

Colestasis intrahepática del embarazo



Dra. María Rosa Cruells Alvarez *
Dra. Valentina Zubiaurre **

*Gastroenteróloga. Ex Profesora Adjunta de Gastroenterología. Policlínica de Medicina Interna del Embarazo. Seguro Americano.
** Médica Internista. Asistente de Clínica Médica B. Integrante de la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico. Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo. Uruguay



Resumen: La colestasis es un problema frecuente en la práctica diaria. Constituye un desafío diagnóstico en el que, el rápido establecimiento de la causa, condiciona tratamientos radicalmente diferentes. Es así que la aplicación de terapia médica en un paciente de resolución quirúrgica urgente, o la innecesaria utilización de procedimientos quirúrgicos en un enfermo con colestasis médica, puede determinar pérdida de oportunidades y resultados desfavorables. Todo esto es aún más grave cuando se traslada a la mujer embarazada. Los diagnósticos en una gestante con colestasis deben ser pensados como en cualquier paciente no grávida, con el agregado de situaciones especiales que sólo aparecen durante la gestación. Cada una de ellas posee características clínicas y humorales diferentes y conllevan pronósticos variables para la madre y/o el feto. La colestasis intrahepática del embarazo es la forma más común. Su mejor conocimiento y el abordaje inter y multidisciplinario entre ginecólogo-obstetra, médico internista y gastroenterólogo-hepatólogo facilitan su diagnóstico precoz y mejoran el pronóstico.

Palabras clave: colestasis, embarazo, prurito, hepatopatía, ácidos biliares, ursodesoxicólico.

Abstract: Cholestasis is a common problem in daily practice. It is a diagnostic challenge in which the rapid establishment of the cause, conditions radically different treatments. So that the application of medical therapy in a patient from urgent surgical resolution, or the unnecessary use of surgical procedures in a patient with Cholestasis medical, can determine loss of opportunities and unfavorable results. This is even more serious when we moved it to the pregnant woman. Diagnostics in a pregnant woman with Cholestasis should be thought as in any non-gravid patient, with the addition of special situations that appear only during pregnancy. Each of them has different clinical and humoral characteristics and varying prognoses for the mother and/or the fetus they carry. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common form. Their best knowledge and addressing inter and multidisciplinary gynecologist-obstetrician, internist and gastroenterologist-hepatologist, facilitate early diagnosis and improve prognosis.

Key words: Cholestasis, pregnancy, pruritus, liver disease, bile acid, ursodeoxycholic.

Epidemiología

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la hepatopatía gestacional más frecuente, reversible espontáneamente tras el parto^(1,2,3,4,5). Tiene alta recurrencia en embarazos posteriores o ante el uso de anticonceptivos orales (ACO). Pese a su carácter benigno para la gestante, posee elevada morbilidad perinatal^(6,7). Representa la segunda causa de ictericia durante la gestación precedida por las hepatitis virales y seguida por la litiasis biliar⁽¹⁾.

La primera referencia de la asociación entre colestasis y embarazo data de 1883 (Leipzig, Alemania) por Johann Friedrich Ahlfeld^(3,8).

La incidencia es variable entre 1/1000 a 1/10000 embarazos dependiendo de varios factores: antecedentes

E-mail: marocruells@gmail.com, valezubi2@gmail.com

familiares, edad mayor de 35 años, antecedente personal de CIE o colestasis ante ingesta de ACO, procedencia geográfica y grupos étnicos.

Su más alta prevalencia se observa en América Latina (Bolivia y Chile) y países escandinavos. En el resto de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia oscila entre 0,1 y 1,5%^(9,10). Es muy rara en Francia, en mujeres de raza negra y oriental (Japón, Corea, China)⁽¹⁾.

En Chile, la prevalencia de CIE es de 5 a 22% siendo aún mayor entre los indios mapuches (25%) y aimaras (11,8%). La recurrencia de CIE también es mayor en el primer grupo (13,8%), que en la raza blanca (5,9%) y en indias aimaras (3,9%)^(4,11,12).

En Bolivia la CIE aparece en 9,2% de las gestantes siendo también de distribución heterogénea entre las distintas etnias: 7,8% raza blanca, 13,8% en aimaras, 4,3% en quechuas⁽⁴⁾.

La población latina es la más expuesta independientemente de su residencia. Es así que en Estados Unidos, en ciudades como Los Angeles, en que un 40% de su población es de origen latinoamericano, asciende a 5,6%⁽¹³⁾. Finalmente, en paralelo con el uso de técnicas de reproducción asistida, ha aumentado el número de embarazos múltiples y con ellos se ha descrito una mayor incidencia de CIE en embarazos gemelares (9,5% a 20, 9%)⁽¹⁴⁾.

Cambios fisiológicos en el hígado durante la gestación

El embarazo es un estado de fisiología alterada, pero normal, con modificaciones hepáticas similares a las que acontecen en pacientes con hepatopatías.

En dos terceras partes de las gestantes se observa al examen físico, angiomas estelares y eritema palmar que traducen un hiperestrogenismo mantenido. Su mecanismo es la sobreproducción de estrógenos, en contrapartida de lo que acontece en las enfermedades hepáticas crónicas en la que existe inadecuada metabolización^(15,16,17,18).

Entre el segundo y tercer trimestre de la gestación se producen los mayores cambios. Precozmente se genera un aumento del volumen plasmático por encima del 50% y un incremento más leve del volumen eritrocitario (20%). Esta diferencia porcentual ocasiona un estado de hemodilución que se refleja en una caída del hematocrito y de otros parámetros séricos.

Como consecuencia de estos cambios se objetiva un ascenso del volumen total de sangre, del gasto cardíaco y del volumen minuto cardíaco cercano al 50%; sin embargo el flujo sanguíneo hepático absoluto no se modifica. Esto

significa que el corazón manda al hígado todos los nutrientes y metabolitos necesarios en un tiempo menor, pero el hígado no es capaz de adaptarse a esa oferta. Ello ocasiona una reducción del volumen minuto cardíaco destinado al hígado. En tanto el flujo sanguíneo hepático constituye el 35% del gasto cardíaco en una mujer no gestante, cae al 28% durante la gestación. El pool sanguíneo sobrante es derivado a través de la placenta^(15,16,17,19).

Todos estos cambios reversion rápidamente tras la terminación del embarazo.

¿Cómo se traduce lo antedicho en la práctica diaria?

• En cambios fisiológicos humorales que deben conocerse para después poder interpretar qué es lo patológico.

Hay parámetros que no se modifican durante la gestación y son las aminotransferasas, el tiempo de protrombina y los ácidos biliares (AB) séricos. La albúmina disminuye entre 25 y 50% de su valor basal. Las gamaglobulinas pueden mantenerse normales o con leve descenso. Aumentan los niveles de fosfatasa alcalina (FALC) debido a la producción de la isoenzima placentaria y a un mayor metabolismo óseo. La gama-glutamyltranspeptidasa (GGT) tiende a mantenerse dentro del rango normal o con leve descenso hacia el final del embarazo. (Ver Tabla 1)

Fisiopatología de la CIE

Una vez más entender lo normal permitirá una mejor comprensión de lo anormal.

En condiciones normales la bilis es una mezcla de fosfolípidos (FL), colesterol, aniones orgánicos (bilirrubina) y AB que son su componente principal. Se sintetizan en

Variabilidad de los parámetros humorales durante el embarazo			
Parametro	Variante	Rango	Trimestre
Transaminasas Asat(tgo)/alat(tgp)	Normal		
Tiempo de protrombina	Normal		
Ácidos biliares	Normal		
Gamaglutamiltranspeptidasa	Normal +	≤ 1,5 N	3
Fosfatasa alcalina	Aumenta	≤ 4 N	3
Bilirrubinas	Aumenta	≤ 2 N	3
Colesterol	Aumenta	2 N	3
Triglicéridos	Aumenta	2 N	3
Ceruloplasmina	Aumenta	2 N	3
Transferrina	Aumenta	2 N	3
Alfa y beta globulinas	Aumenta	≤ 1,5 N	3
Gamaglobulinas	Disminuye	≤ N	3
Albúmina	Disminuye	25-50%	2
Fibrinógeno	Aumenta	1,5 – 2 N	2
Lactato deshidrogenasa	Aumenta	2 N	2

La mayoría de las variables se dan hacia el tercer trimestre

ASAT/TGO: Transaminasa glutámico-oxalacética

ALAT/TGP: Transaminasa glutámico pirúvica

N: normal

+: puede aumentar

Tabla 1

el hepatocito y son llevados hacia la luz del canalículo biliar por transportadores de membrana ATP dependientes codificados en los genes ABCB11 y ABCC2. Desde allí por medio de bombas canaliculares llegan a la vesícula a través del cístico. Una de esas bombas dependiente del ABCB11 exporta sales biliares (BSEP). Otra codificada por el gen ABCB4 despacha fosfolípidos (MDR3), fundamentalmente fosfatidilcolina. Otra que depende del ABCC2, elimina metabolitos de hormonas sexuales (MRP2). Se agrega en esta tarea un transportador de FL denominado FIC1 codificado por el gen ATP8B1. Por interacción de estos mecanismos, los AB son volcados por el colédoco hacia el duodeno donde favorecen la absorción de grasas y vitaminas liposolubles^(6,12).

Los AB primarios, cólico y quenodesoxicólico, se vuelven altamente liposoluble en el intestino delgado tras conjugarse con aminoácidos: taurina y glicina. En el colon, la microbiota los transforma en AB secundarios: desoxicólico y litocólico. Ambos comparten receptores de unión y su equilibrio permite la homeostasis. Cuando predomina el último se producen procesos patológicos por su elevada citotoxicidad.

Los AB se absorben en el intestino y a través de la vena porta llegan al hepatocito. Este los recicla y los devuelve al canalículo biliar y así se reinicia el ciclo. En cada cierre de este circuito de circulación enterohepática, se recuperan

el 95% de los AB. El 5% restante se elimina en las heces y se forma de nuevo a nivel del hepatocito.

Normalmente existe un mecanismo de autoregulación en la síntesis y homeostasis de AB mediado por un receptor nuclear de hormonas, llamado X fernesioide (FXR), ubicado en el hígado e intestino. Cuando aumentan los niveles de AB intracelulares, FXR inhibe la síntesis y absorción de AB y aumenta su exportación. Ayudan en esta función rutas alternativas a través de otros receptores hormonales (PXR y CAR)⁽⁵⁾. (Ver Figura 1)

Las mutaciones de cualquiera de estos genes que codifican bombas, receptores y transportadores alteran la secreción o metabolismo de AB y hormonas, y son causa de colestasis.

Cada día son mejor conocidos los mecanismos genéticos involucrados en la CIE, aunque no resultan suficientes. Es indiscutible que se trata de un trastorno multifactorial y que las hormonas (estrógenos y progesterona) tienen un rol protagónico. La consecuencia final es la alteración de la permeabilidad de la membrana para los AB, donde no encuentran el transportador, se acumulan y ejercen sus efectos tóxicos fundamentalmente sobre el feto.

En la CIE se ha observado un aumento de los AB primarios y del índice ácido cólico/quenodesoxicólico, al mismo tiempo que desciende la tasa glicina/taurina. La

Bombas y transportadores de Ácidos Biliares

Formación canalicular de la bilis

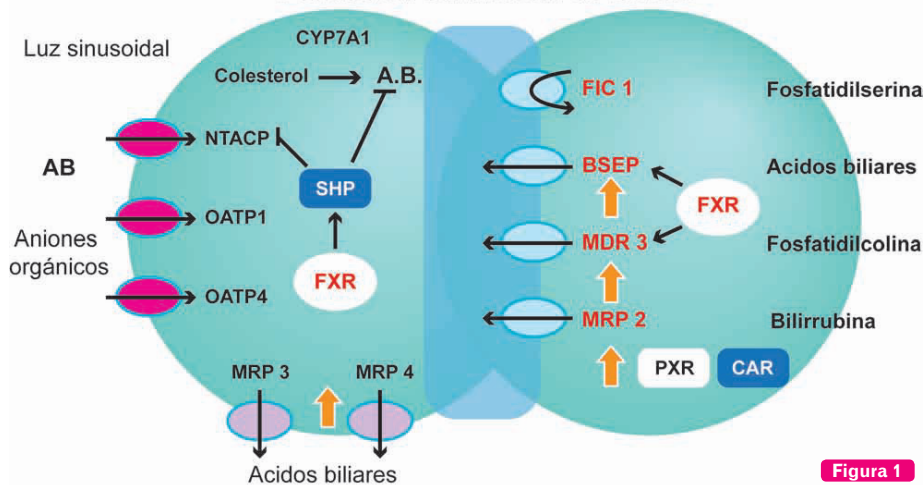


Figura 1

Principales transportadores y bombas implicadas en la homeostasis de las sales biliares. El principal regulador es el receptor X fernesioide.- Cuando los AB intracelulares aumentan, el X fernesioide, a través de receptor específico SHP disminuye la entrada de AB a través del canal NTCP y estimula la exportación a través de los receptores MRP3 y MRP4. Al igual que X de pregnano (PXR) y de androstano (CAR) regulan rutas alternativas. Los óvalos celestes indican la exportación de AB desde el canalículo. Los rosados representan la absorción sinusoidal. Los óvalos lilas son rutas de exportación alternativas inducidas por la presencia de colestasis. Las flechas naranja indican los sitios de acción del ácido ursodesoxicólico.

consecuencia es la acumulación de los primeros con menor producción de AB secundarios^(5, 6, 12, 20).

Los factores que intervienen en estos cambios son:

1. Disrupción de la barrera mucosa intestinal con aumento de su permeabilidad intestinal que favorece la entrada de endotoxinas bacterianas, especialmente lipopolisacáridos. Estas estimulan la producción de citocinas proinflamatorias (interleukinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral) y radicales libres que volcadas al sistema portal, son potencialmente hepatotóxicas⁽²⁰⁾. Algunas de estas sustancias actúan frente a los receptores como metabolitos hormonales.
2. Mutaciones genéticas heterocigotas en los transportadores aminofosfolípidicos ABCB4 (MDR3), ABCB11 (MDR2) y ABCC2 (BSEP y CIF 1) asociadas con esta enfermedad y con la PCIF 3 (colestasis intrahepática familiar progresiva^(1,12)).
3. Hiperestrogenismo que deteriora el transporte de ácidos biliares transplacentario de la madre al feto al mismo tiempo que existe un aumento de AB a nivel fetal^(12, 20, 21).
4. Hipersensibilidad a los estrógenos asociado con un descenso del número de receptores hormonales MRP2 genéticamente determinado. Ello permite entender que sólo una pequeña proporción de las gestantes (“hipersensibles”), desarrolla CIE y que estas pacientes desarrollen colestasis frente a la ingesta de ACO^(20,22).
5. Hipersensibilidad a la progesterona y alteración en su metabolismo. Aunque su rol no es tan claro, cuando se la administra frente a una amenaza de parto prematuro, puede precipitar la aparición de una CIE en mujeres susceptibles, genéticamente predisuestas. Los metabolitos sulfatados de esta hormona inhiben la bomba canalicular (BSEP)^(6,20,21,22).
6. Disminución de los sistemas antioxidantes (glutatión peroxidasa y citocromo P450) que favorece la producción de radicales libres y reducen la excreción de bilis. Esto se relaciona con bajos niveles séricos de selenio, vitamina D y oligoelementos. Esto explicaría las variantes estacionales de la CIE con predominio en invierno, cuando disminuyen los niveles naturales de los anteriores^(5,22).
7. Predisposición genética y familiar ligada a la presencia del gen HLA BW16. Se ha sugerido que se transmite

Causas de colestasis durante la gestación

Enfermedades gestacionales	Hiperémesis gravídica
	Preeclampsia-eclampsia
	Síndrome de hellp
	Colestasis intrahepática embarazo
Hepatopatías subyacentes	Microesteatosis gravídica
	Hepatitis virales crónicas
	Hepatitis autoinmune
	Cirrosis biliar primaria
	Litiasis biliar
Enfermedades intercurrentes	Colangitis esclerosante primaria
	Esteatohepatitis
	Enfermedad de Wilson
	Hepatitis virales agudas
	Litiasis biliar
	Tumores de vía biliar extrahepática

Tabla 2

de forma autosómica dominante. Hasta un 14% de las mujeres con CIE tienen antecedentes familiares y algunos pacientes con síndromes cenestésicos familiares, colestasis intrahepática (CIH) familiar progresiva y CIH recurrente benigna tienen madres que han tenido CIE^(5,22).

En la madre los AB acumulados estimulan la secreción de prostaglandinas y la hipersensibilidad del miometrio a la oxitocina endógena, aumentando la contractilidad uterina⁽²³⁾.

A nivel fetal, los AB alteran la contractilidad cardíaca fetal, producen bradicardia con aumento de muerte súbita intraútero, estimulan la peristalsis intestinal con pérdida de meconio en líquido amniótico y finalmente generan vasoconstricción de las venas de la placenta. Todo ello explica la elevada morbilidad fetal con partos prematuro y distress^(1, 8, 9, 24).

Dicho lo anterior no es casual que esta enfermedad sea más frecuente en el tercer trimestre y en embarazos múltiples, cuando los estrógenos alcanzan su máxima concen-

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud

- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Contactenos: www.farmanuario.com - tendencias@farmanuario.com

tración. Un hecho aún por dilucidar es si la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida per sé, afectan la incidencia o severidad de CIE (19).

Clinica

La CIE debuta típicamente con **prurito** que aparece en 80% de los casos después de la semana 30 (tercer trimestre), aunque se han reportado casos más precoces (semana 13 y 26) (23). Es de inicio palmo-plantar, generalizándose hasta afectar por último tronco y cara. Se incrementa durante la noche, y puede interferir con el carácter, el sueño y descanso nocturno. Su intensidad avanza en paralelo con el curso del embarazo. No se observan lesiones de piel, a excepción de erosiones superficiales producidas por el rascado. Es el síntoma dominante, y a veces el único.

La CIE es habitualmente anictérica (70 a 90%), y cuando aparece ictericia, suele ser tardía, hasta 4 semanas después que el prurito. Pueden asociar coluria preictérica, sin que exista gran modificación en la coloración de las heces (6,7).

Raramente las gestantes con CIE relatan náuseas o malestar general. Puede haber esteatorrea por malabsorción de grasa secundaria al déficit de AB en el intestino. Al mismo tiempo disminuye la absorción de vitaminas liposolubles, como la K incrementando el riesgo de hemorragia postparto (7).

Característicamente la enfermedad desaparece en el puerperio inmediato.

Diagnóstico

El diagnóstico de CIE se basa en criterios clínico, de laboratorio y de exclusión. El primero ha sido analizado.

En cuanto al laboratorio, el marcador más sensible, precoz y específico es la concentración de AB en suero. Para su

medición es aconsejable un ayuno de 8 horas y si bien las técnicas utilizadas son variables, en general se acepta un límite superior entre 6 y 14 micromoles/litro (mcm/L). Puede elevarse hasta 100 veces su valor normal y preceder a los síntomas en la mitad de los casos. Como no siempre se dispone de dosificación de AB, el diagnóstico de CIE debe plantearse en toda embarazada con prurito y/o transaminasas altas y en ausencia de otras causas que lo justifiquen (1,5,7,8,25).

Los niveles de transaminasas se elevan entre 2 y 30 veces su valor normal, alcanzando incluso cifras similares a las observadas en hepatitis agudas. Como en toda colestasis, puede haber un aumento del colesterol en todas sus fracciones, a excepción del HDL que desciende.

Durante la CIE las bilirrubinas y la GGT suelen estar normales o levemente elevadas. Cuando los niveles de GGT aumentan en paralelo con ascensos marcados de la FALC es necesario pensar en diagnósticos diferenciales. En ausencia de dolor acompañante puede tratarse de otras enfermedades colestásicas subyacentes, cirrosis biliar primaria (CBP), o colangitis esclerosante priaria (CEP) o propias del embarazo. Si hay dolor abdominal, dependiendo de sus características, debemos descartar obstrucción extrahepática. En mujeres con diagnóstico seguro de CIE, el ascenso de GGT orienta a mutaciones del transportador ABCB4 (MDR3) en su etiopatogenia (5).

En la CIE la ecografía abdominal no muestra alteraciones. En cuanto a los diagnósticos diferenciales deben ser pensados como en cualquier colestasis y se resumen en la tabla 2 (26).

El prurito es el síntoma princeps que permite distinguir la CIE de otras enfermedades hepáticas gestacionales. (Ver Tabla 3)

En las formas anictéricas hay que descartar otras causas de prurito, como se aprecia en la tabla 4 (8).

Diagnóstico diferencial de enfermedades hepáticas gestacionales				
	Hiperemesis	Preeclampsia/hellp	Microesteatosis	CIE
Trimestre	1	2-3	2-3	3
Vómitos	++++	+++	+++	-
Ictericia	-	++	++	≤ 6 Mg/dL
Dolor abdominal	-/+	++++	+	-
ASAT/ALAT	≤ 2 N	≤ 4 N	≤ 10 N	≤ 10 N
FALC	≤ 4 N	≤ 4 N	≥ 4 N	≤ 4 N
GGT	-	-	2 N	≤ 2 N
Ácidos biliares	N	N	N	≥ 10 Mcm/L
Recurrencia	+/-	+/-	+/-	+++
Pronóstico materno	Bueno	Malo	Malo	Bueno
Pronóstico fetal	Bueno	Muy malo	Muy malo	Riesgo

CIE: Colestasis intrahepática del embarazo
 (+) Presente
 (-) Ausente
 (+/-) Variable
 GGT: Gamaglutamiltraspeptidasa

+/- : A veces
 - : Ausente
 N: Normal
 A mayor cantidad de +, mayor intensidad

Tabla 3

Clasificación del nivel de riesgo de la CIE

Dado que el diagnóstico precoz y la instrumentación adecuada del tratamiento médico son importantes para definir el riesgo fetal, se ha establecido una clasificación en base a niveles de riesgo, teniendo en cuenta niveles de AB, antecedente personal o familiar de CIE, abortos o fetos muertos con o sin diagnóstico de CIE.

Por presentarse en el tercer trimestre, las complicaciones vinculadas a esta patología suelen aparecer tardíamente, cerca de la culminación del embarazo. Por ello es muy importante establecer correctamente la edad gestacional, sea en base a la fecha de la última menstruación o teniendo en cuenta la edad gestacional por ecografía hecha antes de las 20 semanas (10,27). (Ver Tabla 5)

Estos niveles permiten definir el seguimiento de la embarazada con CIE. Los cambios propios de la gestación, hacen que sea reclasificada en cada control (10).

¿Cuándo internar a una paciente con CIE?

- Se deberán ingresar aquellas pacientes con:
1. Al momento: Riesgo alto y categoría especial con igual riesgo. Ver Tabla 5
 2. Semana 28: riesgo moderado.
 3. Semana 35: categoría especial con moderado y alto riesgo que responde al tratamiento médico.

4. Semana 36: todas las pacientes de bajo riesgo
5. Semana 37: pacientes que normalizaron sus parámetros clínicos y humorales con tratamiento médico.

Una vez instituido el tratamiento, aquellas gestantes con 1 y 2, (excepto categoría especial) con gestación menor a 35 semanas, que desciendan un grado en la escala de riesgos, podrán tener alta institucional con seguimiento estricto ambulatorio (27).

Las pacientes ambulatorias deben ser controladas en forma semanal con:

- hemograma,
- perfil hepático,
- función renal,
- tiempo de protrombina y
- dosificación de AB.

Al mismo tiempo se controlará vitalidad fetal cada 7 a 15 días con control ecográfico habitual según edad gestacional.

Tratamiento

El máximo objetivo terapéutico es llegar al final de la gestación con una madre y un niño saludables. En este camino el tratamiento debe: reducir los síntomas maternos, mejorar sus parámetros bioquímicos y optimizar la viabilidad del feto, reduciendo el distress fetal, la prematuridad y la muerte intrauterina (10,27). Para ello es necesario trabajar de modo integrado (gineco-obstetra, el gastroenterólogo-hepatólogo y médico internista) en el

La Revista Médica para TODOS los Profesionales de la Salud



- Actualización médica continua
- Todas las especialidades médicas y quirúrgicas
- Escrita por destacados profesionales

Secciones

- Puestas al día
- Opinión de experto
- Estudios clínicos
- Encares terapéuticos
- Actualizaciones diagnósticas
- Actualidad terapéutica

Contáctenos: www.farmanuario.com
tendencias@farmanuario.com

Causas y diagnóstico diferencial del prurito durante el embarazo

Diagnóstico diferencial Causas de prurito específicas gestacionales	Presentación clínica	Características
Prurito gravídico	Prurito de 3er trimestre	Prurito sin colestasis y AB normales
Erupción atópica del embarazo	Prurito 1er trimestre	Erupción roja y seca con o sin vesículas
Erupción polimorfa	Prurito de 3er trimestre	Lesiones de urticaria en zonas de estrías respeta ombligo. Vesículas, pápulas
Penfigoide gestacional	Erupción pruriginosa 2do y 3er trimestres	Erupciones evolucionan a ampollas. Origen autoinmune. Recurre en embarazos subsiguientes o con uso de ACO. Riesgo fetal incrementado
Prurigo del embarazo	Prurito de 3er trimestre	Pápulas café rojizas en abdomen y extremidades. Pueden persistir postparto

AB: ácidos biliares

Tabla 4

seguimiento materno-fetal, el tratamiento farmacológico y la elección oportuna del parto.

Es fácilmente deducible que se deben reducir los AB. Para ello se han utilizado varios fármacos: resinoilestiramina, S adenosilmetionina (SAMe) y ácido ursodesoxicólico (UDCA).

El UDCA es el tratamiento más efectivo y sus efectos son evidenciables a la primera semana. Es un AB terciario, hidrofílico, que actúa a través de mecanismos mixtos: reemplaza al ácido litocólico (citotóxico para el hepatocito), disminuye la absorción de los AB primarios e incrementa el flujo biliar.

Se administra a dosis de 10 a 16 mg/k/día en dos tomas, con excelente tolerancia.

Logra buenos resultados en el control del prurito, descenso de los niveles de aminotransferasas y AB, sin efectos adversos sobre la madre ni el feto. Estas acciones permiten que un mayor número de embarazos llegue a término con recién nacidos de mayor peso y saludables (1, 5, 8, 10, 27, 28).

La **resinoilestiramina** (8 a 16 g/d), es un quelante de los AB. Mejora el prurito, pero posee poca o nula incidencia en los parámetros hormonales. Paradójicamente, puede empeorar el pronóstico fetal y comprometer el materno. Cuando se la emplea a altas dosis, incrementa el déficit de folatos y vitaminas liposolubles, en especial la K con el consecuente riesgo de hemorragia materna postparto y hemorragia cerebral fetal (1, 2).

La **S adenosilmetionina** a través de la inhibición del etinilestradiol estimula el flujo biliar y promueve su detoxificación. Mejora el prurito y los parámetros bioquímicos, pero es superado por el UDCA (27, 28). La asociación de ambos hasta ahora no ha demostrado ser superior a la monoterapia con UDCA.

Para el tratamiento del prurito se han utilizado antihistamínicos (dexclorfeniramina, hidroxicina), benzodiazepinas y dexametasona. Ninguno ejerce efecto sobre los parámetros de colestasis ni en el pronóstico del feto. Las dos primeras pueden inducir sueño que podría ayudar a mejorar el descanso deteriorado por el prurito (5).

La dexametasona inhibiría la producción de estrógenos fetoplacentaria. Administrada durante una semana a dosis de 12 mg/d puede mejorar el prurito, pero es controvertido su efecto sobre los AB. De todos modos su uso no es recomendable (1). Administrada entre las 26 y 34 semanas, promueve la maduración pulmonar fetal (27).

La rifampicina es un antibiótico que se utiliza con éxito en el tratamiento del prurito en enfermedades colestásicas, especialmente en la CBP. Anecdóticamente se lo ha aplicado en pacientes con CIE sin respuesta al UDCA, y han informado mejoría clínica y humoral. Sin embargo se desconoce el alcance real de estas observaciones y si incidiría en el pronóstico fetal. Su mecanismo de acción (desintoxicación y aumento de la excreción) complementarían al UDCA (5).

Hay protocolos que incluyen la administración rutinaria de vitamina K, 10 mg/semana vía intramuscular (VIM),

Clasificación de la colestasis intrahepática del embarazo en niveles de riesgo

Alto riesgo	• AB > 40 mcm/L y/o • TGO/TGP ≥ 2 n
Riesgo moderado	• AB 20 – 39 mcm/L y/o • TGO/TGP ≤ 2 n
Bajo riesgo A	• AB < 20 mcm/L • TGO/TGP siempre normal
Bajo riesgo B	• AB < 10 mcm/L • TGO/TGP normalizado bajo tratamiento
Categoría especial	• Cualquier nivel de AB • Cualquier valor de TGO/TGP • Con AP o AF de CIE • AP de fetos muertos sin causa conocida o por CIE

TGO/TGP: Transaminasas glutámico oxalacética y glutámico pirúvica.

AP: Antecedentes personales

AF: Antecedentes familiares.

Tabla 5

o diario por vía oral para prevenir complicaciones hemorrágicas fetales (1, 24, 27). Se reserva la VIM para aquellas pacientes con esteatorrea, o descenso del tiempo de protrombina o en tratamiento con resinoilestiramina y/o antiepilépticos (10). Cabe mencionar que en Uruguay al igual que en otros países, no se dispone de formulación de vitamina K para administración oral. Para subsanar la carencia, hemos visto que se prescribe por vía oral, el contenido de la ampolla para uso parenteral. Este hecho es técnicamente incorrecto debido a que se desconoce la capacidad de absorción y por tanto su efecto terapéutico verdadero. Si la paciente requiere suplemento de vitamina K, debe respetarse la vía de administración para la que fue formulada: por vía oral sólo comprimidos o tabletas, las ampollas únicamente por vía parenteral (1/M o 1/V).

Es muy importante considerar que si en la primera semana de tratamiento no se objetiva remisión clínica y humoral sostenida (descenso de los AB y transaminasas en 50% o más respecto al último valor), es prudente reclasificar el nivel de riesgo y actuar de acuerdo a ello (5, 10).

Controles y pronóstico materno-fetal

Para la madre, la CIE se resuelve rápidamente tras la culminación del embarazo (**máximo 10 días**). La persistencia del prurito más allá del primer mes, en ausencia de dosificación de AB, obliga a replantearse el diagnóstico diferencial con otras causas de colestasis crónicas o incluso hepatitis crónica por virus C, en la que se ha descrito prurito hacia el final de la gestación (28).

Existe un 45 a 90% de recurrencia de CIE en embarazos posteriores y la gestante debe ser correctamente informada.

En cuanto al feto, la CIE aumenta el riesgo de parto pretérmino (20-60%), liberación de meconio en el líquido amniótico (30%), bradicardia fetal (15%), distress fetal (20-40%) y bajo peso al nacer (4%) (28).

La amplia variabilidad en los partos prematuros refleja en parte la tasa de embarazos múltiples a la que se asocia. De hecho el parto pretérmino es más frecuente en embarazos múltiples. El riesgo de prematuridad es mayor cuanto menor es la edad gestacional en la que aparece el prurito (8).

Lamentablemente no existen pruebas que aseguren al médico y la familia, la predicción de riesgos y el bienestar fetal. De todos modos es aconsejable actuar y transferir tranquilidad a los futuros padres (5).

Hecho el diagnóstico de CIE se aconseja:

- 1. Pruebas de bienestar fetal (NST: non stress test) cada 1 a 2 semanas.** Dan tranquilidad pero se han descrito casos normales días u horas previas a la muerte fetal.
- 2. Ecografía siguiendo el cronograma según edad gestacional.** No se justifica realizar ecodoppler ya que no existe sufrimiento placentario.
- 3. Control de movimientos fetales por parte de la gestante** e instruir la frente a síntomas de alarma.

Existe relación entre los niveles séricos de AB y el riesgo de resultados fetales adversos. Por cada incremento de 1 a 2 mcm/L en el dosaje de AB, se incrementa en 1 a 2% el riesgo de resultados adversos. Pese a ello, el aumento de riesgo real es indiscutible (significancia estadística) por encima de los 40 mcm/L (5, 10, 25, 26, 27). Se incrementa aún más si existen otros factores co-mórbidos como la diabetes gestacional o pre-eclampsia.

Esto hace recomendable la inducción del parto a partir de la semana 36-38 en aquellas gestantes con prurito intratable y/o niveles de AB mayores de 40 mcm/L. En cambio cuando hay respuesta al tratamiento y los AB no alcanzan las cifras antedichas, se puede continuar la gestación hasta la semana 39.

La decisión de terminar la gestación debe hacerse balanceando el riesgo de prematuridad asociado a un parto temprano contra el riesgo de muerte intrauterina. El pronóstico perinatal mejora terminando la gestación de manera electiva (10).

Pese a la reversibilidad de la CIE, se ha formulado que estas mujeres acumulan a lo largo de su vida un mayor riesgo de enfermedad hepatobiliar y que entre sus hijos existe mayor prevalencia de obesidad y dislipemia durante la adolescencia (5).

Al mismo tiempo, mujeres con CIE pueden presentar colestasis y prurito frente a ingesta de ACO, por lo que deben ser orientadas sobre la conveniencia de anticoncepción no hormonal.

Puerperio y anticoncepción

En toda paciente con CIE es aconsejable 48 horas luego del cese del embarazo y previo al alta, realizar un hepatograma de control^(1,10).

Se fomentará la lactancia de manera habitual.

Una vez de alta, la paciente debe ser controlada para corroborar la remisión clínica y humoral absolutas en un lapso de 10 días.

Se debe informar sobre el riesgo de recurrencia en embarazos futuros.

Discusión y conclusiones

Para concluir ejemplificamos lo expresado a través de un caso clínico asistido por gineco-obstetra y nuestro equipo de trabajo.

Historia clínica

Gestante sana de 39 años con antecedente de 2 abortos provocados.

Cursando la semana 32, comienza con prurito palmo-plantar progresivo en intensidad que imposibilita su descanso nocturno.

Exploración física normal.

La paraclínica y su evolución pre y postratamiento se reflejan en la tabla 6. Al inicio destaca aumento de transaminasas (TGO 349.mg/dL y TGP 184 mg/dL) y FALC 217 U/l. La dosificación inicial de ácidos biliares fue de 13 mcm/L (referencia normal ≤ 6). (Ver Tabla 6)

Dado el cuadro clínico y en ausencia de otras alteraciones, se plantea el diagnóstico de **CIE**.

Los antecedentes familiares eran negativos, pero los personales se asumieron con cautela en virtud de los dos abortos previos.

Se descartaron diagnósticos diferenciales y la ecografía abdominal fue normal.

Se inició UDCA a 20 mg/k/día y clorfeniramina.

Presentó buena respuesta clínica inicial, manteniendo en caso prurito hasta el final del embarazo. Las transaminasas descendieron progresivamente hasta niveles normales. Las bilirrubinas, GGT y tiempo de protrombina permanecieron siempre en rango normal.

Como se observa, la monitorización de los AB mostró valores en ascenso, alcanzando en la semana 36 cifras de 51 mcm/L.

Siguiendo los criterios de interrupción del embarazo se realizó una cesárea de coordinación.

Se obtuvo un recién nacido de sexo masculino de 2800 g con un Apgar de 9/10 que permaneció en alojamiento conjunto con su madre, desde el nacimiento sin complicaciones.

Previo al alta, a 48 horas del puerperio descienden los niveles de transaminasas con completa normalización a la semana.

El caso presentado no difiere de la presentación clínica típica observada en CIE. Al no existir antecedente de

embarazo a término previo, por causa ya analizada, no sabemos si existió recurrencia. La respuesta al UDCA fue satisfactoria, el descenso progresivo de las enzimas hepáticas y la buena evolución clínica del prurito no se correspondieron con descenso de los AB.

La dosificación seriada de los AB constituyó el pilar fundamental para la terminación oportuna del embarazo, no existiendo evidencia de otro estudio paraclínico predictivo de riesgo fetal.

El manejo de estos enfermos por un equipo de salud inter y multidisciplinario es fundamental. El diagnóstico precoz es la llave de un correcto tratamiento que mejora los pronósticos materno-fetales. En una paciente con CIE el seguimiento de la enferma permitirá un juicio individualizado para determinar si el riesgo del cese del embarazo es menor que el de permitir su continuidad.

Desde 1883 a la fecha es mucho lo que hemos aprendido, pero aún resta por saber en el conocimiento de esta entidad.

Recibido: 11/08/14
Aprobado: 07/10/14

Parámetros de laboratorio del caso presentado (Se grafica desde el comienzo del prurito en las 32 semanas hasta el alta)													
	18/6	19/6	21/6	24/6	25/6	27/63	30/6	3/7	7/7	9/7	14/7	15/7	17/7
BI (mg/dL)	0,4	0,1	0,12	0,15	0,20	0,30	0,30	0,40	0,30		0,30		0,18
BD (mg/dL)	0,6	0,58	0,44	0,32	0,30	0,20	0,20	0,10	0,20		0,20		0,34
BT (mg/dL)	1	0,68	0,56	0,47	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50		0,50		0,52
FA (U/l)	216	176	143	139	140	196	195	215	212		222		139
TGO (U/l)	349	346	447	331	273	226	145	118	115		116		41
TGP (U/l)	184	162	224	111	88	62	48	47	53		58		81
GGT (U/l)		14	12	11			18	16	19		19		8
LDH (U/l)		366	360			159	156	178	172		170		
Ácidos Biliares (micromol/L)	13						16		33	31	51		
Plaquetas (mil x mm3)			220				217		178	177	180		
Ácido úrico							4,3		4,1	4			
T. de Prot (%)		100	100	92	93			77	85	90	93		

BI: Bilirrubina indirecta, BD: Bilirrubina directa, BT: Bilirrubina total, FA: Fosfatasa alcalina, T de Prot: Tiempo de Protombina

Tabla 6

Bibliografía

- Collares, M.; Valverde, M.; Fernández, I. et al. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. Archivos de Medicina Interna 2014; 36(1):33-38
- Martínez Terrón, M.; Ros, C.; Teixidó, I. et al. Protocolo: colestasis intrahepática del embarazo. Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatologia, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. Enero 2012. www.medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/colestasis%20intrahep%20E1tica
- Lee, N.M.; Brady, C.W. Liver disease in pregnancy. World Journal of Gastroenterology 2009 February 28; 15(8): 897-906. <http://www.wjgnet.com; doi:10.3748/wjg.15.897>
- Briçeno, C.; Marcano, G.; Zamora, A. et al. Colestasis Intrahepática del Embarazo. Revista Centro Médico. Setiembre 1989. Vol. 35, Nº 3, 129-133. <http://www.revistacentromedico.org/ediciones/1989/3/?i=art7>
- Geenes, V. and Williamson, C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology. 2009 May 7; 15(17): 2049-2066. <http://www.wjgnet.com; doi:10.3748/wjg.15.2049>
- Williamson, C., MD.; Geenes, V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstetrics & Gynecology 2014; 124:120-33. www.greenjournal.org DOI:10.1097/aog.0000000000000346
- Medina Lomeli, J.M.; Jáuregui Meléndez, R.A.; Medina Castro N.; et al. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecología y Obstetricia de México 2012; 80(4):285-294.
- García, M.; García, A.; Pérez, C. et al. Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Prog Obstetricia y Ginecología. 2005; 48(4):189-91.
- Lorente, S., & Montoro, M. A. Colestasis gravídica. Gastroenterología y Hepatología, 2007, 30(9), 541-547.
- Khulood T Ahmed; Ashraf A. Almashrawi; Rubayat N. Rahman et al. Liver disease in pregnancy: Disease unique to pregnancy. World Journal of Gastroenterology 2013 November 21; 19(46): 7639-46. <http://www.wjgnet.com; doi:10.3748/wjg.19.46.7639>
- Soto Pino, Z.M.; Rodríguez Bravo, T.C.; García Iglesias, A.A. et al. Guía Clínica de la colestasis intrahepática Gestacional. 2013 campus.usal.es/~ogyp/CIg.pdf.
- Arrese, Marco; Reyes, Humberto. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. Annals of Hepatology 5(3) 2006, 202-205. Medigraphic artemissa.
- Cruz Gerardo. Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales. Revistamedicociencia.org 2012; 25(1):18-23.
- RH Lee, TM Goodwin, J Greenspoon et al. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles Population. Journal of perinatology 2006; 26:527-532. Nature.com/jp
- Andrea Lausman; Enas Al-Yaseen; David Sam et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in women with a multiple pregnancy: An analysis of risks and pregnancy outcomes. Journal Obstet Gynecology Can 2008; 30(11):1008-1013.
- Martínez M. Cerrillo, et al. Colestasis gravídica: etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Archivos de Medicina, 2005, vol. 1, no 5.
- Sherlock, S.; Dooley, J. El hígado en el embarazo en Enfermedades del hígado y vías biliares. Marbán. 9na edición. 1996; 25:452-59.
- Back, Y.; Rieley, A. El hígado en el embarazo. In Schiff, E., Sorrell, M., Maddrey, W. Shiff's Hígado. Marbán. 2007;55: 1443-65.
- Poma, P. Colestasis del embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 2013; 59:213-224.
- Maya Quiñones, J.J.; Zúñiga Lara, D.; Maya Quiñones, J.L. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta Médica grupo Ángeles. 2013, Volumen 11, Nº 1, 17-22. www.medigraphic.org.mx
- Reyes, H.; Zapata, R.; Hernandez, I. et al. Is a Leaky Gut Involved in the Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy? <http://online.library.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x/full>
- Kondrackiene, J.; Beuers, U.; Zalinkevicius, R. et al. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology 2007; 13(46):6226-6230 doi: 10.3748/wjg.v13.i46.6226
- Tejerizo-López, L.C.; Sánchez-Sánchez, M.M.; García-Robles, R.M. et al. Colestasis Intrahepática del Embarazo. Tratamiento con ursodesoxicólico. <http://zl.elsevier.es/revista/clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7/sumario/vol-28-num-08-13001144>
- Germain, A., et al. Parto prematuro asociado a colestasis intrahepática del embarazo: rol del acidocólico en la modulación de la vía octocina-receptor de ot en el miometrio. Revista chilena de obstetricia y ginecología, 2002, vol. 67, no 1, p. 10-18. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000100003>
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo Hepatopatía y Embarazo. Prog Obstet Ginecol, 2008;51(5):321-6
- Estiú, MC.; Frailuna, MA.; Dericco, M. et al. Colestasis intrahepática gestacional. Hospital Ramón Sarda. Mayo 2011. 1.27. <http://www.sarda.org.ar/content/download/1002/7358/file/GPC+Colestasis+final.pdf>
- Thomas Pustl and Ulrich Beuers. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:28 doi:10.1186/1750-1172-2-28
- Jonathan K. Mays The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. 1040-872X 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI:10.1097/GCO.0b013e328337238d