

Hígado graso agudo del embarazo y síndrome HELLP: aspectos diagnósticos y terapéuticos

Cristián Muñoz T.¹

Acute fatty liver of pregnancy and HELLP syndrome: diagnostic and therapeutic aspects

HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) and acute fatty liver of pregnancy (AFLP), cause liver dysfunction in the third trimester of pregnancy and determine risk of maternal and fetal mortality. Many maternal complications can occur, including acute renal failure and coagulopathy. Early diagnosis, prompt delivery and adequate supportive care are the key to a good outcome in most of the patients. In some cases, despite an appropriate conventional management, the disease may progress to multiple organ dysfunction, progressive liver insufficiency or severe hepatic complications (subcapsular hematoma, liver rupture), requiring adjunctive medical therapy, such as plasma exchange, surgery or liver transplantation.

Key words: HELLP syndrome, acute fatty liver of pregnancy, pregnancy, liver dysfunction.

¹Unidad de Trasplante Hepático, Hospital del Salvador. Servicio de Gastroenterología Clínica Tabancura y Clínica Las Lilas, Santiago, Chile.

Recibido: 15 de abril de 2013

Aceptado: 25 de mayo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Cristián Muñoz Troncoso
Avenida Salvador 364, Providencia, Santiago, Chile.

Tel.: (+56 2) 25754263

E-mail: crmt@vtr.net

Consideraciones generales

El síndrome HELLP (acrónimo del inglés *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count*) y el hígado graso agudo del embarazo o AFLP (del inglés *acute fatty liver of pregnancy*) son causa de disfunción hepática en la embarazada y representan una urgencia médico-obstétrica. HELLP se considera tradicionalmente una complicación de la preeclampsia (PE) grave, con incidencia estimada en 0,1-0,6% de todos los embarazos y hasta 12% de las mujeres con preeclampsia¹. AFLP, por su parte, se presenta en 1 por 7.000-15.000 embarazos². Ambas condiciones involucran riesgo de mortalidad materna y fetal, con cifras de hasta 24% de muerte materna y 40% en el caso del bebé³.

El AFLP corresponde a una enfermedad infiltrativa, con esteatosis microvesicular y asociada a defectos enzimáticos hereditarios en la beta oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. En HELLP, alteraciones en el desarrollo vascular de la placenta pueden condicionar isquemia placentaria y liberación de mediadores a la circulación materna, que causan disfunción endotelial, activación de la coagulación y desarrollo de microangiopatía trombótica, así como hepatotoxicidad directa^{4,5}. HELLP es más frecuente en mujeres de raza blanca, multiparas y > 25 años, mientras que en AFLP, 40%-50% de las pacientes son nulíparas y con mayor incidencia en embarazos gemelares⁶.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Se manifiestan hacia el tercer trimestre del embarazo, con presentación clínica variable, incluyendo desde pacientes asintomáticas a casos con insuficiencia hepática grave, disfunción multiorgánica, o hematoma/rotura hepática⁶. El cuadro inicial puede ser inespecífico, con malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, cefalea y dolor en hemiabdomen superior (epigastrio y/o hipocondrio derecho). En AFLP se puede agregar ictericia, coluria, ascitis y encefalopatía hepática⁷. La polidipsia, con o sin poliuria, resulta una manifestación precoz y frecuente en AFLP⁸. En el caso de HELLP, la ictericia es infrecuente (5%) y más de 80% de los casos presenta manifestaciones de PE⁹.

El AFLP puede mostrar hiperbilirrubinemia de predominio directo (5-15 mg/dL), transaminitis leve a moderada (< 1.000 UI/L), leucocitosis, hiperamonemia, hipoglicemia e hipoprotrombinemia. En formas graves y/o avanzadas, es posible encontrar coagulación intravascular diseminada (CID), acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda (IRA). En HELLP existe anemia hemolítica microangiopática (frotis sanguíneo con esquistocitos, elevación de LDH sérica y haptoglobina baja) asociada a hipertransaminasemia leve a moderada, trombocitopenia e hiperbilirrubinemia generalmente leve y de predominio indirecto. La protrombinemia se encuentra conservada, a menos que exista CID o daño hepático grave.

Artículos de Revisión

Después del parto, la mayoría de las pacientes presentan una mejoría paulatina, sin embargo, en algunos casos puede existir agravamiento o desarrollo de complicaciones. Por otro lado, cerca de un tercio de las pacientes puede debutar con su enfermedad después del parto.

No es infrecuente una sobreposición (*overlap*) entre AFLP y HELLP: hasta 50% de AFLP presentan manifestaciones de PE o de HELLP, y en una proporción significativa de pacientes con eclampsia existe hígado graso⁶. Esta situación ha hecho pensar en elementos patogénicos comunes⁷.

El riesgo de recurrencia de HELLP en embarazos posteriores es de 3-27%¹³, existiendo además un riesgo aumentado de PE, parto prematuro, retardo del

crecimiento intrauterino (RCIU) y desprendimiento de placenta⁴. En el caso de AFLP, la información sobre el riesgo de recurrencia es limitada⁶. En caso de un nuevo embarazo, se recomienda seguimiento estrecho durante el tercer trimestre.

Imágenes, histología y criterios diagnósticos

La principal utilidad de los estudios de imágenes es descartar patología biliar y un hematoma o infarto hepático. Tanto la ecotomografía como la tomografía computada (TC) tienen un rendimiento diagnóstico insatisfactorio para demostrar infiltración grasa¹⁰. La biopsia hepática no suele ser necesaria y el escenario de coagulopatía la hace riesgosa. La sistematización de los hallazgos clínicos y de laboratorio a través de los criterios de Swansea (Tabla 1) facilita la tarea diagnóstica en AFLP¹¹. Para HELLP existen dos sistemas de clasificación disponibles⁴ (Tabla 2): la clasificación de Tennessee, con un papel esencialmente diagnóstico¹² y la clasificación de Mississippi, útil para evaluar gravedad, donde un HELLP clase I tiene un pronóstico menos favorable y una recuperación más lenta⁴.

Diagnóstico diferencial y complicaciones

El diagnóstico diferencial de una falla hepática aguda durante el tercer trimestre del embarazo debe considerar, además de HELLP y AFLP, hepatitis viral aguda, toxicidad o daño hepático inducido por medicamentos (DHIM) y patología biliar⁷. Si existen elementos de microangiopatía trombótica, es necesario incluir púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), síndrome hemolítico urémico y síndrome antifosfolípidos⁶. De esta manera, dentro del estudio se requiere serología viral (A-B-C-E, CMV, EBV y HSV), historia farmacológica exhaustiva e imágenes como evaluación inicial. Estudios como ADAMTS13 (PTT) y marcadores de autoinmunidad dependerían del escenario clínico y de laboratorio básico.

Las principales complicaciones en HELLP incluyen la coagulación intravascular diseminada (CID), desprendimiento de placenta, insuficiencia renal aguda (IRA), edema pulmonar / síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), eclampsia, y hematoma hepático subcapsular⁶. En AFLP, las complicaciones más graves incluyen infecciones, hemorragia (digestiva, ginecológica), IRA, coagulopatía e hipoglicemia⁷.

Manejo de la paciente con HELLP o AFLP

El manejo de este tipo de pacientes debiera ser en un centro terciario y por un equipo multidisciplinario. La base del tratamiento es la interrupción del embarazo y el manejo médico intensivo de la insuficiencia hepática materna y complicaciones asociadas. Es

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Swansea para AFLP

Seis o más de los siguientes criterios en ausencia de otra explicación:
• Vómitos
• Dolor abdominal
• Polidipsia/poliuria
• Encefalopatía
• Hiperbilirrubinemia ($> 14 \mu\text{mol/L}$)
• Hipoglicemia ($< 4 \text{ mmol/L}$)
• Hiperuricemia ($> 340 \mu\text{mol/L}$)
• Leucocitosis ($> 11 \times 10^6/\text{L}$)
• Ascitis o Hígado hiperecogénico en Ultrasonido Elevación de SGOT/SGPT (AST/ALT) ($> 42 \text{ UI/L}$)
• Hiperamonemia ($> 47 \mu\text{mol/L}$)
• Disfunción renal (creatinina $> 150 \mu\text{mol/L}$)
• Coagulopatía (Tiempo de protrombina $> 14 \text{ seg}$ o TTPA $> 34 \text{ seg}$)
• Esteatosis microvesicular en biopsia hepática

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; TTPA: Tiempo parcial de tromboplastina activado.

Tabla 2. Sistemas de clasificación usados en síndrome HELLP

Criterios de Tennessee • AST $> 70 \text{ UI/L}$ • LDH $> 600 \text{ UI/L}$ • Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$
Criterios de Mississippi AST $> 40 \text{ UI/L}$ y LDH $> 600 \text{ UI/L}$ y: • Clase I: plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ • Clase II: plaquetas $50.000\text{-}100.000/\text{mm}^3$ • Clase III: plaquetas $100.000\text{-}150.000/\text{mm}^3$

AST: aspartato aminotransferasa; LDH: Lactato Deshidrogenasa.

recomendable la realización de imágenes para descartar complicaciones hepáticas y se debe valorar la condición fetal.

Coagulopatía

La transfusión de hemoderivados es esencial en la prevención y manejo de complicaciones hemorrágicas perioperatorias, teniendo como metas INR < 1,5, plaquetas > 50.000 y fibrinógeno > 100 mg/dL. El uso de factor VIIa recombinante es planteable de cara a procedimientos invasivos con alto riesgo de sangrado y previa reposición de hemoderivados convencionales¹³.

Estabilización cardiocirculatoria y profilaxis anticonvulsivante

El manejo de los fluidos debe ser cuidadoso, evitando una sobre-expansión y congestión pulmonar¹⁴. El manejo de la hipertensión considera el uso de vasodilatadores como nifedipino, hidralazina o labetalol. El sulfato de magnesio representa la mejor alternativa como profilaxis anticonvulsivante, además de colaborar en el manejo de la hipertensión arterial (HTA) debido a su acción vasodilatadora¹⁵.

Hipoglicemia y encefalopatía hepática

En pacientes con disfunción hepática grave, se debe monitorizar glicemia y aportar soluciones glucosadas si es necesario⁷. La lactulosa puede ser utilizada en el manejo de encefalopatía asociada con niveles elevados de amonio¹⁰.

Interrupción del embarazo

Establecido el diagnóstico de AFLP se debe interrumpir el embarazo en forma urgente. En HELLP, se debe finalizar el embarazo de manera inmediata si se trata de paciente con > 34 sem de gestación, sufrimiento fetal o disfunción orgánica materna. En pacientes estables con < 34 sem, se deben administrar esteroides (betametasona o dexametasona) para favorecer la maduración pulmonar fetal y finalizar el embarazo dentro de las siguientes 24-48 h⁶. Habitualmente se prefiere la cesárea como vía de parto, pero en casos seleccionados, con condiciones obstétricas favorables y estabilidad materna, podría plantearse un parto vaginal⁷. Es recomendable el uso de antibióticos profilácticos para la prevención de infección puerperal⁶.

Plasmaféresis y terapia médica adyuvante

En AFLP y HELLP complicados con disfunción orgánica múltiple (DOM) y sin respuesta adecuada al tratamiento convencional, se han comunicado experiencias favorables utilizando plasmaféresis (PF) como terapia puente en espera de recuperación funcional hepática, o de un trasplante. El recambio plasmático permitiría remoción de endotoxinas, reposición de proteínas y factores de coagulación, y mejoría de la

función renal¹⁶. En AFLP tendría un efecto hepatoprotector, reduciendo la injuria mitocondrial asociada al stress oxidativo y mecanismos proapoptóticos activados¹⁷. En HELLP, la remoción de factores humorales derivados de la placenta, junto a la suplementación de factores de coagulación, disminuyen la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos¹⁸.

Martin y Jin han comunicado experiencias favorables con PF en pacientes con AFLP y DOM, confirmando su efectividad y seguridad^{16,19}. Existen también reportes con buenos resultados en HELLP grave complicado con infarto hepático extenso¹⁸. Chu y cols, reportaron recientemente una serie de 11 pacientes con AFLP y DOM, tratados con combinación de PF y hemodiafiltración continua, que facilita el manejo de fluidos y sobrecarga de volumen, preservando la estabilidad hemodinámica del paciente²⁰.

Respecto al uso de esteroides, la evidencia no sustenta con claridad un beneficio en la madre, aun cuando se ha reportado que podría acelerar la recuperación del recuento plaquetario en HELLP²¹. En AFLP, no existe evidencia de utilidad.

Trasplante hepático en HELLP y AFLP

Ocasionalmente, pacientes con formas graves de HELLP o AFLP pueden requerir de un trasplante hepático. De acuerdo a datos del *European Liver Transplantation Registry* (ELTR), 10 de 75.530 trasplantes realizados entre 1968 y 2008 fueron por falla hepática asociada a AFLP y HELLP²².

En casos seleccionados y graves de AFLP, con deterioro progresivo de la función hepática, sin evidencia de mejoría durante las siguientes 48 a 72 h post-parto, se ha planteado el trasplante hepático⁶, con excelente sobrevida a largo plazo²³. En HELLP complicados con hematoma / rotura hepática que desarrollan necrosis hepática masiva y falla hepática secundaria, o frente a un daño hepático grave no reparable y con sangrado activo no controlable, debe considerarse el trasplante hepático^{10,24}.

Manejo del hematoma y rotura hepática

Los pacientes con un hematoma hepático contenido debieran ser manejados de manera conservadora, con monitorización hemodinámica estrecha y seguimiento imagenológico, reservando la cirugía para casos de rotura libre, inestabilidad hemodinámica, hemorragia activa o hematoma que aumenta de tamaño²⁴. En caso de rotura de un hematoma subcapsular, la estrategia habitual se basa en técnicas compresivas como el *packing*. La obliteración de la arteria hepática mediante ligadura quirúrgica o embolización transarterial puede representar una alternativa, así como una resección hepática segmentaria. Frente a una hemorragia grave

Artículos de Revisión

y no controlable, es planteable una hepatectomía total y *shunt* portocavo temporal, seguido de un trasplante hepático de urgencia²⁵.

Resumen

El síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*) y el hígado graso agudo del embarazo (*acute fatty liver of pregnancy -AFLP*), son causa de disfunción hepática en el tercer trimestre del embarazo y condicionan riesgo de mortalidad materna fetal. Se pueden presentar diversas complicaciones como insuficiencia renal aguda y

coagulopatía, entre otras. El diagnóstico oportuno, la interrupción del embarazo y un manejo de sostén adecuado permiten sacar adelante a la mayoría de las pacientes. En algunos casos, a pesar de un manejo convencional adecuado, la enfermedad puede evolucionar con disfunción multiorgánica, insuficiencia hepática progresiva o complicaciones hepáticas graves (hematoma subcapsular, rotura hepática), requiriendo de terapia médica adyuvante, como la plasmaféresis, cirugía o incluso trasplante hepático.

Palabras clave: Síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo, embarazo, disfunción hepática.

Referencias

- 1.- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-6.
- 2.- Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 35: 101-6.
- 3.- Ferreiro E, Rey C, Vázquez M, Carbajales A, Alonso MJ, Moral E. Síndrome ELLP, un diagnóstico diferencial complicado. *Clin Invest Gin Obst* 2012; 39: 128-31.
- 4.- Mufti AR, Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 247-69.
- 5.- Abildgaard U, Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 166: 117-23.
- 6.- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067-76.
- 7.- Zapata R. Hígado agudo graso del embarazo y síndrome HELLP. *Gastr Latinoam* 2004; 15: 150-7.
- 8.- Reyes H. Acute fatty liver of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 69-81.
- 9.- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
- 10.- Ko H, Yoshida EM. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006; 20: 25-30.
- 11.- Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876-80.
- 12.- Matin A, Sass DA. Liver disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 335-53.
- 13.- Collyer TC, Holbrook SP, Lyons G. Anaesthetic management of the pregnant patient with liver disease. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2011; 1: 162-7.
- 14.- de la Peña M, Benítez L, López AC, Fernández MM. Hígado graso agudo del embarazo. *Prog Obstet Gineco* 2012; 55: 321-5.
- 15.- Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations-Critical illness and pregnancy. *Crit Care* 2011; 15: 227.
- 16.- Martin JN Jr, Briery CM, Rose CH, Owens MT, Bofill JA, Files JC. Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher* 2008; 23: 138-43.
- 17.- Tang W, Huang Z, Wang Y, Bo H, Fu P. Effect of plasma exchange on hepatocyte oxidative stress, mitochondria function, and apoptosis in patients with acute fatty liver of pregnancy. *Artif Organs* 2012; 36: E39-47.
- 18.- Chou MM, Chen YF, Kung HF, Liu CK, Sun L, Chen WC, et al. Extensive hepatic infarction in severe preeclampsia as part of the HELLP syndrome: evolution of CT findings and successful treatment with plasma exchange therapy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 418-20.
- 19.- Jin F, Cao M, Bai Y, Zhang Y, Yang Y, Zhang B. Therapeutic effects of plasma exchange for the treatment of 39 patients with acute fatty liver of pregnancy. *Discov Med* 2012; 13: 369-73.
- 20.- Chu YF, Meng M, Zeng J, Zhou HY, Jiang JJ, Ren HS, et al. Effectiveness of combining plasma exchange with continuous hemodiafiltration on acute fatty liver of pregnancy complicated by multiple organ dysfunction. *Artif Organs* 2012; 36: 530-4.
- 21.- Pourrat O, Pierre F. Utilité de la corticothérapie dans le syndrome HELLP: mythe ou réalité ? *La Revue de médecine interne* 2012; 33: 297-9.
- 22.- Heneghan MA, Selznier M, Yoshida EM, Mullhaupt B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol* 2008; 49: 507-19.
- 23.- Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64.
- 24.- Shames BD, Fernández LA, Sollinger HW, Chin LT, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005; 11: 224-8.
- 25.- Varotti G, Andorno E, Valente U. Liver transplantation for spontaneous hepatic rupture associated with HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111: 84-5.