

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Oportunidades en Hepatología

“Enfermedades hepáticas y embarazo”

Javier Crespo

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander



digestiV@ldecilla®



Pregnancy and liver disease

Rachel H. Westbrook^{1,*}, Geoffrey Dusheiko¹, Catherine Williamson²

¹The Royal Free Hospital, Sheila Sherlock Liver Centre, Pond Street, London NW3 2QG, UK; ²Division of Women's Health, 2nd Floor, Hodgkin Building, Guy's Campus, King's College London, London SE1 1UL, UK

CME

ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy

Tram T. Tran, MD, FACP, FAASLD¹, Joseph Ahn, MD, MS, FACP² and Nancy S. Reau, MD, FAASLD, FAGA³

Consultation for liver disease in pregnant women is a common and oftentimes vexing clinical consultation for the gastroenterologist. The challenge lies in the need to consider the safety of both the expectant mother and the unborn fetus in the clinical management decisions. This practice guideline provides an evidence-based approach to common diagnostic and treatment challenges of liver disease in pregnant women.

1. **Cambios fisiopatológicos durante el embarazo.**
2. **Enfermedades hepáticas durante el embarazo.**
 - **Enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo.**
 - **Enfermedades hepáticas coincidentes con el embarazo.**
 - **Enfermedades hepáticas preexistentes**
3. **TxH y embarazo.**

Cardiovascular: Aumento de FC y GC, disminución de TA y resistencia vascular sistémica, aumento volumen plasmático 50%, disminución drenaje venoso extremidades inferiores.

Piel: Arañas vasculares y eritema palmar.

Hígado: Tamaño y volumen sanguíneo normal.

Sistema biliar: Alteración producción ácidos biliares y colesterol, disminución motilidad vesícula biliar.

Biopsia hepática normal.

Table 1. Physiological Changes in Liver Tests During Normal Pregnancy

Test	Normal Range
Bilirubin	Unchanged or slightly decreased
Aminotransferases	Unchanged
Prothrombin time	Unchanged
Alkaline phosphatase	Increases 2 to 4-fold
Fibrinogen	Increases 50%
Globulin	Increases in α and β globulins
α -fetoprotein	Moderate increase, especially with twins
WBC	Increases
Ceruloplasmin	Increases
Cholesterol	Increases 2-fold
Triglycerides	Increases
Globulin	Decreases in gamma-globulin
Hemoglobin	Decrease in later pregnancy

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Qué sugiere una enfermedad hepática durante el embarazo.

Tabla 2. Síntomas y signos que deben sugerir la existencia de una enfermedad hepática en una embarazada

Aparición de náuseas y vómitos en el segundo o tercer trimestre

Prurito, especialmente en palmas de manos y plantas de pies

Ictericia

Coluria

Dolor abdominal epigástrico

Poliuria/polidipsia

Lo sugieren

- Elevación de GPT
- Bilirrubina
- Descenso protrombina

No lo sugieren:

- Elevación FA (placenta)
- Disminución albúmina (hemodilucción)
- Arañas vasculares (estrógenos)

IMAGING

Recommendations:

2. Ultrasound is safe and the preferred imaging modality used in assessment of abnormal liver tests suggestive of biliary tract disease (strong recommendation, low level of evidence).
3. Magnetic resonance imaging (MRI) without gadolinium can be used in the second and third trimester (conditional recommendation, low level of evidence).
4. Computed tomography (CT) scans carry a risk of teratogenesis and childhood hematologic malignancies but may be used judiciously with minimized radiation protocols (2–5 rads) (conditional recommendation, very low level of evidence).

SAFETY OF ENDOSCOPY IN PREGNANCY

Recommendations:

5. Endoscopy is safe in pregnancy but should be deferred until the second trimester if possible (strong recommendation, low level of evidence).
6. Meperidine and propofol can be used for endoscopic sedation (strong recommendation, moderate level of evidence).

1. Enfermedades hepáticas exclusivas del embarazo.

- Hiperemesis gravídica
- Colestasis intrahepática del embarazo.
- Preeclampsia.
- HELLP
- Esteatosis hepática aguda del embarazo

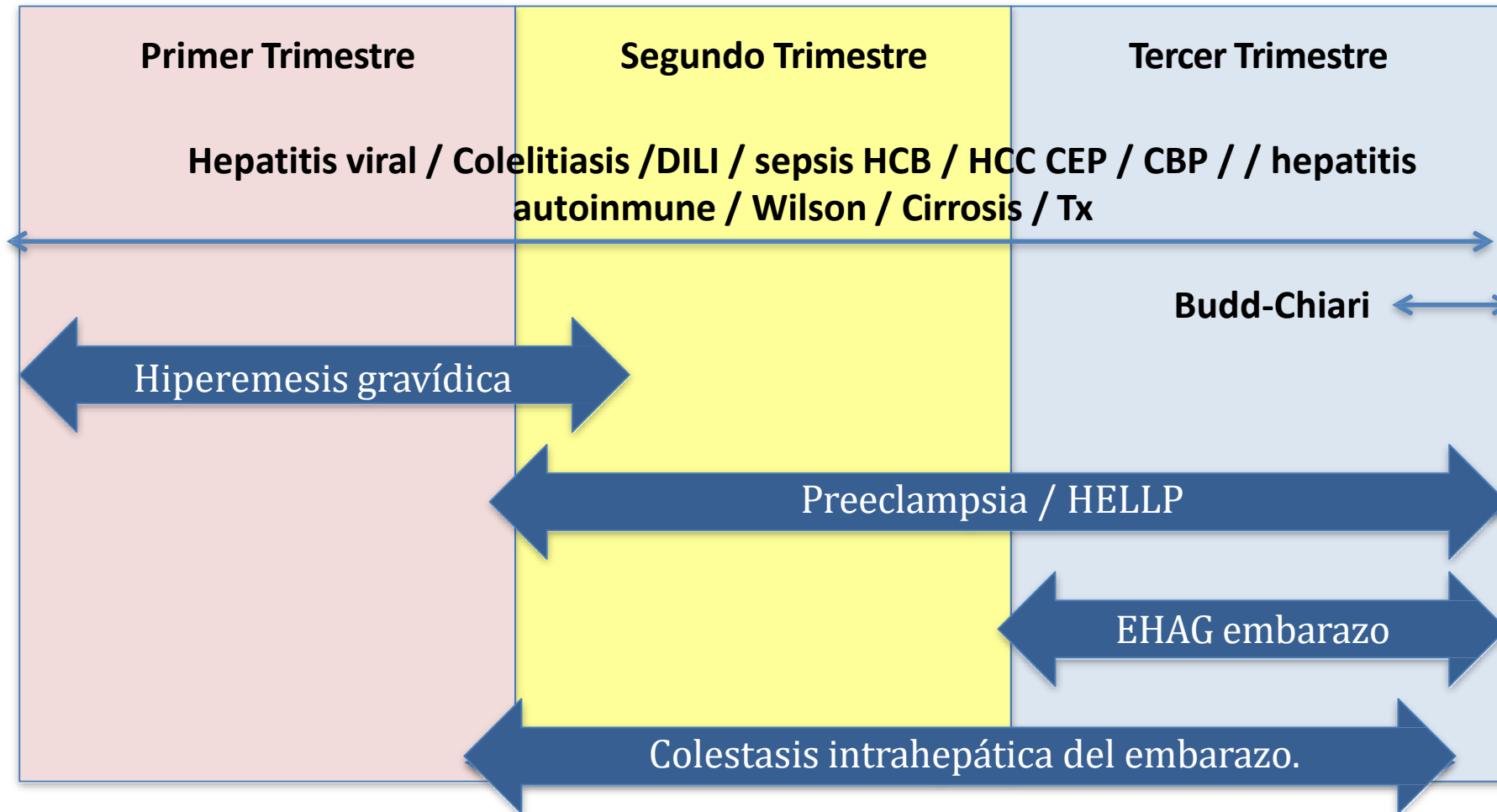
2. Enfermedades hepáticas coincidentes con el embarazo:

- Hepatitis viral
- Colelitiasis
- Budd-Chiari (más frecuente en el postparto)
- DILI / sepsis

3. Enfermedades hepáticas preexistentes

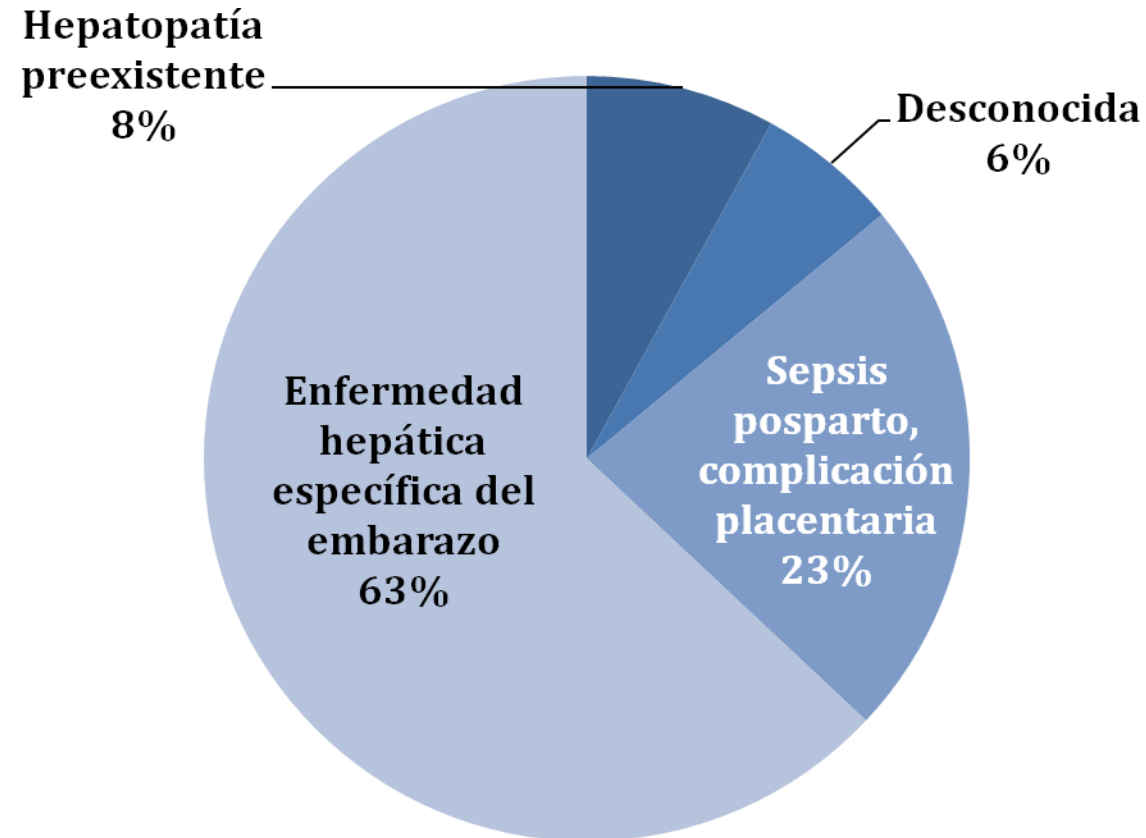
- HCB / HCC
- CEP / CBP // hepatitis autoinmune
- Wilson
- Cirrosis / TxH

Enfermedades hepáticas y embarazo.
Diagnóstico diferencial.



Enfermedades hepáticas y embarazo.

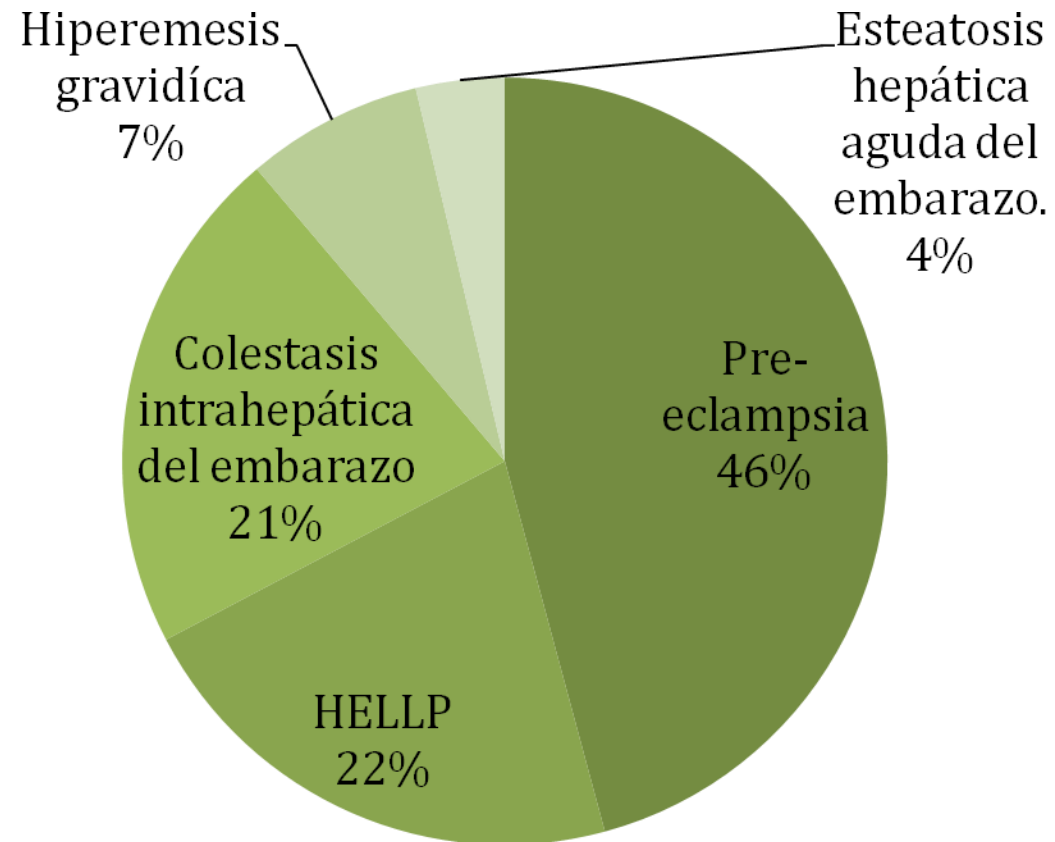
GPT, GGT y/o bilirrubina anormales y embarazo (3%).



**N= 4377 partos en 15 meses ; 142 pacientes con Alt. PFH
3% embarazos . Desde una enfermedad banal hasta IHAG.**

Enfermedades hepáticas y embarazo.

GPT, GGT y/o bilirrubina anormal durante el embarazo.



Hiperemesis gravídica.

-
- Prevalencia:** 0,3 – 2% embarazos.
- Momento:** - Primer trimestre del embarazo.
- Patogenia:** - Embarazo múltiple. BMI elevado.
- DM, hipertiroidismo (60%).
- Clínica:** - Deshidratación. Cetosis.
- Pérdida > 5% peso.
- > ALT / AST (2-4). > Bilirrubina (2-4).
- Tratamiento:** Fluidoterapia / antieméticos / Vitaminas B1-B6 / NPT
- Consecuencias maternas:** Ninguna
- Consecuencias recién nacido:** Prematuridad (hasta 40%)
Muerte fetal intrauterina (1-3%)
Hemorragia
-

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Hiperemesis gravídica.

Indication	Drug	FDA classification	Fetal effects
Hyperemesis gravidarum	Antihistamine H1-receptor blockers (e.g., doxylamine)	A	No adverse fetal effects reported Safe and first line for HG where available
	Dopamine antagonists (metoclopramide)	B	No adverse fetal effects reported Reasonable alternative first line treatment for HG
	Phenothiazines (prochlorperazine, chlorpromazine, prochlorperazine)	-	No associated increased risk of fetal malformations or adverse pregnancy outcomes
	Antihistamines (cyclizine)	B	Teratogenic in animal studies In human exposure no increased risk for birth defects has been observed
	Anticholinergics (dicycloverine)		No adverse fetal effects reported Safe in pregnancy
	Serotonin antagonists (ondansetron)	B	Safe in animal studies; little controlled data, but appears safe. Possible increased risk of cardiac septum/cleft palate defects.
	Prednisolone	B	Some studies suggest slightly increased risk of cleft palate if used in first trimester and fetal hypoadrenalism

Momento:

- Segundo y tercer trimestre del embarazo.
- 0,1 – 1,5% embarazos (factor racial; Escandinavia y Chile).
- Más frecuente:

Añosas

Multigesta,

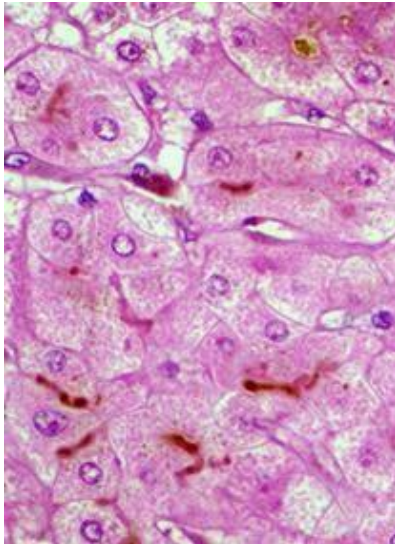
AP colestasis,

Episodios previos

Uso de anticonceptivos.

Antecedentes familiares

Clínica:



- Prurito (palmas y plantas).
- Raro antes de la semana 26 (media aparición 30 semanas).
- Más intenso por la noche.
- Elevación GOT / GPT. GGT < 300 UI/l.
- Elevación ácidos biliares y bilirubina.
- Historia familiar.
- Resolución espontanea 48-72 h después del parto

- Ictericia (20 – 45%)
- Nauseas, vómitos, dolor abdominal leve, astenia

- Esteatorrea. Deficit Vitamina K.

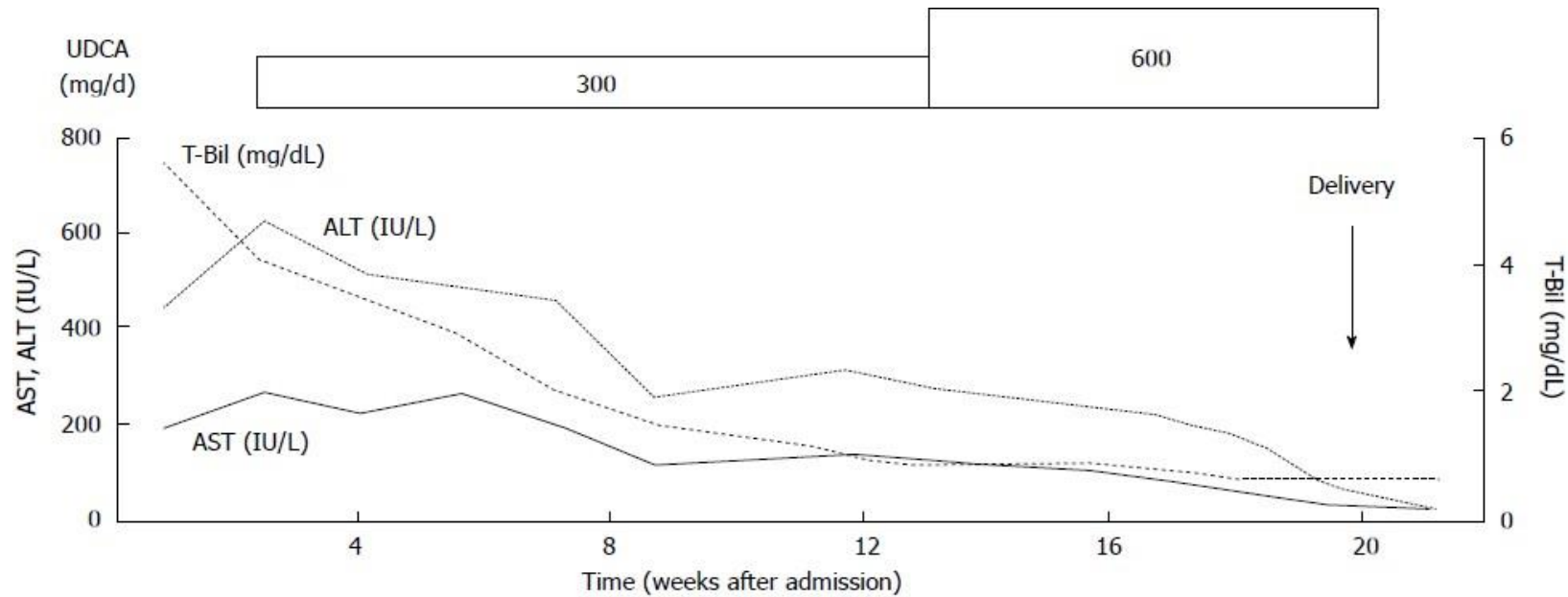
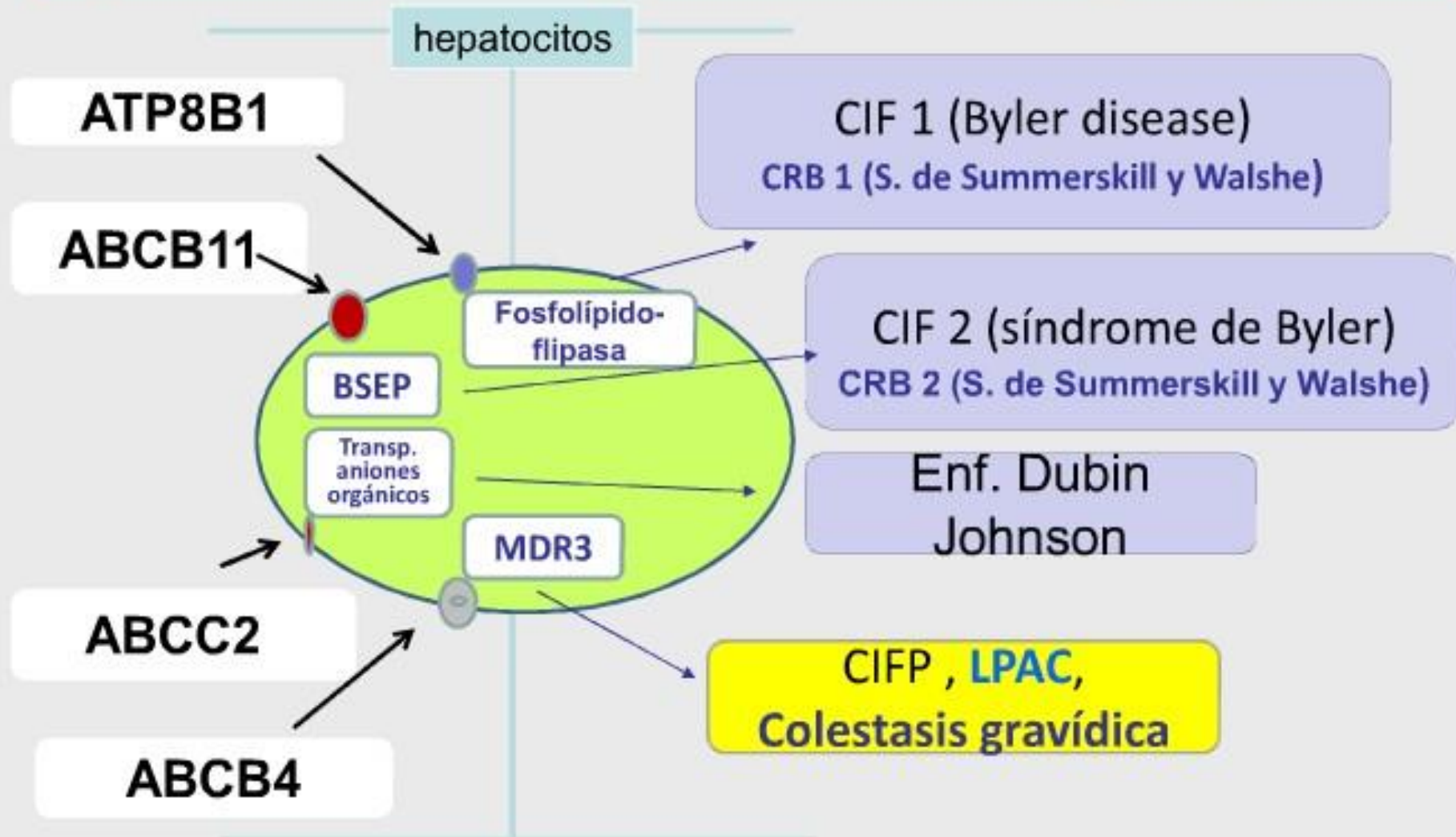
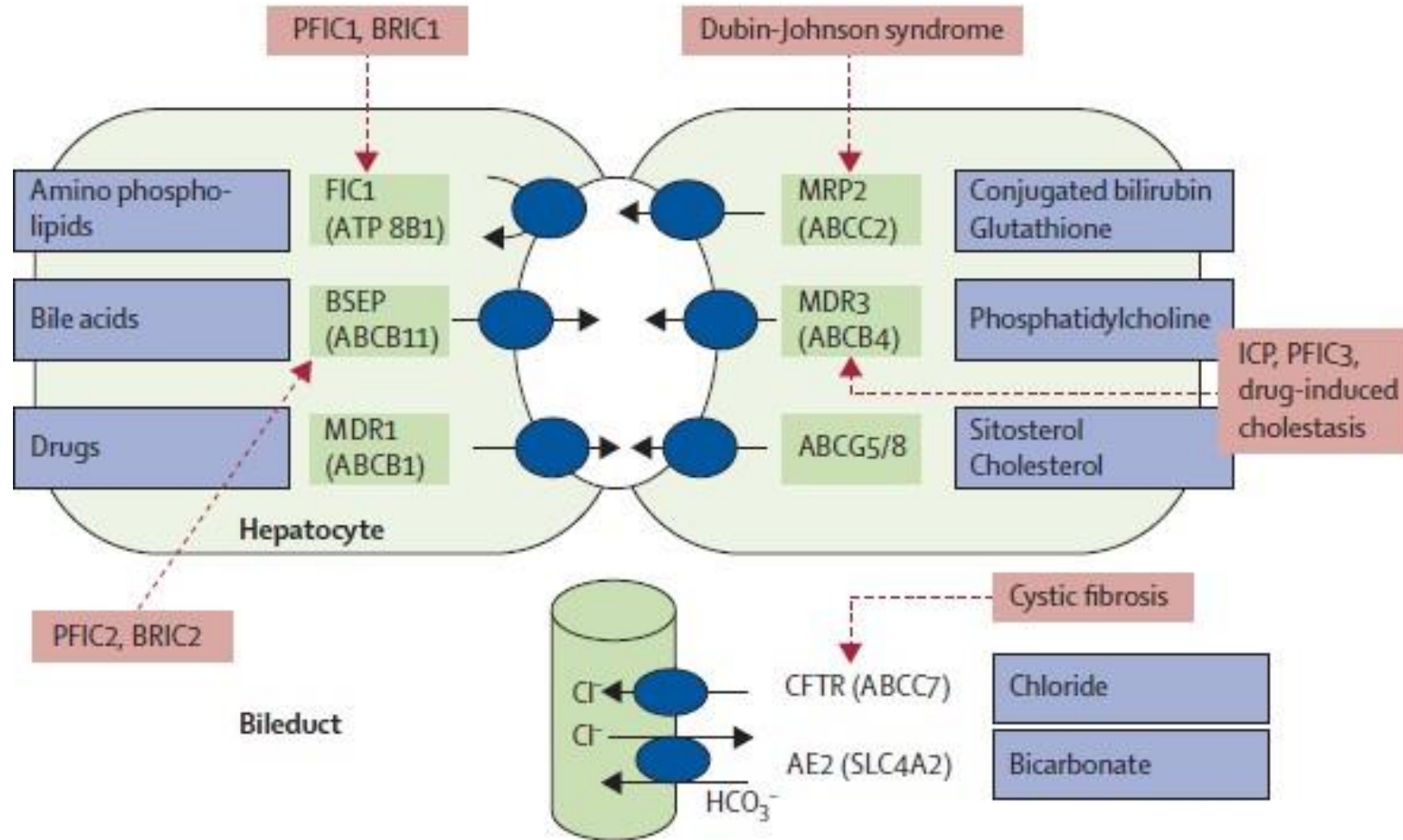


Figure 1 Clinical course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. UDCA: Ursodeoxycholic acid; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; T-Bil: Total bilirubin. Reconstructed from ref [19] with permission.

Colestasis congénitas por defectos en las proteínas transportadoras del polo biliar



Colestasis intrahepática del embarazo.



MDR3 translocates phosphatidylcholine across the canalicular membrane. Lack of this phospholipid leads to the formation of toxic monomeric bile salts in the bile ducts, which in turn results in cholangiocyte injury, pericholangitis, and periductal fibrosis.

Mutations in the MDR3 transporter have been identified in the pathogenesis of drug-induced cholestasis, PFIC3, and cholestasis of pregnancy. Red dotted arrows show the phenotype expressed when a mutation occurs in the targeted transporter gene.

PFIC1=progressive familial intrahepatic cholestasis type 1.

PFIC2=progressive familial intrahepatic cholestasis type 2.

PFIC3=progressive

familial intrahepatic cholestasis type 3.

ABCG5/8=ATP binding cassette transporters G5 and G8.

AE2=anion exchanger.

BSEP=bile salt export pump.

BRIC1=benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1.

BRIC2=benign intrahepatic cholestasis type 2.

CFTR=cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. FIC1=familial intrahepatic cholestasis type 1.

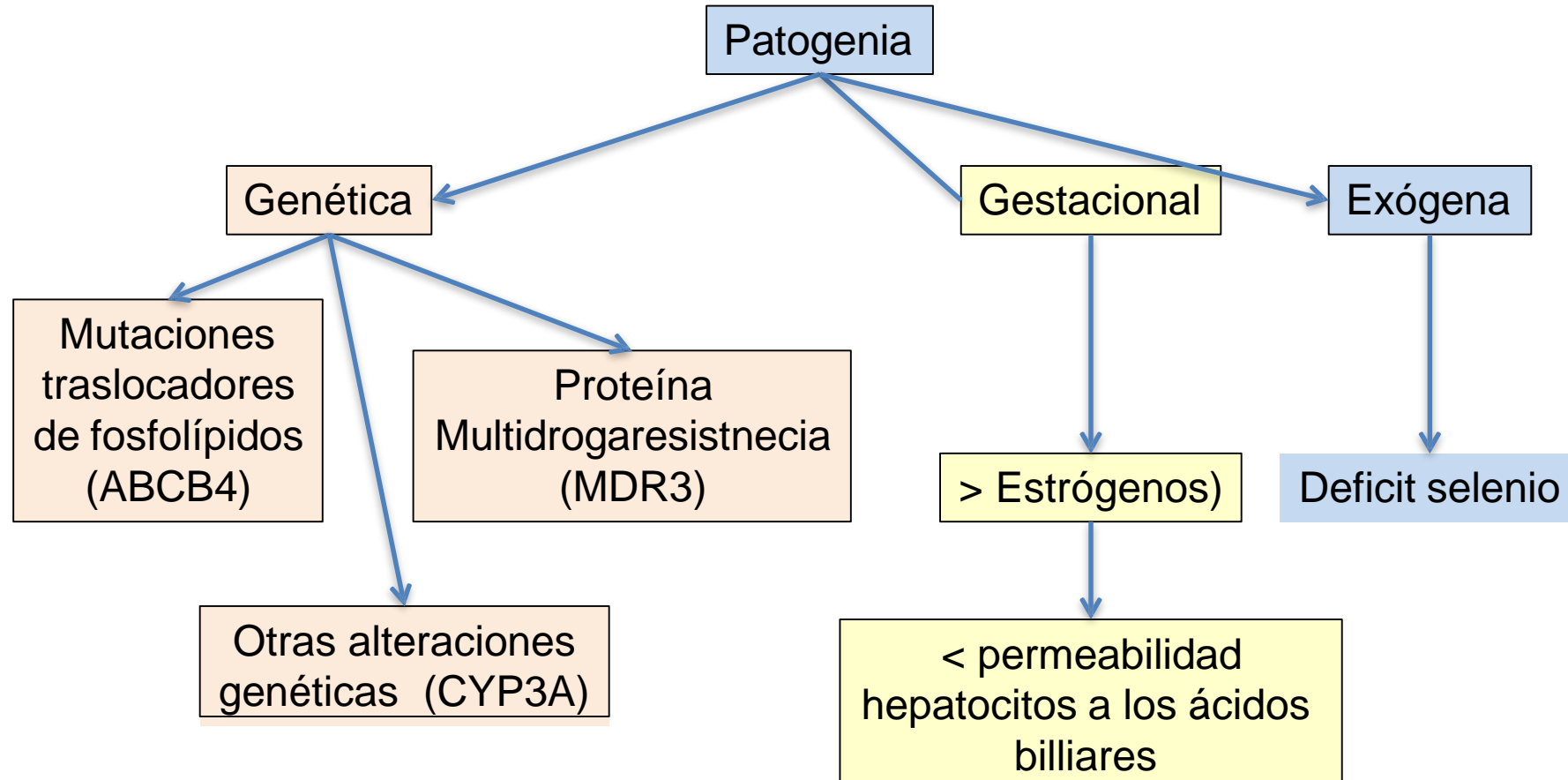
ICP=intrahepatic cholestasis of pregnancy.

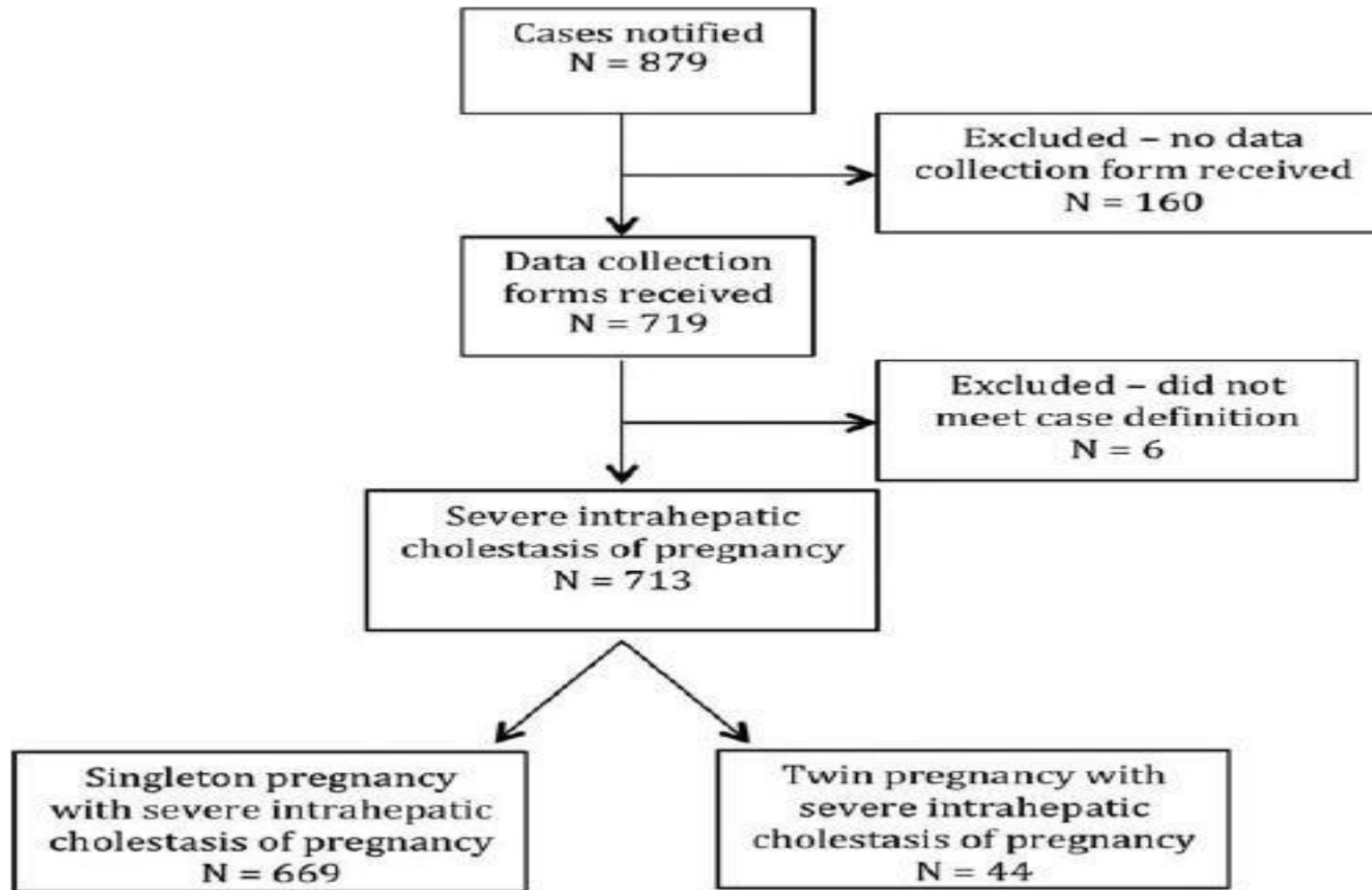
Cl⁻= chloride ion. HCO₃⁻=bicarbonate

ion.

MRP2=multidrug resistance-associated protein 2.

MDR1=multidrug resistance protein 1. MDR3=multidrug resistance protein 3.





Consecuencias recién nacido:

-Prematuridad (hasta 40%)

- Meconio en líquido amniótico (24,8%)

- Hemorragia

Muerte fetal intrauterina (1-3%)

Distress fetal (7,1%)

Muerte fetal 0,4%



Consecuencias maternas:

Ninguna

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Colestasis intrahepática del embarazo.

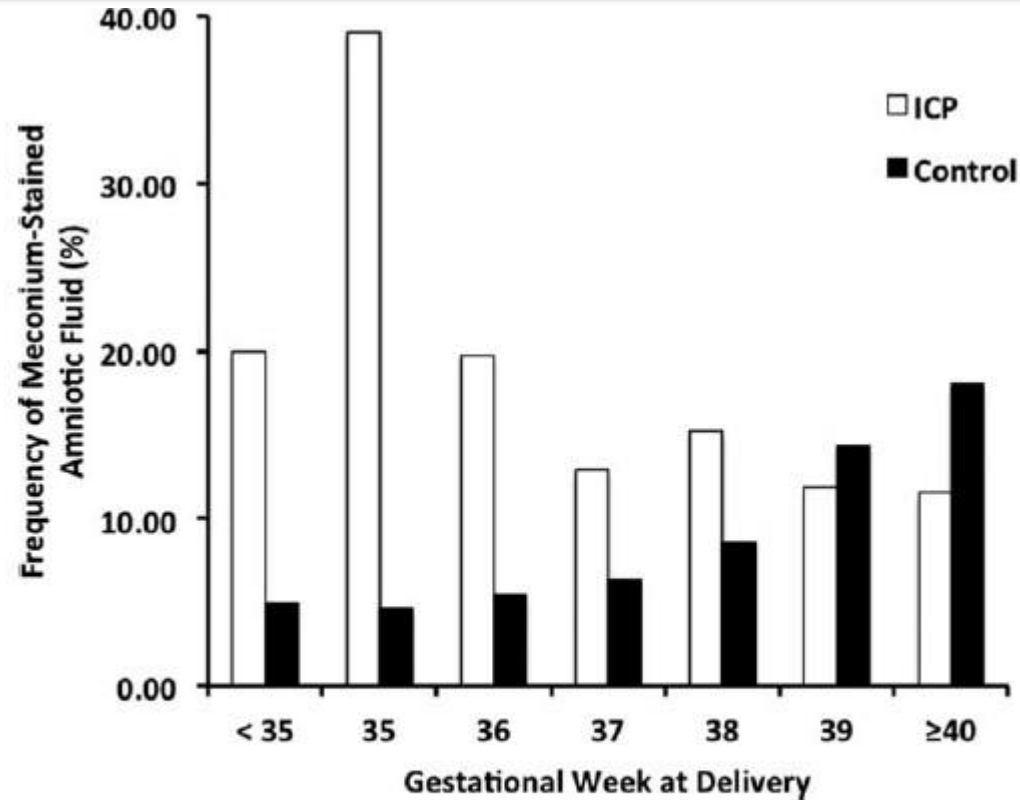


Fig. 3. The incidence of meconium staining of the amniotic fluid by gestational age in 669 women with severe ICP compared with 514,635 controls with a gestational age from 24 to 44 weeks gestation. Gestation was calculated as described.¹⁴

- Elevación ácidos biliares.
- Incremento ácido cólico frente al quenodeosxicólico.
- Relación glicina / taurina disminuida.
- Elevación de transaminasas discreta ($< \times 2-3$)
- Hiperbilirrubinemia inferior a 6 mg%

Diagnóstico:

- Descartar obstrucción biliar (eco).
- Descartar otra causa hepatopatía.
- GOT/GPT elevadas y GGT normal.

Tratamiento:

- No han demostrado beneficio antihistamínicos ni fenobarbital.
- Cuestionable: Colestiramina.
- Primera línea tratamiento: UDCA hasta 20 mg/Kg/d.
- Es seguro para el feto, aunque no se sabe si beneficioso
 - Puede ser necesaria la dexametasona.
 - Rifampicina.; 2ª línea tratamiento en prurito refractario.
 - Vitamina K (si es necesaria).
- Inducir el parto S37-38 (antes si existe sufrimiento fetal).
- Considerar embarazo y parto de alto riesgo.
- Recidiva (10 – 40%)

Intrahepatic cholestasis of pregnancy	Ursodeoxycholic acid	B	Appears safe, no adverse fetal effects reported
	Rifampicin	C	No adequate controlled trials, risk of teratogenicity in first trimester; appears safe in third trimester
	Cholestyramine	C	No adverse fetal effects reported

- Prevalencia que varía entre un 5% y 10% de la población gestante.
- Mayor incidencia antes de los 20 años y después de los 35 años.
- El 75% son primigestas.
- **Clasificación:**
 - Hipertensión gestacional. Preeclampsia.
 - Eclampsia. Hipertensión crónica.
- **Factores de riesgo:**
 - Historia familiar de preeclampsia y eclampsia.
 - Nuliparidad / Embarazo múltiple.
 - Obesidad. / Edad; mayores de 35 años.
 - DM pregestacional.
 - Enfermedad renal crónica / Enfermedades autoinmunes.

Preeclampsia:

- HTA
- Edemas
- Proteinuria

Eclampsia:

- Preeclampsia más síntomas neurológicos (cefaleas, trastornos visuales, convulsiones, coma) + síntomas digestivos (náuseas, vómitos).

- Afectación hepática (GOT / GPT > 20 – 100).

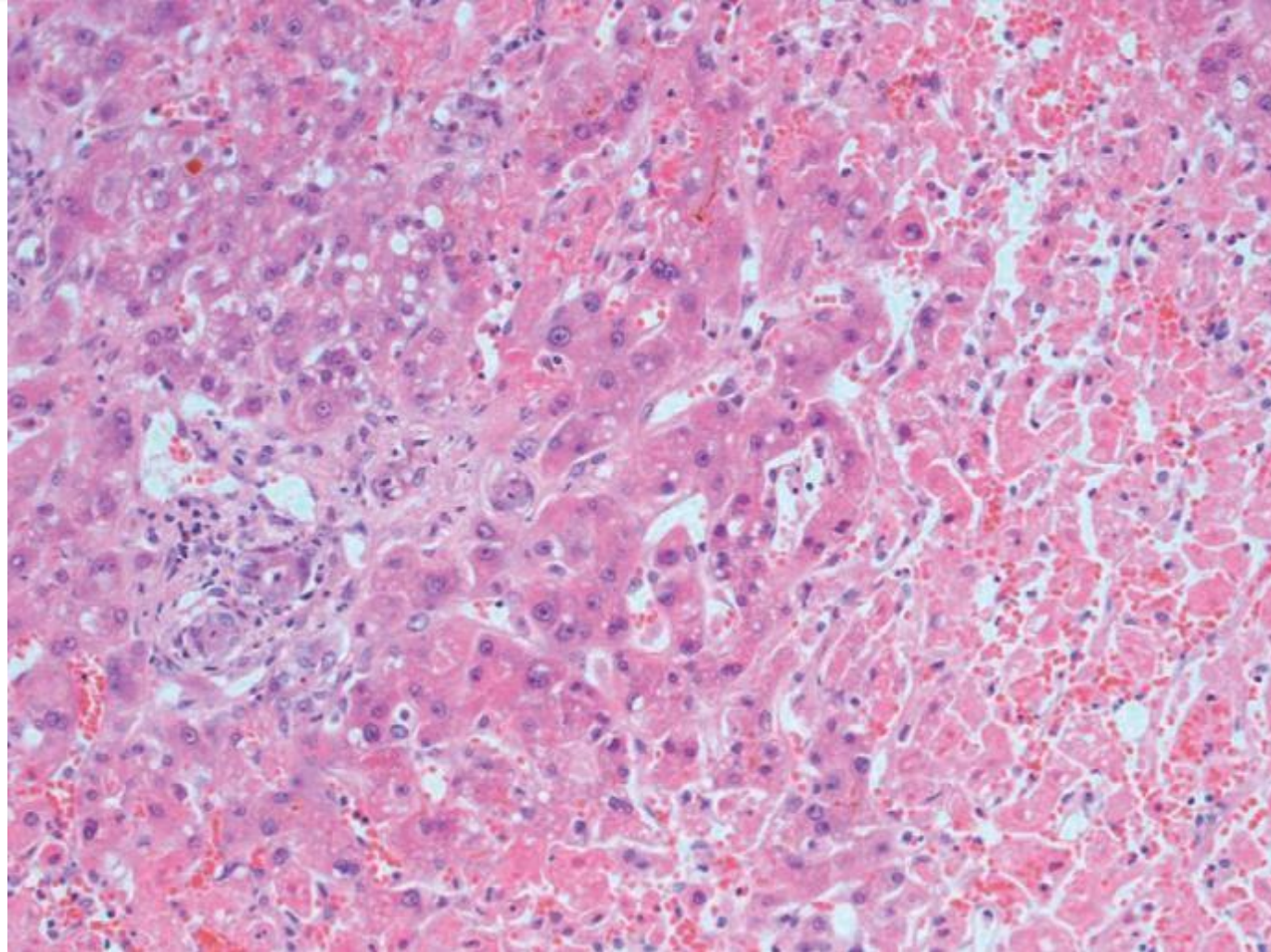
- Si aparece una bilirrubina > 5 mg: Sospechar hemorragia subcapsular o rotura hepática.

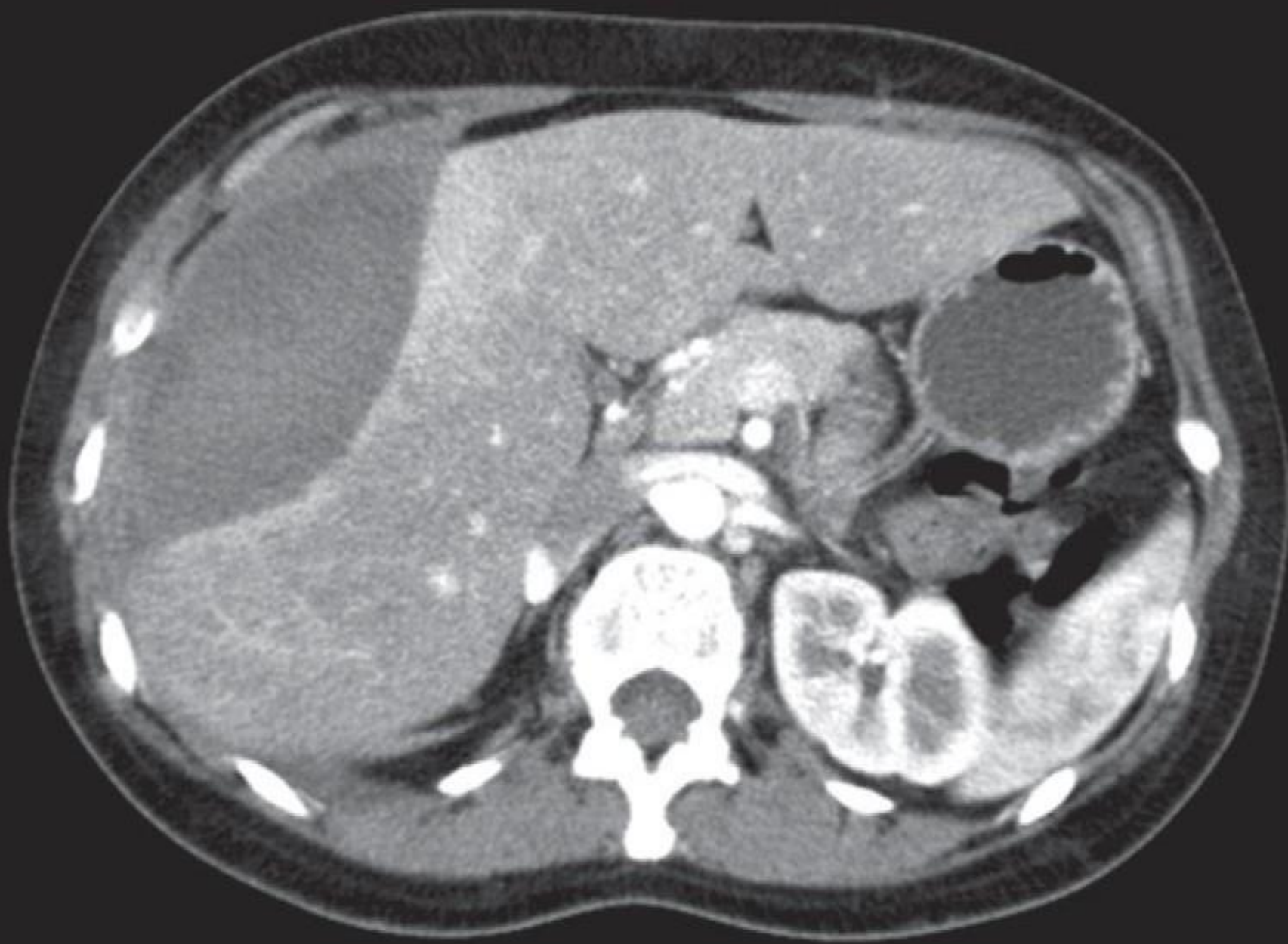
- En casos graves, aparece Hemorragia cerebral, insuficiencia renal, CID, mortalidad materno – fetal.

- **Enfermedad sistémica** (afectación renal, SNC, hematológica, hepática) que afecta hasta al 10% de las embarazadas.
- **HTA** (>140/90 mmHg) y proteinuria 300 mg/d tras 20 semanas o primeras 48 h tras parto.
- **Factores de riesgo**: edad materna extremas, primiparidad, antecedente personal o familiar.
- **Etiología**: mala implantación placentaria – disfunción endotelial

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Eclampsia.





Enfermedades hepáticas y embarazo.
Síndrome HELLP.

4- 20% de las embarazadas con preeclampsia.

70% parto / 30% postparto inmediato.

Recidiva entre el 3 – 25% de los casos.

Anemia hemolítica microangiopática. Esquistocitosis.

Los valores de laboratorio tienden a la normalización a las 48 Horas del parto.

OJO:

- Si no se normaliza la analítica hay que pensar en alguna complicación.
- 15% sin HTA ni proteinuria.
- Complicaciones: Hemotoma subcapsular, rotura hepática.

Enfermedades hepáticas y embarazo. Síndrome HELLP.

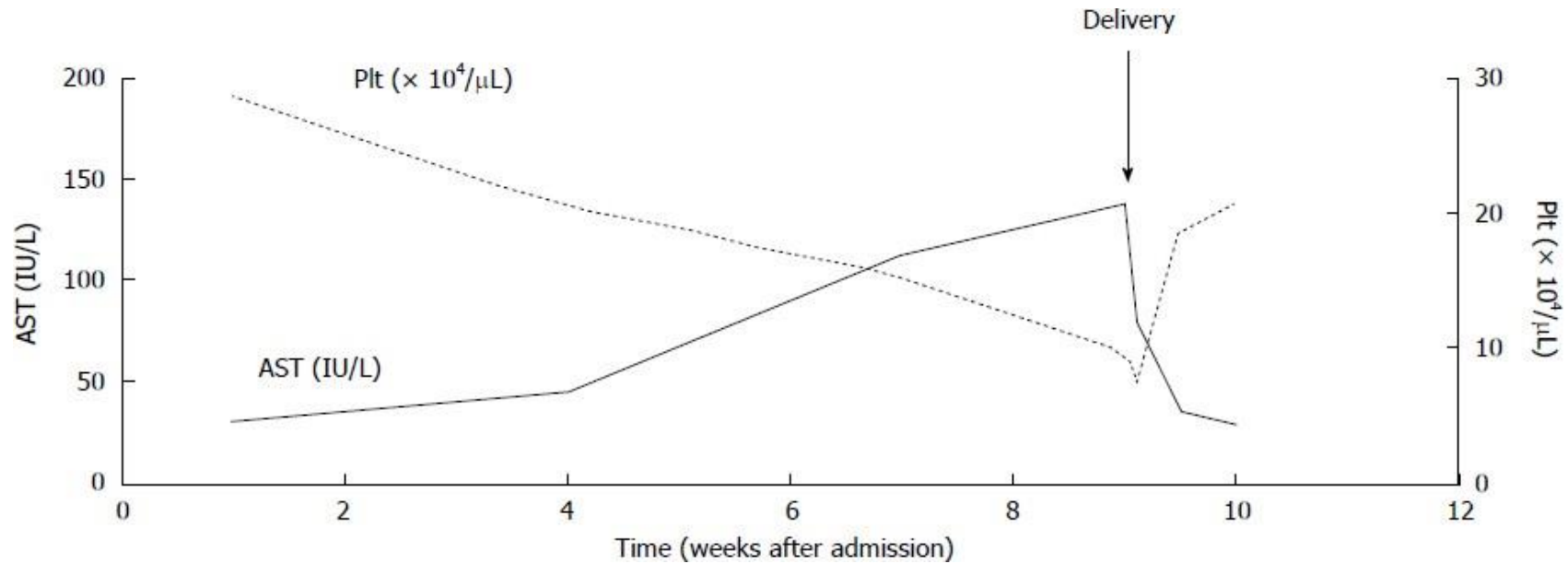


Table 4. Diagnostic Criteria for HELLP Syndrome

H.....	EL.....	LP.....
Hemolysis	Elevated liver tests	Low platelets
Abnormal blood smear LDH >600 U/L Elevated ↑ indirect bilirubin	AST >70U/L	<150,000*

*HELLP syndrome may be subdivided, based on platelet count, into severe/Class 1 (platelets <50,000), moderate/Class 2 (50-99,000), and mild/Class 3 (100-150,000).

Table 3

Classification of HELP Syndrome.

Tennessee classification

- AST > 70 IU/L
- LDH > 600 IU/L
- Platelets < $100 \times 10^9/L$

Mississippi classification

AST > 40 IU/L and LDH > 600 IU/L and

- Class I: platelets < $50 \times 10^9/L$
 - Class II: platelets $50-100 \times 10^9/L$
 - Class III: platelets $100-150 \times 10^9/L$
-

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Trastornos hipertensivos del embarazo.

Hypertensive liver diseases	Labetalol	C	Rare cases of fetal hypoglycaemia, bradycardia and hypotension reported with prolonged use for pre-eclampsia
	Hydralazine	C	Safe from a fetal perspective, may be associated with more maternal complications when compared to labetalol or nifedipine
	Nifedipine	C	Safe with no teratogenic risk

Double blind, randomised, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset pre-eclampsia (PIE Trial): a study protocol

Catherine A Cluver,^{1,2} Susan P Walker,³ Ben W Mol,⁴ Gerard B Theron,¹
David R Hall,¹ Richard Hiscock,⁵ N Hannan,^{2,3} S Tong^{2,3}

Esomeprazole potently decreased sFlt-1 and sEng secretion from placenta and endothelial cells, has strong actions mitigating endothelial dysfunction and has antioxidant properties.

Strengths and limitation of this study

- This is a protocol for a randomised, double blind, placebo controlled clinical trial.
- This is the first trial to assess whether esomeprazole is a treatment option for pre-eclampsia.
- We plan to recruit 120 participants and we have designed this study to be sufficiently powered to identify a prolongation of pregnancy.
- It may be underpowered to show improvements in maternal and perinatal outcomes. Therefore, if the trial yields a positive result, a larger subsequent multicentre study may be needed.

Box 1 Inclusion criteria

A diagnosis of one of the following:

- ▶ Pre-eclampsia¹⁴
- ▶ Gestational hypertension with evidence of pre-eclampsia
- ▶ Pre-existing hypertension with evidence of pre-eclampsia
- ▶ Unclassified proteinuric hypertension

AND

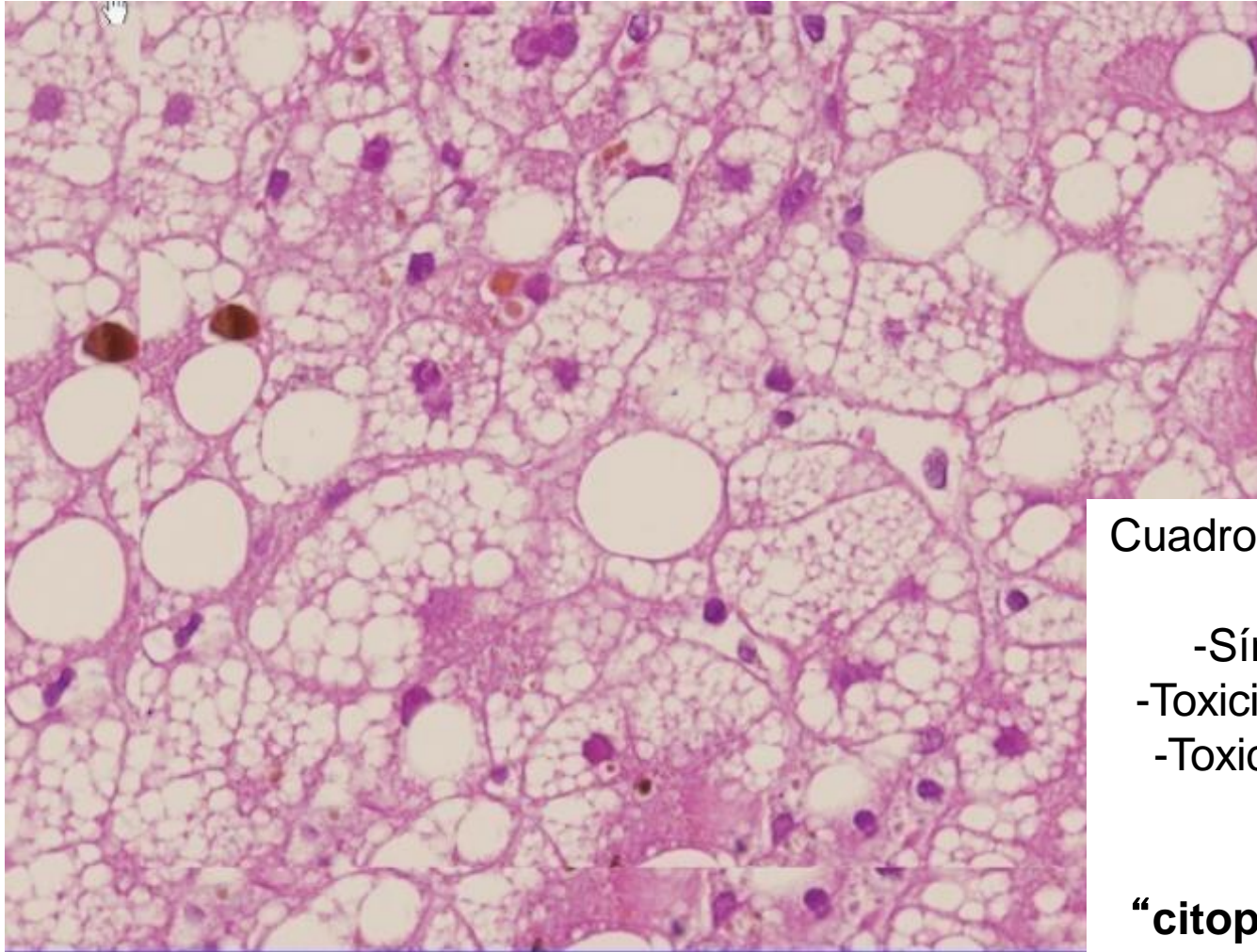
All of the following is present:

- ▶ Gestational age between 26+0 and 31+6 weeks
- ▶ Estimated fetal weight by ultrasound between 500 and 1800 g (if gestation is not certain)
- ▶ Singleton pregnancy
- ▶ The managing clinicians have made the assessment to proceed with expectant management and that delivery is not expected within 48 h
- ▶ The managing clinician and neonatologist believe that the fetus could potentially be delivered in a viable condition
- ▶ No suspicions of a major fetal anomaly or malformation
- ▶ Patient will be admitted to hospital for expectant management and standardised care

- Frecuencia:** - Rara (1 entre 1000 a 8000 embarazos).
- Momento:** - Final del embarazo.
- Clínica:**
- Signos de toxemia en cerca del 50%.
 - Elevación marcada GOT / GPT (<500 UI/l).
 - Otros datos: Diabetes insípida, hipoglucemia, hiperuricemia, neutrofilia.
- Consecuencias maternas:**
- Mortalidad materna 90% hace años.
 - Mortalidad actual < 10%
- Consecuencias recién nacido:**
- Muerte fetal intrauterina.
 - Hemorragia

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Esteatosis hepática aguda del embarazo.



Cuadro patológico similar al

- Síndrome de Reye
- Toxicidad por tetraciclina
- Toxicidad por valproico
- FIAU

“citopatía mitocondrial”

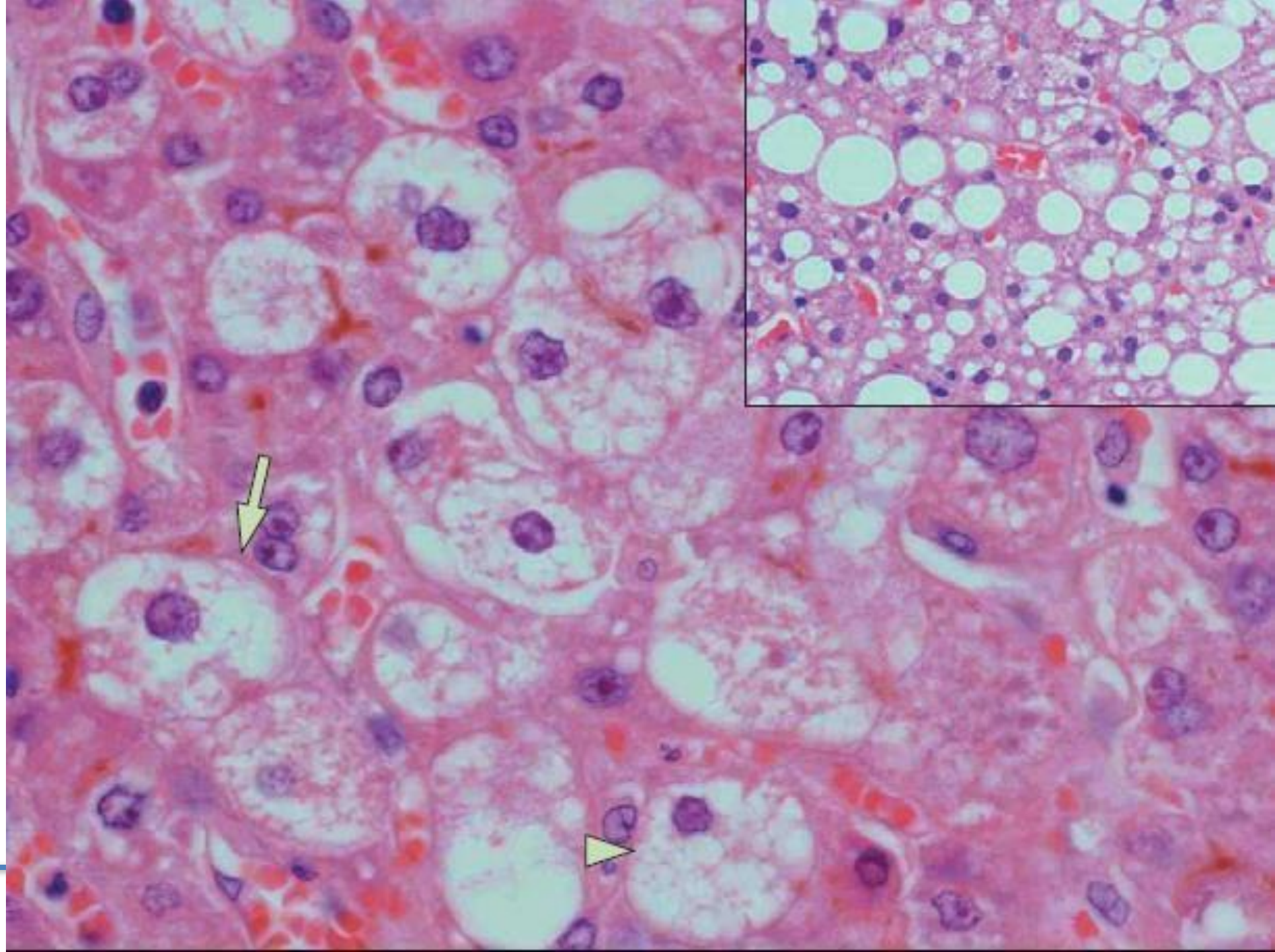


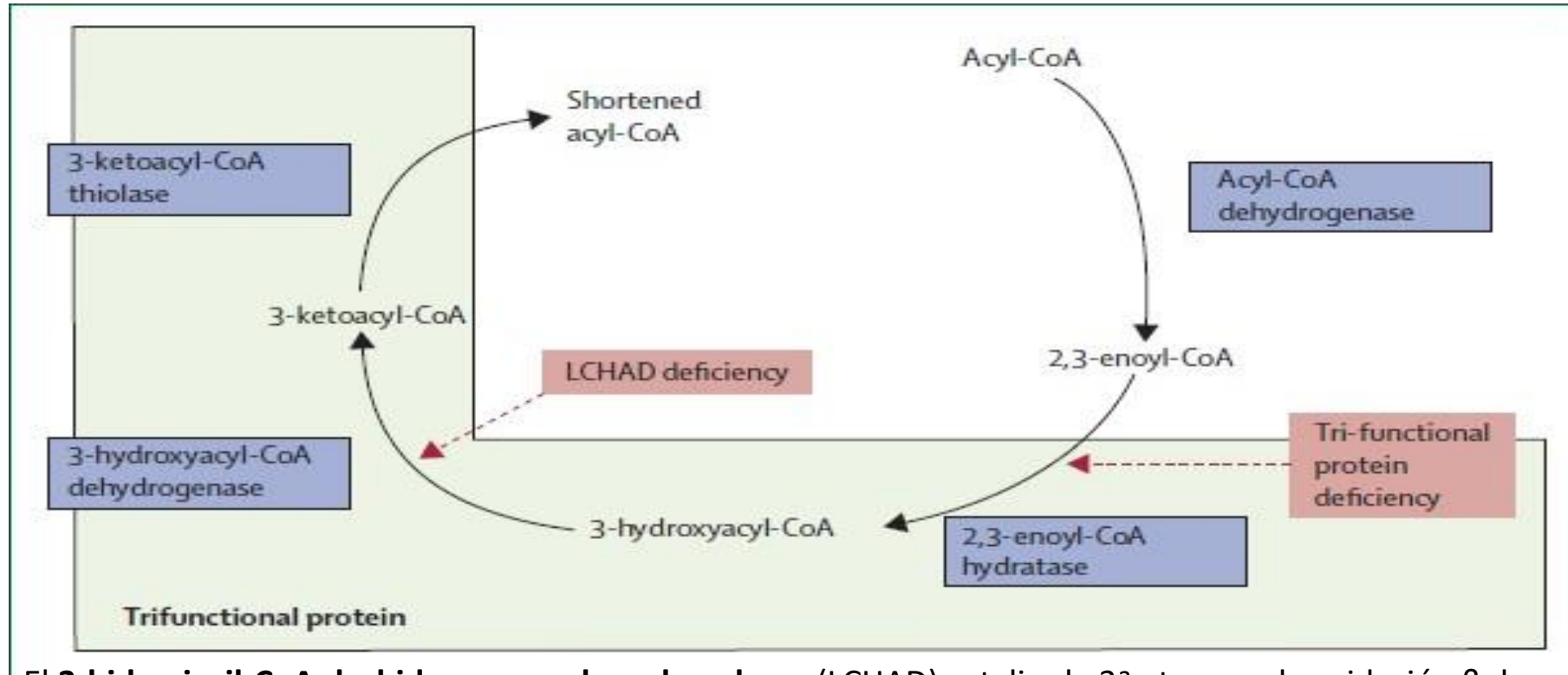
Table 4

Diagnostic criteria for Acute Fatty Liver of Pregnancy.

Swansea diagnostic criteria for diagnosis of AFLP

Six or more of the features in the absence of another explanation

- Vomiting
 - Abdominal pain
 - Polydipsia/polyuria
 - Encephalopathy
 - High bilirubin (>14 $\mu\text{mol/L}$)
 - Hypoglycaemia (<4 mmol/L)
 - High uric acid (>340 $\mu\text{mol/L}$)
 - Leucocytosis ($>11 \times 10^6/\text{L}$)
 - Ascites or bright liver on ultrasound
 - High AST/ALT (>42 IU/L)
 - High ammonia (>47 $\mu\text{mol/L}$)
 - Renal impairment (Creatinine >150 $\mu\text{mol/L}$)
 - Coagulopathy (PT $> 14\text{s}$ or APTT $> 34\text{s}$)
 - Microvesicular steatosis on liver biopsy
-



El **3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)** cataliza la 3ª etapa en la oxidación β de AG en las mitocondrias. La acumulación de metabolitos 3-hidroxiacil de cadena larga producidas por el feto o de la placenta es tóxica para el hígado. **La deficiencia en LCHAD en los lactantes** puede producir hipoglucemia no cetósica, encefalopatía hepática, cardiomiopatía, neuropatía periférica, miopatía y muerte súbita.

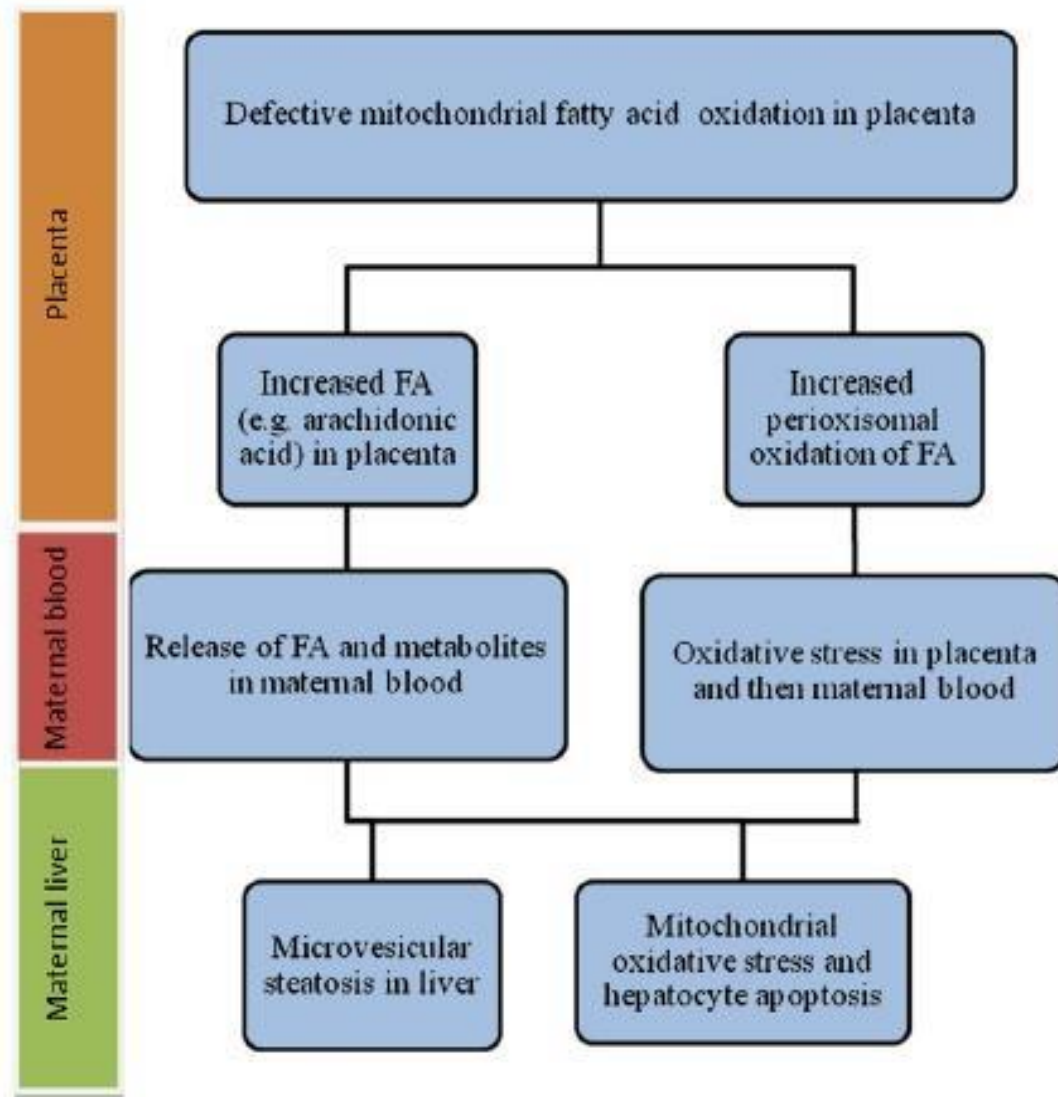


Figure 2 Role of placenta in the pathogenesis of acute fatty liver of pregnancy. (adapted from ref. 21); FA : Fatty acids.

Diagnóstico:

- Clínica compatible.
- Eco o TAC o RNM con esteatosis.
- Descartar otras causas
- ¿Biopsia transyugular?

Tratamiento:

- Vía vaginal si no hay estrés fetal.
- Si hay signos de gravedad para madre o feto, cesarea urgente.

Nuevo embarazo:

- Riesgo recidiva bajo
- Si embarazo, control analítico cada 15 días en el tercer trimestre.
- Extremar vigilancia si alteración analítica.

LIVER DISEASES UNIQUE TO PREGNANCY

Recommendations:

11. The treatment of hyperemesis gravidarum (HG) is supportive and may require hospitalization (strong recommendation, very low level of evidence).
12. Because of increased risk of fetal complications with intrahepatic cholestasis of pregnancy (IHCP), early delivery at 37 weeks is recommended (strong recommendation, very low level of evidence).
13. Ursodeoxycholic acid (UDCA) should be given at 10–15 mg/kg to women with IHCP for symptomatic improvement (strong recommendation, moderate level of evidence).
14. Preeclampsia with hepatic involvement elevates the diagnosis to severe preeclampsia. After 36 weeks, women with severe preeclampsia should be delivered promptly to limit maternal and fetal complications (strong recommendation, very low level of evidence).
15. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome should be managed by prompt delivery, especially after 34 weeks gestation (strong recommendation, very low level of evidence).
16. Platelet transfusion to 40,000–50,000 cells/ μ l should be considered before delivery, especially if cesarean section is likely (conditional recommendation, very low level of evidence).
17. Women with acute fatty liver disease of pregnancy (AFLP) should be delivered promptly; expectant management is not appropriate (strong recommendation, very low level of evidence).
18. All women with AFLP and their children should have molecular testing for long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD; conditional recommendation, moderate level of evidence).
19. The offspring of mothers affected by AFLP should be monitored carefully for manifestations of deficiency of LCHAD including hypoketotic hypoglycemia and fatty liver (conditional recommendation, very low level of evidence).

Enfermedades hepáticas y embarazo.

Diagnóstico diferencial.

	HG	ICP	Hypertension-related liver diseases and pregnancy		AFLP
			Pre-eclampsia, Eclampsia	HELLP	
Time (trimester)	1	2 and 3	3	3	3
Frequency (%)	0.3-2.0	0.1-1.5	5-10	0.2-0.6	0.01
Clinical features	Nausea	Pruritis	High BP	High BP	Nausea
	Vomiting	Mild jaundice	Edema	Edema	Vomiting
	Dehydration	Mild elevation of transaminase	Proteinuria	Proteinuria	Hypoglycemia
		Elevation of bile acids	Seizure	Seizure	Lactic acidosis
			Mild elevation of transaminases	DIC	Severe elevation of transaminases
Pathogenesis -physiologic	starvation, gastric motility, hormonal factors, psychological factors	Hormonal factors	Capillary thrombi, fibrin deposition, endothelial dysfunction, coagulation activation	Mild to severe elevation of transaminases	Microvascular fatty infiltration
Pathogenesis -molecular components	Genetic mutation of LCHAD, Palmitoyltransferase I deficiency	Genetic mutation of MDR3, BSEP	Vascular remodeling, fatty acid oxidation, and immunological factors		Genetic mutation of LCHAD
Managements	Supportive, Hydration	UDCA	BP control	Prompt delivery	Prompt delivery Plasmapheresis Liver transplantation
Recurrence	Often	50%-70%	rare	rare	higher ratio with genetic mutation in LCHAD





Summary of published data on maternal outcomes in liver transplant recipients

Study or author (reference), year	Pregnancies, n (deliveries, n)	Death	VTE	Hemorrhage	Infection	PIH	Pre-eclampsia (eclampsia)	GDM	Graft rejection
Registries									
NTPR (28), 2006	205 (151)	0	NR	NR	NR	34	22	5	8
UK Transplant Registry (38), 2007	18 (11)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Population-based studies									
Coffin et al (34), 2010	206 (146)	0	0.5	9	1.9	30.1	16.5 (0)	2.4	5
Case series									
Christopher et al (39), 2006	71 (50)	0	NR	NR	4.7	20	13 (1)	1	20
Jain et al (35), 2003	NR (49)	1	NR	NR	NR	2	2	0	2
Jabiry-Zieniewicz et al (40), 2011	39 (40)	0	NR	NR	18	23	7.7	0	7.7
Radomski et al (41), 1995	38 (31)	0	NR	NR	26.3	44.7	20	NR	13.2
Nagy et al (42), 2003	38 (24)	0	NR	NR	NR	20.8	20.8	37.5	16.7
Kociszewska-Najman et al (43), 2011	NR (28)	0	NR	NR	NR	36	NR	NR	NR
Patapis et al (44), 1997	29 (15)	0	NR	NR	NR	NR	17.2	NR	6.9
Raakow et al (45), 2001	28 (21)	0	NR	NR	14.3	42.9	4.8	NR	0
Wu et al (36), 1998	22 (23)	0	NR	NR	13.0	13.0	13.0	NR	4.3
Scantlebury et al (46), 1990	23 (20)	0	NR	NR	NR	27	18	NR	4.5
Wielgos et al (47), 2011	NR (19)	0	NR	NR	NR	NR	5.3	0	0
Rayes et al (48), 1998	19 (13)	0	NR	NR	23.1	46.2	0	NR	NR
Ville et al (37), 1993	18 (11)	0	NR	NR	5.6	0	11.2	5.6	5.6
Casele et al (17), 1998	14 (13)	0	NR	NR	NR	NR	43	31	8
Dei Malatesta et al (49), 2006	8 (7)	0	NR	NR	NR	NR	12.5	NR	0
Gerlei et al (50), 2011	8 (8)	0	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0
Morton et al (51), 2003	6 (5)	0	NR	NR	NR	20	60	NR	0
Costa et al (52), 2011	5 (5)	0	NR	NR	20	0	0	0	0

Data presented as % unless otherwise indicated. GDM Gestational diabetes mellitus; NR Not reported; NTPR National Transplantation Pregnancy Registry; PIH Pregnancy-induced hypertension; UK United Kingdom; VTE Venothromboembolism

Summary of published data on obstetrical outcomes in liver transplant recipients

Study or author (reference), year	Pregnancies, n (deliveries, n)	Delivery			Preterm labour*	Premature rupture of membranes	Placenta previa	Placental abruption
		Cesarean	Assisted	Normal				
Registries								
NTPR (28), 2006	205 (151)	35	NR	NR	35	NR	NR	NR
UK Transplant Registry (38), 2007	18 (11)	62	0	38	50	NR	NR	NR
Population-based studies								
Coffin et al (34), 2010	206(146)	37.7	55.5	0.7	27	5.5	1.4	2.72
Case series								
Christopher et al (39), 2006	71 (50)	40	10	50	48	NR	NR	NR
Jain et al (35), 2003	NR (49)	55	NR	NR*	32	2	2	2
Jabiry-Zieniewicz et al (40), 2011	39 (40)	79.5	0	20.5	30.8	7.7	NR	NR
Radomski et al (41), 1995	38 (31)	NR	NR	NR	38.7	NR	NR	NR
Nagy et al (42), 2003	38 (24)	45.8	NR	NR	29.2	8.3	4.2	NR
Kociszewska-Najman et al (42), 2011	NR (28)	NR	NR	NR	46	NR	NR	NR
Patapis et al (44), 1997	29 (15)	20	NR	NR	NR	NR	NR	0
Raakow et al (45), 2001	28 (21)	47.6	NR	NR	19	NR	NR	NR
Wu et al (36), 1998	22 (23)	31.8	9.0	59.0	18.2	NR	NR	NR
Scantlebury et al (46), 1990	23 (20)	35	NR	60	50	10	0	0
Wielgos et al (47), 2011	NR (19)	78.9	0	21	26.3	NR	NR	NR
Rayes et al (48), 1998	19 (13)	53.8	NR	46.1	15.4	NR	NR	NR
Ville et al (37), 1993	18 (11)	45.4	0	54.5	0	0	NR	NR
Casele et al (17), 1998	14 (13)	NR	NR	NR	69	31	NR	NR
Dei Malatesta et al (49), 2006	8 (7)	71.4	0	28.6	12.5	0	NR	NR
Gerlei et al (50), 2011	8 (8)	100	0	0	NR	NR	NR	NR
Morton et al (51), 2003	6 (5)	40	0	60	80	0	NR	NR
Costa et al (52), 2011	5 (5)	80	20	0	40	0	NR	NR

Data presented as % unless otherwise indicated. * <37 weeks. NR Not reported; NTPR National Transplantation Pregnancy Registry; UK United Kingdom

¿Deben tomarse medidas especiales si una paciente con enfermedad de Wilson quiere quedarse embarazada? ¿Debe modificarse la medicación?

Algunos autores recomiendan reducir la dosis de D-penicilamina durante el primer trimestre por el temor de que pueda ocasionar teratogenicidad. Por contra, otros autores recomiendan reducir las dosis a la mitad (500 mg/día) en el último trimestre para evitar un aporte insuficiente de cobre al feto y problemas de cicatrización de la episiotomía o cesárea(68).

¿Son teratógenos los fármacos indicados en la EW?. Existe alguna duda sobre la teratogenicidad de los fármacos utilizados en la EW, pero el riesgo de interrumpirlos es claramente superior al riesgo de mantenerlos.

¿Cuál es el mejor método de anticoncepción en la EW?. Los espermicidas y los métodos de barrera, así como los preparados de progesterona, que no interfieren con el metabolismo del cobre. Por el contrario, los estrógenos pueden reducir la excreción biliar de cobre, lo cual facilitaría la acumulación de cobre en los hepatocitos, mientras que los dispositivos intrauterinos pueden contener cobre, por lo que no se recomiendan(21).

¿Está contraindicada la lactancia materna?

Si bien se han publicado casos de recién nacidos alimentados mediante lactancia materna que no han desarrollado ningún problema, de forma general no se recomienda(21).

Embarazo

Con terapia adecuada, la supervivencia de las mujeres afectas de EW es excelente y, por tanto, el embarazo es totalmente factible.

La EW no reduce la fertilidad, y no hay que poner ninguna limitación a que las pacientes con una EW tratada queden embarazadas, aunque deben ser advertidas de que el riesgo de tener un hijo homocigoto es del 0,5%.

¿Cuál es el riesgo para el feto/recién nacido de una madre con enfermedad de Wilson?

El riesgo es muy pequeño, ya que la tasa de aborto espontáneo o de malformación fetal en los hijos de pacientes con EW que están siendo tratadas con D-penicilamina, trientina o zinc es muy baja(67-69). De ahí que muchos médicos no modifiquen el tratamiento de la paciente en caso de embarazo. Otros, sin embargo, prefieren no administrar D-penicilamina, y sustituirla por zinc, en caso de embarazo. La D-penicilamina retrasa la cicatrización de las heridas y, por tanto, no administrarla en las gestantes tiene sentido por si deben recibir una cesarea o una episiotomía(68). Además, en mujeres tratadas durante largos periodos de tiempo con quelantes, puede darse el caso de que los niveles de cobre sean bajos, por lo que es preferible reducir las dosis de quelante en las mujeres que quieran quedarse embarazadas.

Summary of published data on fetal complications in liver transplant recipients

Study or author (reference), year	Pregnancies, n (deliveries, n)	Live births	Still births/ intrauterine death	Spontaneous or missed abortions	Therapeutic abortions	IUGR (<2500 g)	Fetal distress	Congenital anomaly
Registries								
NTPR (28), 2006	205 (151)	74	2	19	5	34	NR	NR
UK Transplant Registry (38), 2007	18 (11)	69	0	13	13	57	NR	NR
Population-based studies								
Coffin et al (34), 2010	206 (146)	93.7	NR	4.9	NR	4.8	10.3	1.4
Case series								
Christopher et al (39), 2006	71 (50)	71.4	1.4	18.6	8.6	30	NR	NR
Jain et al (35), 2003	NR (49)	100	NR	NR	NR	42.9	NR	
Jabiry-Zieniewicz et al (40), 2011	39 (40)	100	NR	NR	NR	20	15.4	0
Radomski et al (41), 1995	38 (31)	81.6	NR	15.8	5.3	32.3	NR	NR
Nagy et al (42), 2003	38 (24)	63.1	0	10.5	26.3	25	16.7	16.7
Kociszewska-Najman et al (43), 2011	NR (28)	100	0	NR	NR	32.1	NR	NR
Patapis et al (44), 1997	29 (15)	55.5	0	18.5	25.9	NR	NR	3.7
Raakow et al (45), 2001	28 (21)	75	NR	25	NR	28.6	NR	9.5
Wu et al (36), 1998	22 (23)	100	0	NR	NR	31.8	9.0	NR
Scantlebury et al (46), 1990	23 (20)	82.6	NR	4.3	8.7	55	NR	0
Wielgos et al (47), 2011	NR (19)	19	NR	NR	NR	11	NR	0
Raves et al (48), 1998	19 (13)	100	0	21.1	10.5	30.7	30.7	NR
Ville et al (37), 1993	18 (11)	100	0	22.4	16.67	9.09	NR	0
Casele et al (17), 1998	14 (13)	77	23	0	7.1	NR	NR	0
Dei Malatesta et al (49), 2006	8 (7)	100	NR	12.5	0	0	NR	0
Gerlei et al (50), 2011	8 (8)	100	NR	NR	NR	NR	NR	0
Morton et al (51), 2003	6 (5)	100	0	16.7	0	40	NR	0
Costa et al (52), 2011	5 (5)	100	NR	NR	0	80	40	0

Data presented as % unless otherwise indicated. IUGR Intrauterine growth restriction; NR Not reported; NTPR National Transplantation Pregnancy Registry; UK United Kingdom

	Side-effects	FDA category
Azathioprine	Lymphopenia, hypogammaglobulinaemia, thymic hypoplasia	D
Ciclosporin A	Premature labour, low birthweight, neonatal hyperkalaemia, renal dysfunction	C
Mycophenolate mofetil	First trimester loss, microtia. Increased risk of congenital malformations	D
Prednisolone	Cleft palate, intrauterine growth retardation, premature rupture of membranes, fetal adrenal hypoplasia	C
Tacrolimus	Similar side-effects to ciclosporin. Neonatal malformation rates of 4%	C

FDA-US Food and Drug Administration. Pregnancy category C: animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, but no adequate and well controlled studies in human beings exist. Potential benefits might warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks. Pregnancy category D: positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in human beings. However, potential benefits might warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

En comparación con la población general, el embarazo en el TxH se asocia con una mayor morbimortalidad maternofoetal.

1. Después del TxH, la menstruación recupera la normalidad y, por lo tanto, debemos planificar un potencial embarazo después de un TxH en edad fértil. El consejo debe incluir la prescripción de adecuadas medidas anticonceptivas.
2. El momento de la concepción es importante; es aconsejable esperar dos años después de un TxH exitoso.
3. Debemos revisar la inmunosupresión. Durante el embarazo no se debe utilizar MMF (riesgo fetal) . Los inhibidores de la calcineurina, esteroides y azatioprina son seguros.
4. El embarazo debe considerarse de alto riesgo, con un control adecuado de HTA y DM.

Enfermedades hepáticas y embarazo.

TxH y embarazo. Recomendaciones.

5. Aunque el riesgo de malformaciones congénitas y de retraso del crecimiento fetal son bajos, es precisa una asistencia obstétrica especializada.
6. El parto vaginal es una decisión razonable, aunque con mucha frecuencia el se efectúa una cesárea.
7. El manejo multidisciplinario es imprescindible.

While pregnancy itself causes significant changes in physiological conditions, effects on pre-existing liver disease and co-incident common liver disease can also be observed in the period[1-3]. The diseases include viral hepatitis[47-52], gallstones[53-55], Budd-Chiari syndrome[56-58], Wilson's disease[59,60], autoimmune liver diseases[61,62], primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis[63], metabolic disorders, liver tumors[64], and post liver transplantation state[65-67].

Budd-chiari syndrome

Patients with Budd-Chiari syndrome are at high risk of progression of disease during pregnancy because of prothrombotic state[58]. The treatment of anticoagulation is essential at the onset and liver transplantation is necessary in some extreme cases.

Budd-Chiari syndrome

Budd-Chiari syndrome is a rare condition caused by outflow obstruction of the hepatic veins or the terminal portion of the inferior vena cava. Most cases occur during post partum period. The 25% of pregnant women with Budd-Chiari syndrome have a hypercoaguable state with predisposing condition, such as factor V Leiden, antithrombin III, protein C and S deficiency, or presence of antiphospholipid antibodies.[38] In patients with known Budd-Chiari syndrome there is risk of exacerbation during pregnancy due to increased concentrations of female sex hormones. Clinical features include right upper quadrant pain, ascites and jaundice (in approx.50%). Treatment is to investigate for thrombophilias and complete anticoagulation throughout pregnancy and puerperium. Porto-caval and mesocaval shunting, or liver transplantation is required in extreme cases.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá