Artículo

Colestasis Intrahepática del Embarazo

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy

Autores

Dra. Lai Yi Melissa Ye Ng

Investigador Independiente, San José, Costa Rica
Médico General, egresada de la Universidad de Ciencias Médicas

Gabriela Vargas Castro

Investigador Independiente, San José Costa Rica
Médico Interno, Universidad de Ciencias Médicas

Dra. Pamela Baralis Aragón

Investigador independiente, San José, Costa Rica
Médico General, egresada de la Universidad de Ciencias Médicas

Dra. Gloriana Bonilla Álvarez

Investigador Independiente, San José, Costa Rica
Médico General, egresada de la Universidad de Ciencias Médicas

Dra. Erick José Rojas Mora

Investigador independiente, San José, Costa Rica.
Médico general, egresado de la Universidad Latina de Costa Rica.

Correspondencia: Dra. Lai Yi Melissa Ye Ng

Correo electrónico: laiyme@gmail.com

Resumen

La colestasis intrahepática es la enfermedad hepática más común durante el embarazo. Su presentación se caracteriza por prurito asociado a alteración en pruebas de función hepática y ácidos biliares y frecuentemente se manifiesta en el segundo o tercer trimestre de embarazo.

Está relacionada con una etiología multifactorial que abarca factores ambientales, hormonales y genéticos. Debido a la ausencia de guías estandarizadas, existen criterios divergentes en cuanto a su diagnóstico y manejo. Asimismo, los estudios realizados más recientemente muestran resultados que

descalifican el conocimiento previo de su manejo. Las complicaciones más amenazadores son las perinatales que incluyen parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo y muerte fetal intrauterina. Esta revisión tiene como objetivo incluir información actualizada acerca de la enfermedad, de manera que permita a los profesionales de salud crear un criterio clínico acerca del manejo integral de estas pacientes y lograr disminuir la morbilidad y mortalidad materno fetal.

Palabras clave

Colestasis intrahepática, embarazada, manejo, ácido ursodesoxicólico, resultado del embarazo.

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is the most common liver disease in pregnancy. It's characterized by pruritus and abnormal liver function with increased bile acid levels. ICP frequently occurs in the second or third trimester of pregnancy. The multifactorial etiology involves environmental, hormonal and genetic factors. Due to the absence of standardized guidelines, there are different criteria regarding its diagnosis and management.

Additionally, most of the recent studies disqualify the previous knowledge of its management. The most threatening complications are perinatal outcomes, including preterm delivery, acute fetal distress, and intrauterine fetal death. This review aims to include updated information about the disease, so that it allows healthcare professionals to create clinical judgment about the thorough management of these patients in order to achieve a decrease in maternal and fetal morbidity and mortality.

Keywords

Intrahepatic cholestasis, pregnant women, management, ursodeoxycholic acid, pregnancy outcome.

Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo es considerada la patología hepática reversible más frecuente durante el embarazo (1). Se presenta generalmente en el segundo o tercer trimestre, manifestándose con prurito en palmas y plantas; además se asocia con alteración en las pruebas de función hepática sin identificarse otras patologías sistémicas o hepatobiliares (2). La etiología es multifactorial, incluyendo una combinación de factores hormonales y ambientales que se superponen a una predisposición genética (3). Se ha relacionado en numerosas ocasiones con un mayor riesgo de complicaciones perinatales (1), por lo que se debe hacer un diagnóstico temprano y una adecuada intervención médica para mejorar el pronóstico del producto (3).

Al tratarse de una enfermedad infrecuente, las guías de manejo y métodos diagnósticos son divergentes. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión del manejo actual de la CIE, además de identificar las complicaciones relacionadas con este padecimiento.

Método

Al elaborar este artículo, se buscó bibliografía en diferentes bases de datos como Pubmed, Cochrane, Google Scholar y UpToDate, todas publicadas con 5 años de antigüedad. Los términos que se utilizaron fueron “embarazo”, “colestasis”, “intrahepática”, “manejo”, “complicaciones”. La búsqueda tuvo como objetivo identificar la información más actualizada, además de utilizar aquellos artículos con mayor relevancia en el tema. La bibliografía tomada en cuenta fue tanto en inglés como en español.

Epidemiología

La incidencia mundial de la colestasis intrahepática del embarazo varía de gran manera según la etnia y el lugar geográfico (1); sin embargo se estima entre 0.2% y 25% (4). Se conoce además que es significativamente más frecuente en la población del sur de Asia, norte de Europa en los países escandinavos y en América del Sur (3).

Los indígenas de la región de Araucanía presentan la incidencia más alta a nivel mundial con un 27.6% (5).

Etiología

La etiología de la CIE es multifactorial; incluye factores genéticos, hormonales y ambientales (1,3,6). Se estima que hasta un 15% de los casos de CIE se asocian a predisposición genética de las pacientes (1,6). Es por esto que se explica el aumento en la tasa de CIE en familiares de primer grado, además de la gran diferencia que existe entre la prevalencia de diversos grupos étnicos (6).

En múltiples estudios se ha demostrado que tanto la progesterona, como el estrógeno tienen un rol importante en el desarrollo de la CIE. El aumento de los niveles de estas hormonas durante la gestación, en especial en el tercer trimestre de embarazo, resulta en efectos colestásicos. El estradiol mediante la activación de receptores de estrógeno induce retro-alimentación negativa sobre la bomba exportadora de sales biliares (BSEP/ABCB11) (1,6). Por otro lado, los metabolitos sulfatados de progesterona actúan como agonistas parciales del receptor farnesenoide X (FXR) y son capaces de inhibir la absorción hepática y el flujo de salida de ácidos biliares (1). Estos metabolitos mencionados anteriormente se han relacionado con la severidad de la clínica presentada por la paciente (6).

Se describe en la literatura que se han realizado estudios poblacionales que enfatizan en que algunos factores ambientales pueden contribuir con la enfermedad; entre estos se mencionan los niveles bajos de selenio en la dieta, así como niveles disminuidos de vitamina D durante el invierno (1,3,6).

Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo para CIE son edad materna avanzada (>35 años), antecedente de colestasis secundaria al uso de

anticonceptivos orales y antecedente de CIE o historia familiar de esta patología (7). Según diversos estudios, existe una prevalencia aumentada de dicha enfermedad en pacientes con infección por hepatitis C, colelitiasis, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis crónica (2,7). Se ha evidenciado que la CIE se comporta de manera recurrente en embarazos posteriores. Asimismo se ha relacionado de manera más frecuente con embarazos múltiples. Según un estudio realizado en Finlandia, la incidencia de CIE aumenta a 14% en embarazos gemelares y hasta un 43% en embarazos de trillizos (4).

Clínica

La principal manifestación en el cuadro clínico de CIE es el prurito a partir de las 30 semanas de gestación en un 80% de las pacientes; el mismo puede ser localizado en palmas y plantas o se puede presentar de forma generalizada (1,6). A pesar de esto, existen estudios que revelan que el inicio de los síntomas puede ocurrir incluso en el primer trimestre y estos casos se asocian a una tasa mayor de complicaciones (4). No se ha identificado una erupción cutánea particular en estas pacientes, sin embargo es posible encontrar en la exploración física excoriaciones o abrasiones secundarias al rascado (1). Además presenta variaciones durante el día, con un aumento de la intensidad del prurito en la noche lo cual ocasiona problemas en el sueño de las pacientes (1,3).

Pese a que la ictericia sea infrecuente, se ha demostrado que puede desarrollarse 1-4 semanas posterior al inicio del prurito en un 14-25% de las pacientes (3,6). Otros síntomas asociados son insomnio, fatiga, anorexia, mal estado general, dolor epigástrico, pérdida de peso, esteatorrea por deficiencia de vitamina K secundaria a malabsorción de vitaminas liposolubles, orina oscura y heces blanquecinas (1-3).

Diagnóstico

Todas aquellas pacientes que se presenten con prurito durante el embarazo deben realizarse pruebas de función hepática. Para hacer el diagnóstico de CIE, es necesario descartar otras causas de colestasis como lo son drogas, hepatitis viral o enfermedad autoinmune (1). El prurito puede preceder todos los cambios bioquímicos; es por esto que se debe repetir estudios en pacientes con prurito y pruebas de función hepática normal en 1-2 semanas posteriores (1). A pesar de que en la literatura se describa el nivel de ácidos biliares séricos como el método diagnóstico más específico y sensible (1,3,4,8), en un nuevo estudio realizado por Cochrane se ha determinado que este marcador ha sido sobreestimado y no debe utilizarse como este parámetro como el más confiable y único (9).

En la CIE, las concentraciones séricas de ácidos biliares están usualmente >10 mmol/L. En un estudio de cohorte que se realizó en Suecia se evidenció que si estos niveles son >40 mmol/L, las tasas de complicaciones fetales aumentan (4,7). Los niveles de transaminasas pueden estar elevados, incluso llegando a rangos >1000 U/L. Estos valores se pueden dar antes o después de la elevación de ácidos biliares, siendo la alanina transaminasa (ALT) más específica para trastornos hepáticos que la aspartato transaminasa (AST). La gammaglutil transferasa (GGT) suele presentarse con valores normales (4). Por otro lado, la fosfatasa alcalina se produce en grandes cantidades en la placenta; es por esta razón que no es útil en el diagnóstico de CIE ya que suele estar elevada durante el embarazo (1). Llevar a cabo pruebas de coagulación puede ser necesario en aquellas pacientes con esteatorrea que presenten alto riesgo de malabsorción de grasa y de vitaminas liposolubles (1).

En múltiples estudios se ha demostrado que la CIE presenta una relación estrecha con intolerancia a la glucosa y dislipidemia; sin

embargo se deben realizar más estudios para determinar la repercusión que presente en el embarazo y en la morbilidad de los hijos de las madres afectadas (4). Las pacientes con CIE se relacionan con colelitiasis hasta en un 13%, razón por la que se debe realizar ultrasonido abdominal con el fin de excluir otras causas de colestasis (1,7).

Complicaciones Maternas

De manera general, las complicaciones maternas suelen ser leves en comparación con las fetales (1,3,8,10). Es necesario un manejo adecuado del prurito, así como la fatiga, la ansiedad y la malabsorción de grasa y vitaminas liposolubles. Debido a la colestasis persistente, las pacientes pueden presentar deficiencia de vitamina K lo cual puede resultar en hemorragia durante el parto o postparto (3). Se recomienda el reposo durante el embarazo, así como una dieta baja en grasas y administración parenteral de vitamina K de ser necesario (3).

El prurito tiende a resolverse en las primeras 48 horas posterior al parto (1,4). Si persiste este síntomas, asociado a pruebas de función hepática alteradas un mes postparto, la paciente debe ser estudiada por otras patologías como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o hepatitis crónica (3). Según un estudio reciente realizado en Suecia se ha demostrado que las pacientes con CIE tienen un riesgo aumentado de presentar cáncer hepatobiliar, patologías autoinmunes y enfermedades cardiovasculares en el futuro (4).

Complicaciones Fetales

La CIE se ha relacionado con un riesgo aumentado para el feto en cuanto a morbilidad y mortalidad perinatal. Las principales complicaciones son prematuridad, sufrimiento fetal agudo intraparto, tinción de líquido amniótico con meconio y un riesgo 3 a 5 veces mayor de óbito (1,3,4). No existe correlación precisa entre la severidad de los síntomas

maternos y el pronóstico fetal. A pesar de esto, estudios más recientes han determinado que existe un riesgo mayor conforme más elevadas sean las concentraciones de ácidos biliares en sangre, específicamente si estas son $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ (1,3). De acuerdo con un metaanálisis acerca de la asociación de complicaciones perinatales en CIE con marcadores bioquímicos, se evidenció que las mujeres con niveles de sales biliares mayores a $100 \mu\text{mol/L}$ tienen un riesgo aumentado de óbito (11).

No se conoce el mecanismo exacto por el cual la CIE resulta en complicaciones perinatales; a pesar de esto es claro que la elevación de ácidos biliares séricos representan un papel importante. De acuerdo con estudios realizados en animales, los ácidos biliares son causa de tinción de líquido amniótico con meconio ya que aumenta la motilidad gastrointestinal, además al producir aumento en la contractilidad del miometrio y aumento en la sensibilidad a la oxitocina resulta en parto pretérmino (1).

La complicación de la CIE más temida es el óbito. Según estudios postmortem, la causa de muerte fetal es la anoxia. Se sugiere que la causa de esta es secundaria a un paro cardíaco súbito. Por otro lado, existe una teoría de que la anoxia se deba a la vasoconstricción marcada en las venas coriónicas de la placenta producida por las sales biliares (1).

Tratamiento Farmacológico

El principal objetivo del tratamiento farmacológico de la CIE es disminuir los síntomas maternos como lo es el prurito, además de prevenir complicaciones perinatales como el sufrimiento fetal agudo y la muerte fetal súbita (3). El ácido ursodesoxicólico (UDCA) ha sido durante mucho tiempo el medicamento de primera elección en CIE y que ha demostrado más eficacia en disminuir el prurito y mejorar los parámetros bioquímicos (1,3,4,12). Su mecanismo de acción se basa en aumentar la excreción biliar con el fin de disminuir los niveles circulantes de ácidos biliares tóxicos y

bilirrubina, proteger los colangiocitos de las sales biliares citotóxicas y proteger los hepatocitos de apoptosis (10). Además se describe en la literatura que facilita el transporte de ácidos biliares a través de la placenta, por lo que disminuye la exposición del feto a estos componentes tóxicos (4).

El estudio PITCHES es un ensayo de doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, comparado con placebo que busca demostrar la relación del UDCA versus placebo en pacientes con CIE. Fue realizado en 33 hospitales en Inglaterra y Gales y su ventaja es ser el estudio más grande acerca del tema publicado actualmente. De acuerdo con sus resultados, se demostró que a pesar de que el uso de UDCA sea seguro en el embarazo, no tuvo un efecto clínicamente significativo en el prurito de estas pacientes (13). Además no se evidenció que su uso implica una disminución en los niveles de ácidos biliares séricos, como también se ha establecido en las guías del RCOG (1,13).

Otro resultado que se debe recalcar es que en el metaanálisis realizado en dicho estudio, se establece una reducción significativa en la cantidad de partos pretérminos. Se indica que la única intervención que puede mejorar las complicaciones perinatales es planear adecuadamente el parto (13).

La rifampicina puede ser utilizado como segunda línea en combinación con UDCA en aquellas pacientes que no presenten una buena respuesta solamente con el uso de UDCA (1,6). La colestiramina se ha asociado con mejoría en la morbilidad materna; esto es debido a que se une a las sales biliares, cortando su circulación enterohepática y aumentando su excreción fecal. A pesar de esto no presenta mayor impacto en los parámetros de laboratorio (3). La S-adenosil-L-metionina (SAME) es el principal precursor y donador de grupo metilo en la síntesis de fosfatidilcolina que aumenta excreción biliar de metabolitos hormonales (3).

Tanto la colestiramina como SAME no han demostrado ser más efectivos que el UDCA en el tratamiento del prurito (1).

La dexametasona no se usa en el tratamiento de prurito en CIE debido a la preocupación de exposición prolongada fetal intrauterina a esteroides exógenos (1). Los antihistamínicos pueden ser utilizados en el manejo del prurito, en especial en aquellos casos donde el cuadro sea más grave durante la noche (3). En la práctica clínica, muchos médicos implementan el uso de suplementación oral de vitamina K en mujeres con esteatorrea o tiempo de protrombina prolongado. Esto es debido al riesgo aumentado de presentar hemorragia postparto. Si se lleva a cabo dicha práctica, es necesario que la preparación sea hidrosoluble ya que las pacientes con CIE presentan malabsorción de grasa (1).

Tratamiento no farmacológico

En diversas guías como la del RCOG, el Gobierno del Departamento de Salud del Oeste de Australia (GWADOH), la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) se recomiendan los baños frescos, baños con avena o bicarbonato de sodio, cremas o lociones con avena y el uso de cremas con mentol al 2%. Estas prácticas mejoran los síntomas como el prurito y le brindan mayor comodidad a la paciente, lo cual disminuye la ansiedad en ellas (2,3,10).

Manejo de la Colestasis Intrahepática del Embarazo Manejo Prenatal

Según se describe en la literatura, no existe un consenso en el manejo prenatal óptimo en pacientes con CIE debido a la falta de evidencia. De acuerdo con el RCOG y el GWADOH, se recomienda realizar pruebas de función hepática semanalmente con el fin de determinar la progresión de la enfermedad; de presentar alteración en estos estudios es necesario llevar a cabo pruebas de coagulación (2). Según algunos autores, se ha observado que es posible reducir

el riesgo de complicaciones perinatales mediante un manejo activo que incluya tratamiento farmacológico y monitoreos fetales prenatales (1). A pesar de que no existe un régimen definido, se recomienda llevar a cabo cada semana monitoreo fetal con prueba sin estrés, medición del volumen de líquido amniótico y ultrasonido Doppler de arteria umbilical (3). Estas medidas pueden tranquilizar a la paciente y al personal médico, sin embargo no son capaces de predecir el riesgo fetal. De acuerdo con otras fuentes bibliográficas, realizar una vigilancia fetal antenatal no tiene utilidad y podría resultar en disminución de recursos económicos (12).

Manejo Intraparto

Como se ha mencionado anteriormente, las pacientes con CIE tienen un riesgo aumentado de presentar complicaciones neonatales y muerte fetal intrauterina. Es por esto que algunos autores recomiendan realizar un manejo activo con la inducción de la labor de parto tempranamente a las 37 semanas de gestación (14). Incluso se sugiere que en pacientes con concentraciones de ácidos biliares de 100 $\mu\text{mol/L}$ o mayores se lleve a cabo la inducción de la labor de parto prontamente, incluso entre las 35 a 37 semanas (14). A pesar de esto, no existen recomendaciones que estén basadas en evidencia; asimismo, la inducción de la labor de parto debe ser una decisión basada de manera individual en cada paciente (3). Con respecto al uso de anestesia durante el parto, no se ha evidenciado que la anestesia regional sea una contraindicación en pacientes con CIE. Esto se debe a que las alteraciones en las pruebas de coagulación tienen una baja incidencia (1).

Manejo Postparto

Según se describe en la literatura, los síntomas y parámetros de laboratorio asociados con CIE resuelven rápidamente posterior al momento del parto (1,3,6). Para realizar un seguimiento postparto adecuado, se deben realizar pruebas de función hepática y niveles de ácidos biliares

séricos 6 semanas posterior al parto. De persistir elevados estos resultados, la paciente debe ser referida a un especialista en gastroenterología y más estudios deben efectuarse para descartar otras causas de enfermedad hepática (1). Como lo indican diversos autores, las pacientes que cursan con CIE tienen un riesgo aumentado en el futuro de patologías hepatobiliares como hepatitis crónica, cirrosis, fibrosis hepática, colelitiasis y colangitis (6,14).

El riesgo de recurrencia de esta enfermedad en embarazos posteriores ha sido estimado en un 90% (14). Esta es una de las razones por las que se debe aconsejar a las pacientes a utilizar métodos de contracepción. Los anticonceptivos que solo utilizan progesterona son considerados la primera línea en pacientes con historia de CIE (14).

La CIE no es considerada una contraindicación para la lactancia materna. El uso de UDCA es descontinuado en el momento de inicio de labor de parto; sin embargo es posible encontrar concentraciones pequeñas de UDCA en la leche materna que no representan ningún riesgo para el neonato (5).

Conclusión

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología compleja desde todos los puntos de vista, lo que representa un reto para el personal de salud; aunado a la falta de normas y protocolos que permitan estandarizar el manejo de la misma. Queda claro que dentro del abordaje de esta enfermedad se necesita de un equipo multidisciplinario, con el fin de disminuir las complicaciones que esta entidad puede acarrear tanto para el producto como para la madre. Por último, es importante recalcar la necesidad de nuevos estudios que permitan comparar los diversos manejos en la atención de la colestasis intrahepática logrando de esta manera mejores resultados en el embarazo.

Declaración de conflicto de intereses.

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en la realización de la presente revisión bibliográfica.

Bibliografía

1. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016; 18:273–81.
2. Bicocca M, Sperling J, Chauhan S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; (231)180-187.
3. Ozkan S, Ceylan Y, Veli O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy . *World J Gastroenterol.* 2015; (21) 7134-7141).
4. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; (20) 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>
5. Lindor K, Lee R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2020, abril 21, de UpToDate Sitio web: www.uptodate.com
6. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* 2018; (28) 215-217.
7. Tran T, Ahn J, Reau N. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016; (111) 176-194.
8. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; (40) 141-153.

9. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Glud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019; (7) 1-90.
10. Gabzdyl E, Schlaeger J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy A Critical Clinical Review. J Perinat Neonat Nurs. 2015; (29) 41-50.
11. Ovdia C, Seed P T, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet (London, England). 2019; 393(10174), 899–909.
12. Gallardo J, Lemionet D, Acevedo G, Velázquez T, Ramírez J, et al. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. Perinatol Reprod Hum. 2018; (32) 131-137.
13. Chappell L C, Bell J L, Smith A, Linsell L, Juszcak E, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2019; 394(10201), 849–860.
14. Wood A, Livingston E, Hughes E, Kuller A. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Obstet Gynecol Surv. 2018; (73)103-109.