazo o de una gravedad tal que justifican un ingreso hospitalario por deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas (hipomagnesemia, hipocaliemia, hipofosfatemia, insuficiencia renal)^{1,3}. En un 50% de los casos puede asociarse a elevación de transaminasas e ictericia.

Colostasis intrahepática del embarazo

La incidencia es de 10-100 casos por cada 10.000 embarazos. Ocurre en el tercer trimestre y el rasgo más llamativo es el prurito, sin lesiones dérmicas salvo excoriaciones por rascado, más severo en las palmas y plantas de los pies y más acentuado por la noche. En un 10% de los casos puede verse elevación de la bilirrubina sérica y en un 20% puede haber elevación de las transaminasas^{1,3}. Pero es mucho más frecuente ver elevación de las enzimas de colostasis, de forma que la FA puede elevarse entre 7-10 veces el valor normal.

Preeclampsia/eclampsia (síndrome de HELLP)

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, con posible afectación renal, hematológica, hepática y del sistema nervioso central. Se define como hipertensión arterial (más de 140 mm Hg de presión sistólica o más de 90 mm Hg de

presión diastólica) que aparece a partir de la semana 20 de gestación, unida a proteinuria (más de 300 mg de proteínas en orina de 24 horas) y edema. La preeclampsia es una entidad relativamente frecuente, que aparece en un 5-10% de los embarazos a partir de la mitad del segundo trimestre. Sus factores de riesgo son nuliparidad, obesidad, antecedentes familiares, preeclampsia previa, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus gestacional, gestación múltiple y presencia de trombofilias⁵. Hablamos de eclampsia cuando la gestante presenta convulsiones no achacables a otras causas. Y la afectación hepática se da asociada a trombocitopenia y hemólisis en el síndrome de HELLP (del inglés *Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*), que es una forma de preeclampsia grave poco habitual.

En el síndrome de HELLP hay anemia hemolítica microangiopática asociada a daño vascular endotelial, con depósitos de fibrina en los vasos y consumo de plaquetas. En el hígado, estos fenómenos pueden producir áreas difusas de hemorragia y necrosis periportal y llevar a complicaciones graves como hemorragias y hematomas hepáticos. Los criterios diagnósticos consisten en³:

1. Datos de hemólisis en sangre periférica o LDH mayor de 600 UI/l con aumento de la bilirrubina indirecta.
2. AST y ALT superiores a 70 UI/l.
3. Trombocitopenia inferior a 150.000/mm³.

Clínicamente, el síndrome de HELLP es indistinguible de la preeclampsia³. La mayoría de los pacientes presenta dolor abdominal en epigastrio o hipocondrio derecho, náuseas y vómitos, edema, hipertensión arterial y proteinuria. En un 5% de los casos puede observarse ictericia, aunque lo habitual es que la bilirrubina sea menor de 5 mg/dl. El diagnóstico diferencial debe plantearse entre el hígado graso agudo del embarazo, la púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome urémico y el síndrome antifosfolípido.

Las complicaciones maternas en el transcurso de la enfermedad son comunes^{1,3}, pudiendo incluso desarrollarse un fallo hepático fulminante debido a hemorragias hepáticas, ruptura hepática o necrosis hepática extensa que haga necesario plantearse el trasplante hepático.

Hígado graso agudo del embarazo

Es una afectación rara y grave que ocurre en el tercer trimestre del embarazo y que combina infiltración grasa microvesicular, fallo hepático agudo y encefalopatía hepática. Aparece en una de cada 7.000-16.000 gestaciones y tiene una alta mortalidad materna (18%) y fetal (7-58%)^{2,3}. Requiere un diagnóstico rápido dada la gravedad del cuadro. La presentación clínica puede ser variable. En algunas pacientes asintomáticas se puede detectar por las alteraciones analíticas, pero otras pueden presentar claros síntomas iniciales de fallo hepático agudo. La presentación más habitual consiste en un cuadro clínico inespecífico de dos semanas de evolución con anorexia, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, seguido de un importante deterioro del estado general con ictericia, hipertensión, edema, ascitis y eventualmente encefalopatía hepática. En torno al 50% de los pacientes con esteatohepatitis aguda del emba-

zo presenta o ha presentado síntomas de preeclampsia, existiendo la creencia de que existe un síndrome de solapamiento con el síndrome de HELLP^{1,3}. Dentro de las alteraciones analíticas predomina la citolisis sobre la colostasis. Los valores más habituales de AST/ALT están en torno a 300-500 UI/l, aunque pueden observarse desde valores mayores de 1.000 UI/l hasta cifras cercanas a la normalidad. Otras alteraciones típicas son hipoglucemia, deterioro de la función renal, anemia normocrómica normocítica y diferentes grados de coagulopatía, pudiendo observarse coagulación intravascular diseminada. El diagnóstico de presunción se establece con la analítica y la clínica, y la biopsia hepática no es imprescindible pero puede servir de ayuda, observándose la característica infiltración grasa microvascular. El diagnóstico diferencial debe establecerse con el síndrome de HELLP y la hepatitis aguda fulminante de etiología vírica.

Causas de elevación de enzimas hepáticas no relacionadas con el embarazo

Son aquellas enfermedades, conocidas o no, que la gestante padece antes del embarazo y, por tanto, pueden dar lugar a una alteración de las transaminasas en cualquier trimestre de la gestación. Diferenciaremos dos grupos que exponemos a continuación.

Hepatopatía preexistente no conocida

Hepatitis víricas crónicas (virus de la hepatitis B y C)

Son causa frecuente de enfermedad hepática no conocida, ya que es infrecuente que produzcan síntomas en ausencia de cirrosis. El curso natural de la infección no cambia durante el embarazo en ambos casos. En muchos países desarrollados existen programas de cribado para los virus de la hepatitis B y C durante el primer trimestre del embarazo³.

Hepatitis crónica autoinmune y colangitis biliar primaria

En la hepatitis autoinmune, el embarazo puede afectar tanto positiva como negativamente a la actividad de la enfermedad. La mayoría de los estudios muestran que los brotes de reactivación de la enfermedad se registran mayoritariamente durante el tercer trimestre del embarazo. Por su parte, la colangitis biliar primaria (antes denominada cirrosis biliar primaria) suele ocurrir en mujeres a partir de los 40 años de edad y es una causa, aunque poco frecuente, de prurito en el embarazo^{1,3}.

Esteatohepatitis no alcohólica

Se trata de una infiltración grasa hepática acompañada de inflamación histológica y analíticamente muy similar a la observada en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, que suele ocurrir en pacientes con síndrome metabólico (hipertensión arterial, obesidad, dislipidemia e insulinorresistencia). Se está convirtiendo hoy por hoy en una de las causas

de hepatopatía más frecuentes en los países industrializados, y es una de las principales causas de cirrosis criptogénica⁶. Analíticamente la elevación de transaminasas suele ser de leve a moderada (1,5-2 veces por encima del valor normal)⁷.

Otras causas de cirrosis

El embarazo en mujeres con cirrosis es raro, dada la tendencia de estas mujeres a la amenorrea y la infertilidad, debido a las alteraciones metabólicas y hormonales producidas por la enfermedad. Cuando ocurre, el riesgo de aborto espontáneo es alto, y la tendencia a descompensación hepática también. Independientemente de la causa, en la cirrosis suele haber alteración de las pruebas hepáticas.

Hepatopatía aguda que ocurre en el embarazo

Hepatitis víricas agudas

Las hepatitis agudas son la causa más frecuente de elevación de transaminasas durante el embarazo (75%). Su presentación clínica, evolución y pronóstico son los mismos que en no gestantes⁴. Las hepatitis por virus A, B y C tienen la misma frecuencia que en las mujeres no embarazadas. En embarazadas, la infección por virus de la hepatitis E aumenta su morbilidad, sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, y es la causa más prevalente de fallo hepático agudo en el embarazo en zonas endémicas. La hepatitis por virus herpes simple es muy poco frecuente y ocurre mayoritariamente en pacientes con algún grado de inmunosupresión. La infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr puede sospecharse ante una alteración analítica de transaminasas una vez descartadas las causas víricas más frecuentes.

Hepatitis agudas no víricas

La hepatitis autoinmune puede manifestarse como hepatitis aguda, en la que destaca la hipergammaglobulinemia y la positividad de los autoanticuerpos (ANA, ASMA, LKM1). Por su parte, la enfermedad de Wilson puede aparecer excepcionalmente como una hepatitis aguda, con elevación de transaminasas y bilirrubina, anemia hemolítica con Coombs negativo y bajos niveles de FA en sangre. Los resultados analíticos pueden ser confundidos con un posible síndrome de HELLP³.

Enfermedad del árbol biliar

El cólico biliar es frecuente durante el embarazo (segundo y tercer trimestre), debido al aumento de secreción de colesterol comparado con los ácidos biliares y fosfolípidos que conducen a un aumento de la litogenicidad, conjuntamente con una disminución de la motilidad de la vía biliar y el enlentecimiento de la vesícula biliar. La obesidad es un factor de riesgo importante. Puede en ocasiones, observarse pancreatitis biliar y colecistitis, en cuyo caso las transaminasas están casi invariablemente elevadas^{1,3}.

Síndrome de Budd-Chiari

Es la obstrucción al flujo de venas suprahepáticas debido a una trombosis. Dado que el embarazo en sí constituye un estado protrombótico, la incidencia de Budd-Chiari es mayor en mujeres embarazadas, ya sea como comienzo o como recurrencia de la enfermedad. El cuadro clínico característico consiste en dolor en hipocondrio derecho, ictericia y ascitis, pero en estadios iniciales las manifestaciones pueden ser leves o ausentes. La ecografía Doppler es un instrumento muy útil a la hora de realizar el diagnóstico³.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis ✓ Artículo de revisión
✓ Ensayo clínico controlado ✓ Guía de práctica clínica
✓ Epidemiología

1. ●● Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008;47(3):1067-76.
2. ● Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Protocolos de Medicina Perinatal. Capítulo de Hepatopatías y embarazo (2006)*.
3. ●● Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375(9714):594-605.
4. Bruguera Cortada M. Hígado y embarazo. En: Rozman C, Cardellach F, editores. *Principios de Medicina Interna*, Farreras-Rozman. 16ª ed. Madrid: Elsevier; 2009.
5. ● Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Protocolos de Medicina Perinatal. Capítulo trastornos hipertensivos durante el embarazo (2006)*.
6. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2004;40(4):578-84.
7. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol*. 2014;20(28):9330-7.