

Colestasis intrahepática del embarazo

Un reto más para la obstetricia

Alberto Arriaga López^{a,t,*}, Luis Antonio Rosales^a, Laura Nayeli Martínez Rodríguez^a, Yuridia Pérez Barragán^a, Susana Jiménez Juárez^a, Alicia Del Rocío Marcial Santiago^a, Ricardo Daniel Villa García^a, Anyel Dayana Chaucañés Mora^a, Luis Ángel Palma Flores^a



wavebreakmedia_micr

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es el trastorno hepático específico más común durante la gestación; es una condición multifactorial que aparece en mujeres genéticamente susceptibles. Se caracteriza principalmente por prurito palmo-plantar de predominio nocturno, su importancia radica en su considerable morbimortalidad fetal y aunque su tratamiento es sencillo, se debe diagnosticar.

Objetivo: Realizar una revisión actualizada y a detalle de la bibliografía nacional e internacional de la etiología, las pruebas diagnósticas, tratamiento, resultados perinatales y su asociación con otras patologías del embarazo.

Metodología: Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en inglés y en español en bases de datos como PubMed / MEDLINE, Ovid, MD Consult, entre otras, utilizando las palabras clave: colestasis intrahepática del embarazo, etiología, diagnóstico, tratamiento, efectos adversos perinatales, preeclampsia, embarazo múltiple. De la información obtenida se

seleccionaron 64 artículos, los cuales fueron clasificados y utilizados como soporte para realizar esta revisión.

Resultados: Se aporta una actualización en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad para actuar como guía clínica a los profesionales de la salud.

Conclusión: Esta enfermedad es una entidad importante de diagnosticar para evitar los efectos adversos fetales que implica, la principal limitación es la carencia de determinación de niveles de ácidos biliares séricos en nuestro país, por lo tanto, la sospecha clínica se convierte en la herramienta más factible para su diagnóstico e inicio oportuno de tratamiento.

Palabras clave: Colestasis intrahepática; embarazo; ácidos biliares; efectos adversos perinatales.

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. One More Challenge for Obstetrics

Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the most common specific liver disorder during pregnancy, it is a multifactorial condition that appears in genetically susceptible women and it is mainly characterized by palmoplantar itching predominantly at night. Its importance lies in the considerable fetal morbidity and mortality. Although the treatment is simple, we must know how to make the diagnosis.

Objective: To carry out an updated and detailed review of the national and international bibliography of etiology, diag-

* Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala". IMSS. Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia: Alberto Arriaga López.
Correo electrónico: albertoarriaga508@gmail.com
ORCID ID:

^t<https://orcid.org/0000-0003-1187-6748>

Recibido 29-junio-2020. Aceptado. 23-septiembre-2020.

nostic tests, treatment, perinatal results, and their association with other pregnancy pathologies.

Methodology: A search of the literature published in English and Spanish was conducted in databases such as PubMed / MEDLINE, Ovid, MD Consult, and others, using the keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, etiology, diagnosis, treatment, perinatal adverse effects, preeclampsia, twin pregnancy. 64 articles were selected from the obtained, which were classified and used as support to carry out this review.

Results: An update regarding the diagnosis and treatment of this disease is provided, to act as a clinical guide for healthcare professionals.

Conclusion: This disease is an important entity to diagnose in order to avoid the fetal adverse effects that implies. The main limitation is the lack of determination of serum bile acid levels in our country, therefore, clinical suspicion becomes the most useful tool for diagnosis and early treatment.

Keywords: *Intrahepatic cholestasis; pregnancy; bile acids; perinatal adverse outcomes.*

DEFINICIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es la hepatopatía que se presenta con mayor frecuencia en la gestación, se produce por una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares a nivel del hepatocito, lo que provoca una acumulación de los mismos y, como consecuencia, su elevación a nivel sérico. Esta patología se limita al embarazo y al periodo periparto. Para su diagnóstico se requiere la exclusión de otras causas de colestasis^{1,2}.

ANTECEDENTES

Fue descrita por primera ocasión en Leipzig, Alemania, en el año de 1883 por Johann Friedrich Ahlfeld, obstetra de origen germano, quien la definió como ictericia recurrente del embarazo que se resolvía después del parto. Otras descripciones vinieron más tarde con la de Keher en 1907, que la describe como prurito intratable que permanece hasta el parto y recurre en embarazos posteriores. Otros autores se referían a esta patología como una colestasis reversible y no fatal que se presentaba en mujeres predispuestas genéticamente. En años más recientes, específicamente en 1998, a pesar de no

presentar lesiones cutáneas, fue incluida dentro de las dermatosis específicas del embarazo^{3,4}.

EPIDEMIOLOGÍA

Es el trastorno hepático específico más común del embarazo. Su incidencia varía en todo el mundo entre 0.2% y 25%, y depende de la ubicación geográfica y el origen étnico, con la mayor prevalencia de hasta el 25% en la raza araucana en América del Sur; en América del Norte se reporta que afecta del 0.4 -1%^{5,6}.

En los Estados Unidos la incidencia oscila entre aproximadamente el 2 por cada 10,000 embarazos. Y la prevalencia se estima en 0.3%, con un 5% en los Ángeles (predominantemente en la población latina)³. Dentro de la población californiana, el mapeo de ascendencia genética ha indicado niveles más altos de colestasis en mujeres de etnia nativoamericana. La incidencia es del 4% en Chile, con una prevalencia considerable 4%-28% de los embarazos^{1,2,7}.

En Europa, la prevalencia es del 0.5% al 1.5%, y la mayor incidencia se ha registrado en Suecia. En el Reino Unido se reporta una incidencia de 20 por cada 10,000 embarazos, con un 0.7% de todos los embarazos, pero es mayor en mujeres de origen hindú o pakistaní; en países escandinavos se reporta de un 4%-28%. En China, este trastorno se considera común, con una incidencia de 2.3% a 6.0%⁶.

Actualmente, en México la prevalencia es desconocida, ya que no existen estudios que nos permitan estimar el número de casos de pacientes con la enfermedad; sin embargo, en la literatura más reciente se encuentran reportes de casos publicados en el año 2000 y 2013, no obstante, no se ha obtenido una información precisa^{7,8}.

FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores que predisponen la aparición de esta enfermedad, se pueden distinguir factores de riesgo que son considerados causa indirecta, la historia personal o familiar de colestasis es un factor de riesgo con tasas de recurrencia de 40 al 92%. La OR de recurrencia de la enfermedad en el siguiente embarazo es de 8.8 (IC 95% p < 0.001)^{6,9,10}. Marshall y colaboradores llevaron a cabo un estudio de

cohorte retrospectivo, donde encontraron que la enfermedad hepatobiliar preexistente se asoció con un riesgo de 2 veces mayor de padecer la enfermedad. Específicamente encontraron una asociación con la existencia de colecistitis (OR 3.29; 2.02-5.36), hepatitis C (OR 5.76; 1.30-25.44), y hepatitis crónica (OR 8.66; 1.04-71.48)^{11,12,59}. Otro factor considerable es el embarazo múltiple, ya que hay una mayor incidencia en mujeres con embarazos de alto orden fetal de hasta un 22%. En particular, en un estudio finlandés realizado recientemente, la incidencia fue del 14% en los embarazos gemelares y del 43% en los trillizos. Estos embarazos tienen un riesgo de recurrencia de colestasis, que se observa en el 47 a 90% de los casos. Por otro lado, también se ha visto asociación con las técnicas de reproducción asistida al presentarse en 2.7% de los casos^{9,13,14}.

ETIOLOGÍA

Es una condición multifactorial en mujeres genéticamente susceptibles, asociada a diferentes factores que se consideran causa directa. Principalmente la susceptibilidad genética, ya que se ha encontrado evidencia en estudios europeos sobre la alteración en genes ABCB4 y ABCB11 codificando fosfatidilcolina fosfolipasa MDR3 y la bomba transportadora de sales biliares BSEP respectivamente, como responsables de la etiología de la colestasis en un 10-15% de los casos. En poblaciones sudamericanas se han reportado variaciones en el gen ABCC2. Así como variaciones genéticas en el gen NR1H4 que codifica para el receptor nuclear FXR, principal regulador de la homeostasis de ácidos biliares^{10,15}.

También se encuentra implicado el aspecto hormonal. Se ha relacionado un incremento en las concentraciones de metabolitos de 3 α progesterona monosulfato y bisulfato, en comparación con embarazos normales. Estudios en ratas *Xenopus laevis*, muestran que los metabolitos sulfatados de progesterona trans, inhiben la bomba transportadora de sales biliares. Otros estudios mostraron que metabolitos monosulfatados de progesterona con grupo sulfato en el carbono 3 en posición β particularmente la epialopregnenolona sulfato (PM5S) actúa como agonista parcial para FXR y reduce su activación, disminuyendo la inducción de ácidos

biliares mediada por la bomba BSEP, resultando en un acúmulo hepatocelular. La activación del receptor de estrógenos α por el estradiol E2, induce una regulación a la baja de la expresión de BSEP. Se sabe que el receptor de estrógenos α interactúa directamente con el receptor FXR, atenuando la señalización y resultando en la disminución de la regulación de BSEP. Además, estudios posteriores mostraron que el incremento en las concentraciones de E2 resulta en disminución del reclutamiento del receptor coactivador prolíférador activado de peroxisoma 1 (PGC-1) y en un aumento del reclutamiento del receptor nuclear corepresor (NCoR) en el promotor de BSEP, llevando a la reducción en la expresión genética de BSEP^{7,10,15}.

En cuanto al aspecto inmunológico, se ha descrito relación con un incremento en las citocinas proinflamatorias, principalmente IL-6 IL-12 IL-17 y TNF- α , así como disminución en citocinas antiinflamatorias IL-4. Se ha sugerido que el incremento de citocinas pro-inflamatorias se debe a la elevación en los niveles de ácidos biliares, provocando su acumulación en el hígado y derivando en lesión hepática^{9,15}.

Por último, dentro de los factores ambientales, se describe que una dieta con bajo aporte en selenio podría estar relacionada con la patogénesis, ya que estudios demuestran correlación de niveles séricos de selenio bajo en pacientes con embarazo complicado por colestasis intrahepática. Además, se han visto variaciones por estaciones del año, siendo durante el verano una menor incidencia de esta patología, en correlación con niveles séricos mayores de selenio. Otras alteraciones descritas que llaman la atención, son la elevación de los niveles séricos de cobre, observándose una correlación bioquímica con la severidad del cuadro clínico colestásico, así como la deficiencia de vitamina D encontrada en los embarazos donde se ha presentado la enfermedad^{10,16}.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado y son el objetivo principal del catabolismo del colesterol, mediante una vía enzimática de varios pasos que involucra al menos 17 enzimas. La síntesis se rige en



serhi_babyk

parte por la 7-alfa hidroxilación del colesterol y por la enzima CYP7A1 del citocromo P450. Posterior a la síntesis, los ácidos biliares primarios, el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico se conjugan con glicina o taurina, lo que los hace impermeables a las membranas celulares¹⁷.

El proceso de formación de la bilis es un proceso impulsado por energía, caracterizado por la exportación de moléculas desde los hepatocitos a la vía biliar, contra un gradiente de concentración aumentado. Los ácidos biliares se expulsan a los conductos biliares mediante un transportador específico dependiente de ATP, conocido como bomba de exportación de sales biliares. El segundo componente principal de la bilis, la fosfatidilcolina, se deposita en las vías biliares mediante el transportador acoplado de ATP MDR3, también conocido como ABCB4. La fosfatidilcolina tiene un papel protector vital en el espacio intraluminal.

Durante la formación de bilis, los ácidos biliares exportados por la bomba de exportación de sales biliares forman micelas mixtas con fosfatidilcolina. Estos complejos sirven para proteger el epitelio luminal de los efectos tóxicos de las sales biliares y, por lo tanto, permiten su secreción sin dañar las células circundantes. Todo este mecanismo es esencial para mantener una circulación biliar adecuada. Aparte de estos dos componentes principales, la bilis también contiene otros conjugados de iones orgánicos, incluyendo la bilirrubina y conjugados

de fármacos^{17,18}. También existe un complejo proteico heterodimérico de dos proteínas de membrana, ABCG5 y ABCG8, encargado de exportar colesterol. La bilis se almacena en la vesícula biliar hasta su liberación, impulsada por la acción de la colecistoquinina postprandial. Una vez en el intestino delgado, los ácidos biliares emulsionan las grasas dietéticas, los lípidos y las vitaminas liposolubles.

Las bacterias presentes en el intestino son las responsables de una serie de modificaciones, que incluyen la desconjugación y la deshidroxilación de los ácidos biliares primarios en secundarios, tales como el ácido desoxicólico y ácido litocólico. Su reabsorción a través de los enterocitos se logra mediante sistemas transportadores específicos para que posteriormente las sales biliares regresen al hígado a través de la vena porta. En la membrana sinusoidal de los hepatocitos, el péptido cotransportador de taurocolato dependiente de sodio es responsable de hasta el 80% de la captación, el resto es mediado por polipéptidos de cotransporte de aniones orgánicos. Este proceso de reciclaje y circulación activa es extremadamente eficiente¹⁹. En el hígado se absorben aproximadamente el 95% de los ácidos biliares y el 5% restante se pierde en las heces. Esta pérdida es reemplazada por esta nueva síntesis como se describe previamente. Además de su función emulsificadora en la dieta, los ácidos biliares se reconocen cada vez más como moléculas de señalización metabólica clave, que actúan

Respecto a la composición de la bilis, al inicio del embarazo no existen cambios respecto a la saturación de colesterol; sin embargo, hacia el final del embarazo, se presentan cambios en cuanto a la composición de los ácidos biliares, el ácido quenodesoxicólico desciende y el colesterol de la bilis se sobresatura. Estos cambios contribuyen a la litogénesis en un 6%, aunado a que la vesícula presenta motilidad y vaciamiento disminuidos.

a través de varias vías controladas por receptores que afectan la homeostasis del colesterol, lípidos y carbohidratos, así como el sistema inmunológico. Los ácidos biliares son extremadamente citotóxicos en bajas concentraciones y, por lo tanto, su síntesis y transporte están altamente regulados por mecanismos homeostáticos^{18,19}.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS HEPATOBILIARES DURANTE EL EMBARAZO

El tamaño del hígado y el volumen sanguíneo hepático no sufren modificaciones durante la gestación. Debido a un aumento de volumen plasmático, el corazón envía todos los nutrientes y metabolitos necesarios al hígado en menor tiempo; sin embargo, este órgano no es capaz de adaptarse a los cambios circulatorios, lo que conlleva una reducción del volumen minuto cardíaco destinado al hígado. Fuera del embarazo, el flujo sanguíneo hepático constituye el 35% del gasto cardíaco; en contraparte, en mujeres gestantes este flujo cae al 28%. Las aminotransferasas, el tiempo de protrombina y la concentración de ácidos biliares séricos no sufren cambios significativos en el embarazo. Existe una disminución de albúmina entre 25 y 50% de su valor basal. Las gammaglobulinas pueden mantener un rango normal o incluso presentar un descenso discreto. La gama-glutamiltranspeptidasa no presenta modificaciones, salvo al final del embarazo, donde puede disminuir paulatinamente. Los niveles de fosfatasa alcalina tienden a aumentar, esto debido a producción placentaria mediante isoenzimas. La vesícula biliar presenta un incremento en su tamaño.

Respecto a la composición de la bilis, al inicio del embarazo no existen cambios en la saturación de colesterol; sin embargo, hacia el final del embarazo, se presentan cambios en cuanto a la composición de los ácidos biliares, el ácido quenodesoxicólico desciende y el colesterol de la bilis se sobresatura. La consecuencia de estos cambios es que contribuyen a la litogénesis en un 6%, aunado a que la vesícula presenta motilidad y vaciamiento disminuidos^{3,20}.

FISIOPATOLOGÍA

La alteración básica principal es la disminución de la excreción de ácidos biliares, con una disminución de ácidos biliares en la luz intestinal y acúmulo excesivo plasmático. En tejido hepático esta acumulación origina respuesta inflamatoria con elevación de transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y alteración del metabolismo de los gliceroles. Esto último junto a la participación de la enzima autotaxina induce elevación del ácido lisofostatídico, el cual al alcanzar las terminaciones nerviosas intradérmicas da origen al prurito, síntoma predominante en esta enfermedad^{10,21}.

En el feto, el metabolismo de ácidos biliares inicia a partir de las 12 semanas de gestación, las proteínas transportadoras placentarias se encargan del balance de estas sustancias provenientes del plasma materno; sin embargo, ante la elevación significativa plasmática, estas proteínas se saturan y el balance se pierde, originando aumento de ácidos biliares en líquido amniótico y sangre fetal. El aumento en plasma materno induce mayor sensibilidad del miometrio a la oxitocina, dando lugar a un aumento en el riesgo de parto pretérmino. En la placenta hay vasoconstricción coriónica que provocará hipoxia fetal. El aumento en sangre fetal aumenta la motilidad intestinal y da lugar a tinción meconial del líquido amniótico. La consecuencia más letal es cuando los ácidos se acumulan en el sistema de conducción cardiaca fetal, provocando arritmias cardíacas y finalmente muerte fetal^{17,19}.

Durante el embarazo, la placenta tiene un papel de protección sobre el feto el cual incluye limitar la exposición a componentes tóxicos, como los ácidos biliares. La proteína TGR5 es expresada en célu-

las trofoblásticas y macrófagos fetales, entonces la placenta puede verse afectada mediante esa vía. Estudios recientes han sugerido un efecto directo del ácido taurocolico en la vasculatura placentaria, lo cual puede contribuir a la disfunción del órgano y a resultados adversos perinatales. Otros estudios soportan el rol de los ácidos biliares en la alteración del factor surfactante en neonatos, lo que conduce al distrés respiratorio observado en esta patología²¹.

DIAGNÓSTICO

La colestasis en el embarazo debe ser sospechada por los síntomas clínicos acompañados de una elevación de los ácidos biliares o alteraciones de las pruebas de función hepática. La presencia de prurito es el síntoma más característico y puede ser tal vez el único presente en la enfermedad, otros signos y síntomas tales como alteraciones constitucionales (insomnio, fatiga, anorexia, dolor abdominal) o alteraciones características de un patrón colestásico (ictericia, malabsorción, deficiencia de vitamina k, esteatorrea, acolia o coluria) son raros²².

La determinación de los ácidos biliares se ha tomado como la prueba clave para el diagnóstico, y aunque se han utilizado determinaciones de otras sustancias como las transaminasas hepáticas, aque-lllos se mantienen como el estándar de oro. Usualmente la concentración de ácidos biliares totales mayor a 10-14 µmol/L se consideran anormales. Debe tomarse en cuenta que el prurito puede anteceder a la alteración de los ácidos biliares, aproximadamente 3 semanas y de las transaminasas hepáticas 1 o 2 semanas, por tanto, en presencia de síntomas, su normalidad no excluye el diagnóstico^{11,23}.

Un estudio realizado en Irlanda con 219 pacientes sanas, primigestas y con un índice de masa corporal medio de 25, demostró que la concentración de ácidos biliares se mantiene estable durante todo el embarazo y que los valores en este tipo de pacientes fluctúan entre 0.3 a 9.8 µmol/L²⁴. Un segundo estudio realizado en 211 mujeres latinas, primigestas, mayores de 18 años a las que se le realizaron tomas al azar para determinar ácidos biliares totales en el segundo y tercer trimestres, encontró que el valor superior fue de 8.5 µmol/L, con una media de 5.6 µmol/L en el segundo trimestre, y 5.4

µmol/L en el tercer trimestre²⁵. Un estudio mayor se realizó en china a 11,022 pacientes primigestas en el que se determinó que las concentraciones de ácidos biliares totales aumentan de acuerdo al trimestre y disminuyen posterior al parto encontrando valores medios de 1.54 µmol/L a las 24 semanas, hasta 2.97 µmol/L a las 36 semanas, con disminución de los niveles en el puerperio; el máximo valor se determinó a las 28 semanas con 13.2 µmol/L. En general se acepta el valor de 10 µmol/L como punto de corte para el diagnóstico²⁶.

En vista de estas variaciones y discrepancias entre los diferentes estudios, se ha cuestionado la capacidad de la determinación de ácidos biliares como la mejor prueba para el diagnóstico. Se está en busca de nuevos métodos, en patologías como cirrosis biliar primaria o infección por virus de hepatitis C se han utilizado los ácidos biliares sulfatados en orina como un método para determinar el grado de fibrosis y disfunción hepáticas; partiendo de esto se realizó un estudio en mujeres con colestasis, donde se midieron los ácidos biliares sulfatados en orina para tratar de establecer una nueva forma de diagnóstico y estadificación de esta enfermedad. La vía del sulfatión es una importante vía de detoxificación para los ácidos biliares y mantener la homeostasis de los mismos en condiciones patológicas, los ácidos biliares sulfatados son hidrosolubles y pueden ser excretados fácilmente por la orina; esta vía es una alternativa a la excreción hepática. En este estudio, se encontró que los ácidos biliares sulfatados en orina se encuentran elevados en pacientes con colestasis a comparación de los controles; sin embargo, se concluyó que debido al limitado número de muestras (29 pacientes con colestasis y 22 controles) se necesita mayor investigación para el uso de estas sustancias²⁷.

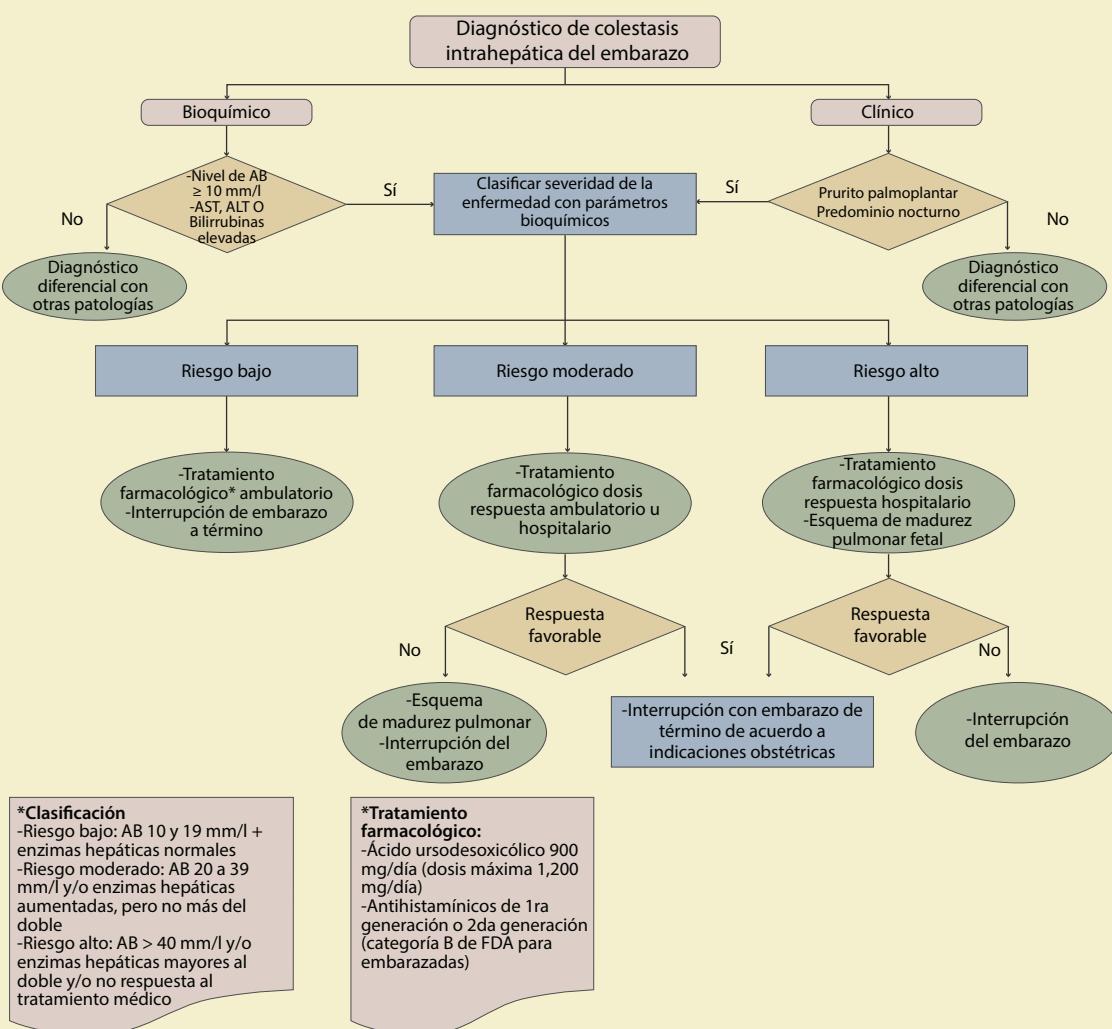
Las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático se han descrito como alternativa al diagnóstico. En la mayoría de los casos las transaminasas hepáticas se encuentran elevadas, siendo la ALT más sensible que la AST debido a la producción extrahepática de esta última. La ALT puede elevarse de 2 a 30 veces su valor. La fosfatasa alcalina se produce en grandes cantidades por la placenta, haciéndola no útil para el diagnóstico, la gama

glutamil transferasa puede permanecer normal o discretamente elevada, mientras las bilirrubinas solo se elevan en el 10% de las pacientes y se caracteriza por una hiperbilirrubinemia mixta^{12,23}.

Existen condiciones en las que no se pueden determinar los ácidos biliares, por ejemplo, en nuestro país no se encuentra disponible este tipo de mediciones, por lo que existen guías internacionales que recomiendan que el diagnóstico pude ser realizado mediante la clínica y elevación de transaminasas; sin embargo, esto condicionaría la posibilidad de

sobrediagnóstico y, por lo tanto, intervenciones innecesarias. Los estudios de imagen, como el ultrasonido, se utilizan cuando se sospecha de otra entidad causante del cuadro clínico; eventualmente, en pacientes con la enfermedad, la ecografía es de un hígado normal. La biopsia hepática no está indicada en esta patología, en caso de realizarse es característica la colestasis venular canalicular con tractos portales preservados^{18,27}. En la **figura 1** proponemos un abordaje diagnóstico y terapéutico, con base en los datos clínicos y bioquímicos, así como la

Figura 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico



AB: ácidos biliares; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

clasificación de la enfermedad y los principales tratamientos actuales que se mencionan más adelante.

CUADRO CLÍNICO

Se presenta más comúnmente en el tercer trimestre, alrededor de las 30 semanas hasta en un 80%. Se han reportado casos de aparición en edades gestacionales más tempranas, incluso desde la semana 6, presentando manifestaciones clínicas de mayor severidad, peor índice de resultados perinatales adversos, mayor tasa de cesáreas, y alteraciones bioquímicas^{28,29}.

En embarazos múltiples o con técnicas de reproducción asistida, los síntomas tienden a ser más severos, la edad de presentación es más temprana, se reporta riesgo incrementado de parto pretérmino, asfixia neonatal, ingreso en cuidados intensivos neonatales³⁰.

El síntoma primario es el prurito, el cual puede ser leve, moderado o severo, conllevando a deterioro de la calidad de vida de la paciente, causando insomnio, alteraciones psicológicas e incluso pensamientos suicidas, siendo más severo en las noches, generalmente no se asocia a aparición de lesiones dermatológicas a excepción de excoriaciones por rascado, afecta principalmente palmas y plantas de los pies, pero puede ser generalizado y se incrementa a medida que avanza el embarazo^{28,30}.

La ictericia generalmente se desarrolla 1 a 4 semanas después del inicio del prurito, pero en ocasiones suele ser el síntoma inicial de la enfermedad. La diminución de la vitamina K, con prolongación de tiempos de protrombina y hemorragia posparto es poco frecuente; la incidencia de cálculos biliares y colecistitis es mayor que en la población general y los síntomas constitucionales son raros. La estatorrea subclínica se puede observar junto con la malabsorción de grasas, lo que puede llevar a una deficiencia de nutrientes, la aparición de coluria, acolia o hipocolia son excepcionales³¹.

El resultado materno es bueno y los síntomas se resuelven rápidamente después del parto, acompañado de la normalización de las pruebas hepáticas, en caso de persistir se debe pensar en otras patologías subyacentes³².

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varios trastornos pueden erróneamente interpretarse como colestasis intrahepática del embarazo, por lo que es de vital importancia realizar un correcto diagnóstico diferencial, principalmente con dermatosis específicas del embarazo, reacciones alérgicas, prurito renal, trastornos hematológicos como la enfermedad de Hodgkin, además de trastornos propios del embarazo como la hiperemesis gravídica, el hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP, preeclampsia, y en todos los trimestres las diferentes causas de hepatitis (virales, inducida por fármacos, obstrucción biliar, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune)³³.

- **Erupción atópica del embarazo:** también conocida como prurigo del embarazo, se caracteriza por lesiones cutáneas generalizadas que generalmente aparecen en el primer y segundo trimestre. Constituye la dermatosis más frecuente y está asociada a niveles elevados de IgE, es de aparición más común en primigestas, las cuales pueden presentar pápulas y nódulos pruriginosos con excoriaciones, en las superficies extensoras de las extremidades.
- **Erupción polimorfa del embarazo:** aparición de pápulas, placas o vesículas, urticarianas pruriginosas, que se distribuyen principalmente sobre las estrías del embarazo y respetan la región periumbilical, con posterior diseminación periférica, también respetan la cara, superficies mucosas, palmas y plantas de los pies. Es la segunda dermatosis más frecuente, con mayor incidencia en embarazos múltiples y primigestas en el primer trimestre, la recurrencia en embarazo subsecuente es inusual. Tiene pronóstico materno y fetal excelente.
- **Pénfigo gestacional:** trastorno autoinmune raro (1 de cada 50,000 embarazos) comienza en el segundo o tercer trimestre, se ha descrito su asociación con embarazo molar y se caracteriza por presencia de lesiones vesiculares o placas urticarianas intensamente pruriginosas, que afectan la región periumbilical, pueden resolverse antes del término del embarazo, pero clásicamente reaparecen en el parto, las recidivas no gestacionales

Tabla 1. Clasificación de la colestasis intrahepática del embarazo

| | |
|---------------------------|--|
| Bajo riesgo | Ácidos biliares entre 10 y 19 mmol/l y/o enzimas hepáticas (AST y ALT) elevadas, pero no a más del doble del valor de referencia otorgado por el laboratorio |
| Moderado riesgo | Ácidos biliares entre 20 y 39 mmol/l y/o enzimas hepáticas (AST y ALT) elevadas, pero no a más del doble del valor de referencia otorgado por el laboratorio |
| Alto riesgo | Ácidos biliares ≥40 mmol/l y/o enzimas hepáticas (AST y ALT) elevadas al doble o más del valor de referencia otorgado por el laboratorio o no respuesta al tratamiento |
| Categoría especial | Antecedentes personales o familiares de colestasis intrahepática en embarazos previos. Historia previa de muerte fetal con o sin diagnóstico preciso de colestasis |

se han descrito con el uso de anticonceptivos orales y ciclos menstruales^{30,33}.

- **Hepatitis viral:** presencia de factores epidemiológicos positivos, con cuadro clínico de ictericia, náuseas vómito, dolor abdominal y síntomas sistémicos clásicos, con serología positiva dependiendo del virus implicado.
- **Hepatitis autoinmune:** es una enfermedad autoinmune con predicción femenina que debuta generalmente en la infancia y adolescencia, caracterizada por síntomas de insuficiencia hepática, previos a la gestación; con presencia de anticuerpos positivos. Para su diagnóstico se requiere basarse en la presentación clínica, serología positiva y estudio histológico, responden a terapia inmunosupresora^{31,32}.
- **Hiperemesis gravídica:** se presenta generalmente en el primer trimestre, con cuadro clínico caracterizado por vómitos que conducen a deshidratación, trastornos electrolíticos y acido-base, desnutrición y pérdida de peso mayor al 5% e incremento de enzimas hepáticas, tiene una prevalencia de 0.3-3% de todos los embarazos y fuerte asociación con enfermedades molares³⁴.
- **Hígado graso agudo del embarazo:** es una emergencia obstétrica que puede llevar a una falla orgánica múltiple en un corto periodo, se caracteriza por una constelación de signos y síntomas principalmente gastrointestinales, con pruebas de función hepática anormales, hipoglicemia y pruebas de coagulación alteradas, la interrupción de la gestación es la piedra angular en el manejo³³.
- **Síndrome HELLP:** Es una complicación potencialmente mortal tanto para la madre como para el feto, se caracteriza por hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia³⁵.

ESTADIFICACIÓN DE RIESGO

Se realizará de acuerdo al nivel de riesgo evaluado, el cual se basa en tres criterios diferentes (**tabla 1**).

1. Criterios bioquímicos: comportamiento de los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas.
2. Antecedentes maternos: colestasis en embarazos previos o antecedentes familiares de la enfermedad.
3. Antecedentes fetales: historia previa de muerte fetal con o sin diagnóstico preciso de colestasis.

Los dos últimos criterios se incluirán como clasificación especial, independientemente de los valores bioquímicos^{1,36,37}.

TRATAMIENTO

Diferentes instituciones y lineamientos a nivel mundial han emitido sus recomendaciones respectivas acerca del manejo farmacológico. Dependiendo de la institución y el país, y por lo tanto del tipo de población, ha sido el manejo recomendado (**tabla 2**). El objetivo del tratamiento farmacológico es disminuir los síntomas maternos y prevenir la pérdida de bienestar fetal o muerte fetal súbita.

Ácido ursodesoxicólico

Es un ácido biliar hidrofílico que puede disminuir el daño hepático en la madre por proporcionar una protección contra los efectos hepatotóxicos de los ácidos biliares hidrofóbicos y mejorando el transporte y secreción del ácido biliar hepatobiliar, y en el mecanismo más importante parece ser la estimulación de la secreción hepatocelular deteriorada y mejorar el transporte de los ácidos biliares a través de la placenta³⁸.

Es el fármaco más eficaz y de primera línea para

Tabla 2. Fármacos y esquemas recomendados

| Fármaco | Recomendaciones de acuerdo a la institución | | | | | |
|-------------------------------|---|---|-------------------------------|---------------------|--|---|
| | RCOG | SAMNP | GWADOH | ACG | EASL | SMFM |
| Ácido ursodesoxicólico (AUDC) | Sí (no hay esquema descrito) | Iniciar 250 mg/día Máximo 750 mg/día | 10-15 mg/kg/día | 10-15 mg/kg/día | Iniciar 10-20 mg/kg/día Máximo 25 mg/kg/día | Iniciar 300 mg/día Máximo 600 mg/día |
| Vitamina K | 5-10 mg/día, si TP prolongado | 10 mg/día, si TP prolongado | 5-10 mg/día, si TP prolongado | - | Si TP prolongado | - |
| Dexametasona | No utilizar de primera opción | - | - | Maduración pulmonar | Prurito | - |
| S-adenosil metionina | - | - | - | - | En conjunto con AUDC | - |
| Rifampicina | - | Considerar si AUDC falla | - | - | Considerar si AUDC falla | - |

AUDC: ácido ursodesoxicólico; ACG: American College of Gastroenterologists; EASL: European Association for the Study of the Liver; GWADOH: Government of Western Australia Department of Health; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SAMNCP: South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice; SMFM: The Society for Maternal-Fetal Medicine; TP: tiempo de protrombina.

Tabla 3. Estudios comparativos de ácido ursodesoxicólico

| Autor | Método | Participantes | Dosis | Resultado |
|----------------------------|--|---------------------------|---------------------|---|
| Bacq Y, et al. 2012 | Ensayos controlados aleatorios | 454 mujeres con embarazo | 450 mg -1000 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica Reduce los resultados perinatales adversos |
| Gurung V, et al. 2013. | Ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios | 1197 mujeres con embarazo | 450 mg -2000 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica Reduce los resultados perinatales adversos en comparación con placebo, pero con diferencia estadísticamente poco significativa |
| Joutsiniemi T, et al. 2014 | Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado | 20 mujeres con embarazo | 450 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica |
| Zhang Y, et al. 2015 | Ensayos controlados aleatorios | 120 mujeres con embarazo | 1000 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica |
| Kong X, et al. 2016 | Ensayos controlados aleatorios | 662 mujeres con embarazo | 450 mg -1000 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica Reduce los resultados perinatales adversos |
| Bacq Y, et al. 2017 | Observacional | 96 mujeres con embarazo | 14 mg/kg/día | Mejoría clínica y paraclínica |
| Chappell LC, et al. 2019 | Ensayo doble ciego, multicéntrico, aleatorizado y controlado | 605 mujeres con embarazo | 1000 mg/día | Mejoría clínica y paraclínica No reduce los resultados perinatales adversos en comparación con placebo |

la colestasis intrahepática del embarazo a pesar que la eficacia y la tolerancia sean limitadas; sin embargo, la mayoría de los estudios reportan que el prurito mejoró en la mayoría de los pacientes, los niveles de AST, ALT y ácidos biliares disminuyeron considerablemente entre 2 y 3 semanas de tratamiento³⁹. Dosis: 8-15 mg/kg/día o 500 mg dos veces

al día, clasificación C. Existen diversos estudios y revisiones que se han realizado en los últimos años respecto a este fármaco, algunos de esos reportes continúan siendo controversiales (**tabla 3**).

A continuación, se resumen otros medicamentos que se han usado a lo largo de los años para el manejo de esta enfermedad^{40,41}:

La incidencia de muerte fetal en pacientes con colestasis en el embarazo es de 1 a 3%. El 90% de las muertes fetales ocurren después de 37 semanas de gestación. La interrupción del embarazo de forma temprana aumenta las tasas de nacimiento por cesárea y admisión a cuidados intensivos neonatales. Si se decide el nacimiento, se sugiere la toma de amniocentesis.

Colestiramina

Protege los conductos biliares desintoxicando los ácidos biliares hidrofóbicos, ata las sales biliares y corta su circulación enterohepática y aumenta su excreción fecal. Disminuye el prurito sin efecto sobre parámetros bioquímicos y resultados fetales, puede causar estreñimiento y deficiencia de vitamina liposolubles. Dosis: 8-16g/día, clasificación C.

S-adenosyl metionina

Afecta a la composición y fluidez de membranas de hepatocitos. Aumenta la metilación y la excreción biliar de metabolitos hormonales. Dosis: 100 mg/día, clasificación C.

Antihistamínicos

Hidroxicina, prometazina, clorfeniramina y terfenadina; puede utilizarse para aliviar el prurito a través de su efecto sedante, especialmente en caso de prurito nocturno. Clasificación C.

Fenobarbital

Induce enzimas hepáticas para reducir los ácidos biliares, fue considerado como una opción terapéutica alternativa; sin embargo, podría aliviar el prurito en solo 50% de los casos y no mostrar efectos benéficos con respecto a parámetros bioquímicos. Dosis: 2-5 mg/kg/día, clasificación C.

Dexametasona

Suprime la producción fetal de estrógenos, reducen los niveles de ácido biliar. A dosis altas ha demostrado actuar en la corrección de síntomas y resultados del laboratorio. Sin embargo, es de los tratamientos

con menor eficacia en la reducción de los ácidos biliares y la bilirrubina, así como en el alivio del prurito. Dosis: 12 mg/día, clasificación B.

Rifampicina

Es un agonista potente del receptor del pregnano X (PXR), que media muchos procesos de la desintoxicación y hepatobiliar. La experiencia con el uso combinado con el ácido ursodesoxicólico, reporta que el prurito mejoró en la mayoría de los pacientes y muchos tenían una reducción en niveles del ácido biliar y/o de la aminotransferasa^{42,43}. Dosis: 300-1200 mg/día, clasificación C.

A pesar de haber varios medicamentos para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo, el ácido ursodesoxicólico sigue siendo hasta el momento el fármaco más eficaz, pero no hay pruebas suficientes para recomendar solo este fármaco o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de las mujeres con esta patología⁴⁴.

SEGUIMIENTO MATERNO

Las mujeres embarazadas con colestasis deben recibir atención dirigida y especializada. Se sugiere la resolución del embarazo en una unidad hospitalaria y se recomienda lo siguiente^{45,46}:

El control prenatal debe ser en área de embarazo de alto riesgo, cada 1 a 2 semanas desde que se realiza el diagnóstico, que incluya una revisión general, control de la presión arterial y examen de orina, esto permite controlar la condición y excluir otros diagnósticos.

Control semanal de laboratorios: biometría hemática completa, glucosa, creatinina, tiempos de coagulación sobre todo antes de la inducción del trabajo de parto ya que puede prolongarse el tiempo de protrombina o el INR, pruebas de función hepática (PFH) e idealmente ácidos biliares. Estos últimos deberán evaluarse semanalmente en casos moderados y dos veces por semana en casos severos. Revisión a las 36 semanas para analizar la vía de resolución. Determinación de ácidos biliares a las 37 semanas.

SEGUIMIENTO FETAL

Actualmente no existe evidencia de que la monitorización externa asegure el bienestar fetal. Los

estudios han reportado muertes fetales intrauterinas incluso después de un registro cardiotocográfico normal (dentro de 7 horas a 5 días). Sin embargo, a pesar de esta limitación, se recomienda^{46,47}:

Realizar prueba sin estrés cada 1 a 2 semanas desde el momento del diagnóstico y perfil biofísico si aquella resulta patológica. Ultrasonido de control habituales dependiendo de la edad gestacional. No hay evidencia que respalde insuficiencia placentaria en la colestasis durante el embarazo, por lo que no está indicado realizar flujometría Doppler. Auto-monitoreo de movimientos fetales. Ante cualquier disminución o ausencia de los mismos, instruir a la paciente para acudir a urgencias.

MANEJO INTRAPARTO

Realizar registro cardiotocográfico continuo durante el trabajo de parto. Estudios de coagulación para verificar el tiempo de protrombina en casos severos. Manejo activo del tercer periodo del trabajo de parto (existe mayor riesgo de hemorragia postparto secundaria a malabsorción de vitamina K)⁴⁶.

MANEJO POSTPARTO

El pronóstico materno es bueno en general. El prurito desaparece de 1 a 2 días después del nacimiento, la ictericia (en caso de presentarse) se resuelve durante la primera semana generalmente. Las concentraciones séricas de ácidos biliares deberían normalizarse dentro de la primera semana^{47,48}.

La lactancia materna se realizará de manera habitual. Se solicitará a las pacientes un perfil hepático de control a las 48 horas postparto; sin embargo, es importante tener presente que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta los primeros 10 días del puerperio. A todas las pacientes se les debe revisar la función hepática y ácidos biliares séricos 6 a 8 semanas después del parto para asegurar la resolución.

A las mujeres con trastorno de la función hepática que se prolonga o con ácidos biliares séricos persistentemente elevados, se les debe investigar plenamente y descartar otras causas de deficiencia hepática, tales como cirrosis biliar primaria e infección por hepatitis C⁵⁰.

VÍA Y MOMENTO DE INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

La incidencia de muerte fetal en pacientes con colestasis en el embarazo es de 1 a 3%. El 90% de las muertes fetales ocurren después de 37 semanas de gestación. La interrupción del embarazo de forma temprana aumenta las tasas de nacimiento por cesárea y admisión a cuidados intensivos neonatales. Si se decide el nacimiento, se sugiere la toma, previamente, de amniocentesis, para confirmar la madurez pulmonar necesaria para la posterior interrupción, así como para descartar o confirmar la presencia de meconio y evaluar la posibilidad de iniciar con madurez cervical⁴⁸.

Debido a un mayor riesgo de morbimortalidad fetal a partir del diagnóstico, sin pruebas diagnósticas que puedan predecir los malos resultados perinatales, se recomienda la inducción del parto a partir de la semana 37-38 en casos de sintomatología intratable y/o elevación de las sales biliares ≥ 40 mmol/L. Se puede permitir que aquellas pacientes que no llegan a este umbral continúen hasta las 39 semanas de gestación. No hay evidencia suficiente para indicar la inducción del parto a la semana 37 en todas las mujeres con el diagnóstico para prevenir la pérdida de bienestar fetal⁴⁹.

Se deberá considerar la interrupción antes de las 37 semanas, una vez corroborada la madurez pulmonar fetal, en caso de antecedente de óbito, en paciente con antecedente de colestasis, alteración del bienestar fetal, mala respuesta clínica (prurito incoercible o ictericia) o mala respuesta bioquímica al tratamiento, ya que representan pacientes de alto riesgo^{1,37}.

Sin embargo, hacemos hincapié en que ningún estudio aleatorio ha establecido el momento óptimo para los embarazos complicados por esta hepatopatía¹⁰.

La vía de terminación dependerá de las condiciones obstétricas de la paciente. En los de bajo riesgo con índice de Bishop favorable se podrá indicar conducción de trabajo de parto. En caso de puntuación de Bishop desfavorable se puede indicar maduración cervical^{48,49}.

La mayoría de los partos tempranos son inducidos y no hay evidencia de que esto dé como resultado tasas más altas de parto por cesárea de

emergencia. De hecho, se ha demostrado en dos cohortes retrospectivas y un estudio prospectivo que las tasas de cesárea o parto instrumentado no se incrementan en los embarazos afectados después de la inducción del trabajo de parto⁴⁸.

Se evaluó el riesgo de cesárea de emergencia y asfixia fetal en pacientes con el diagnóstico de colestasis con inicio de parto espontáneo e inducido en comparación con mujeres sin la enfermedad. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 25,870 embarazos únicos, 333 con la patología (1.3%). Las pacientes con inicio del trabajo de parto de manera espontánea tuvieron un riesgo de cesárea de emergencia del 12.5%, el cual no difirió de las mujeres sin la enfermedad donde el riesgo fue de 9.3%.

Cuando se indujo el parto, el riesgo de cesárea de emergencia fue significativamente menor entre las mujeres portadoras de colestasis que entre las que no tenían. El riesgo de asfixia fetal no se asoció significativamente con el estado colestásico. En conclusión, la inducción del trabajo de parto en estas pacientes con semanas gestacionales entre la 37 y 39 no aumentó los riesgos de cesárea de emergencia o asfixia fetal⁴⁹.

REPERCUSIONES A LARGO PLAZO

Riesgo de recurrencia

La colestasis del embarazo tiene una recurrencia durante las siguientes gestaciones del 40 a 70%, siendo los eventos variables en severidad. El aumento de la recurrencia se ha relacionado con la toma de anticonceptivos hormonales en algunas pacientes. El Centro de Control de Enfermedad considera que los estrógenos y las progestinas son una opción aceptable para ser empleada como método anticonceptivo en aquellas mujeres con historia previa de la patología, esto debido a que los beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, en las pacientes donde la presentación fue relacionada con el uso de hormonales, se prefiere evitarlos, ya que aumenta el riesgo de recurrencia⁴⁸.

Repercusiones en la infancia y adolescencia

En un estudio donde se analizó una base de datos de 1986 de nacimientos en el norte de Finlandia,

se encontró que los adolescentes de 16 años de edad hijos de madres con antecedente de colestasis, tenían perfiles lipídicos alterados y algún grado de obesidad o sobrepeso en comparación con hijos de los embarazos sin dicha complicación⁵¹.

Repercusiones maternas

En una cohorte retrospectiva con casos y controles, se evaluó el riesgo de enfermedades hepáticas y biliares en 21,008 mujeres, 10,504 con antecedentes de la enfermedad durante los años 1972-2000 (casos), y 10,504 con un embarazo normal (controles). Se encontró que varias enfermedades hepáticas y biliares tienen una incidencia significativamente mayor en pacientes con colestasis que en los controles. La relación de tasas para la hepatitis C fue 3.5 (IC 1.6-7.6; P <.001), para la cirrosis hepática no alcohólica 8.2 (CI 1.9-35.5; P <.05), para cálculos biliares y colecistitis 3.7 (CI 3.2-4.2; P < .001) y para la pancreatitis no alcohólica 3.2 (IC 1.7-5.7; P <.001)⁵².

Un estudio prospectivo, en Finlandia, incluyó 575 mujeres con historia de colestasis en el embarazo y 1,374 controles (1969-1988); 66.4% de ellas respondieron un cuestionario en 2010. Las mujeres que respondieron no señalaron diferencias en cómo percibían su salud. Pero, cuando se compara los grupos, el grupo con el diagnóstico de colestasis presentó más problemas hepatobiliares, cáncer de mama e hipotiroidismo, y menos frecuencia de hipertensión arterial, colesterol elevado y arritmias cardíacas⁵³.

En conclusión, existe una asociación de esta enfermedad con otras enfermedades hepáticas y biliares. Al contrario de lo que se pensaba anteriormente, es posible que se deba considerar el seguimiento de estos pacientes⁵².

Otro estudio, analizó datos de mujeres con partos entre 1973 y 2009 en Suecia. Se identificaron 11,388 mujeres con colestasis en el embarazo que se compararon con 113,893 mujeres sin este diagnóstico. Se encontró que las mujeres con el padecimiento tienen un riesgo sustancialmente mayor de enfermedad hepatobiliar posterior. Más allá de la morbilidad relacionada con los cálculos biliares, existe una fuerte asociación positiva entre la colestasis y la hepatitis C tanto antes como después del

diagnóstico. Por lo tanto, abogamos por las pruebas de hepatitis C en mujeres con la patología⁵⁴.

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

Pueden ser complicaciones de la misma enfermedad el parto pretérmino, asfixia perinatal, presencia de meconio al nacimiento y muerte fetal intrauterina. Los resultados de una cohorte mostraron que los embarazos en los que la concentración de ácido biliar en suero materno era de 40 mmol/L o más, tenían mayor probabilidad de asfixia perinatal. Un estudio de cohorte de Reino Unido se llevó a cabo un estudio donde se compararon los resultados prenatales en paciente con colestasis grave ($n = 669$) y paciente con embarazos normales ($n = 2,232$), encontrando los mismos hallazgos que en los estudios mencionados y además mostró una asociación con la muerte fetal intrauterina (OR ajustado 3.05 [IC 95% 1.65-5.63]). La asociación de altas concentraciones de ácido biliar en suero materno con muerte fetal es consistente con estudios retrospectivos de mujeres portadoras de la enfermedad en los Estados Unidos y Escandinavia. En 2007 se incluyó a la colestasis en el embarazo como causa de muerte fetal intrauterina cuando la paciente presenta concentraciones séricas incrementadas de ácidos biliares. Se realizó una revisión sistemática donde se encontró que mujeres enfermas tuvieron un riesgo mayor de parto pretérmino espontáneo (OR 3.47 [IC 95% 3.06-3.95]) y parto pretérmino iatrogénico (OR 3.65 [IC1.94-6.85]), comparado con los controles, recién nacidos presentaron mayor riesgo de meconio (OR 2.60 [IC 95% 1.62-4.16]), así como ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales (OR 2.12 [1.48-3.03]), muerte fetal (OR 1.46 [IC 95% 0.73-0.89])⁵⁵.

MARCADORES PRONÓSTICOS

En el estudio de las complicaciones fetales la muerte fetal es la complicación más grave, por lo que se han realizado múltiples estudios para conocer el mecanismo que lleva a estos resultados, se ha observado que los niveles de ácidos biliares elevados alteran el nodo sinoauricular, induciendo así bradicardia fetal. Strehlw llevó a cabo un estudio donde incluyeron pacientes con cuadro clínico colestásico

y ácidos biliares >10 mmol/L, comparado con un grupo control incluyendo paciente con cuadro de colestasis, pero con niveles de ácidos biliares <10 mmol/L, midiendo el intervalo PR desde el inicio de la onda A mitral hasta el inicio de la sístole ventricular. Se estudiaron un total de 21 pacientes con la enfermedad ($n = 14$), grupo control ($n = 7$), el intervalo PR fue significativamente más largo en los fetos de madres con colestasis que el grupo control, (124 mseg [120-127 mseg]) vs 110 mseg (105-118 mesg) $P = 0.006$, concluyendo que la muerte fetal en pacientes afectadas puede deberse a un evento cardiaco agudo que podría ser efecto de los ácidos biliares en la contractilidad o en la conducción eléctrica del miocardio. Resultados similares encontraron Rodríguez y colaboradores, quienes estudiaron 102 pacientes, incluyendo pacientes con cuadro clínico colestásico ($n = 51$), así como un grupo control ($n = 52$), el intervalo PR fue significativamente más largo en el grupo de embarazos con colestasis (134.2 ± 12 vs 121.4 ± 10 ms, $p < 0.001$), en este estudio se encontraron 4 fetos del grupo de estudio con intervalo PR >150 ms, lo cual es compatible con bloqueo AV de primer grado, al nacimiento se realizó electrocardiograma en dos de ellos, encontrando la confirmación de dicho bloqueo, al mes se realizó un nuevo estudio encontrándose este normal, como conclusión mostraron que en las pacientes con la patología tienes un intervalo PR que es 13.2 mseg más largo que en el grupo control. El hecho de que el corazón fetal contenga miofibroblastos temporales podría explicar la paradoja de que estos embarazos conducen a arritmia fetal, pero no afectan el corazón materno. Sin embargo, es necesario realizar estudios mayores para demostrar el valor del marcador biofísico como pronóstico de muerte fetal^{56,57}.

COLESTASIS Y PREECLAMPSIA

En los últimos años se han reportado trabajos en los que se observa un cuadro de preeclampsia precedido por un cuadro de colestasis intrahepática. Se ha demostrado un OR de 2.62 en el aumento de la incidencia de preeclampsia en embarazos con el diagnóstico colestásico⁵⁸.

Se analizaron diferentes casos en un periodo

de enero 2008 a febrero 2014 con un total de 78 pacientes, las del grupo control consistieron en 200 mujeres con embarazos únicos y 100 mujeres con embarazos gemelares previamente sanas, extraídas al azar de la base de datos de la institución donde se realizó el estudio. Hubo un aumento significativo en la incidencia de preeclampsia entre las mujeres con colestasis del embarazo y embarazo único en comparación con las pacientes control (7.4% vs 1.5%, $p < .05$), las mujeres con embarazos de gemelos y colestasis tuvieron una incidencia significativamente mayor de preeclampsia en comparación con los sujetos control (33% vs 6% $p < 0.5$). La incidencia de preeclampsia severa fue significativamente mayor en los embarazos tanto únicos (11 veces) como gemelar (8 veces) en comparación con los embarazos control.

Además, entre las mujeres con embarazos únicos, la preeclampsia se diagnosticó solo cuando la colestasis fue grave, y entre las mujeres con embarazos gemelares la incidencia de preeclampsia se correlacionó con la gravedad del cuadro colestásico.

La normalización de las pruebas de función hepática y ácidos biliares secundario al tratamiento, no previno el cuadro hipertensivo. La preeclampsia ocurrió con mayor frecuencia de 2 a 4 semanas después del prurito y la detección de enzimas hepáticas elevadas y no se correlacionó con la duración de la exposición al exceso de ácidos biliares o con el momento de inicio de la colestasis, además ocurrió a pesar de que las enzimas hepáticas y los niveles de ácidos biliares disminuían hacia el rango normal. Esta observación sugiere que la elevación inicial de los niveles de ácidos biliares puede inducir una cascada de eventos que posteriormente dan como resultado preeclampsia, incluso si los niveles de ácidos biliares están disminuyendo⁵⁹.

Se ha propuesto que el exceso de ácidos biliares podría causar lesiones endoteliales en el riñón y pulmón, y aparición de estrés oxidativo, el cual promueve la formación de varios mediadores vasoactivos. Se han documentado trastornos renales a través de estos mecanismos en mujeres con colestasis intrahepática y es posible que también sean operativas en el inicio de la preeclampsia en ellas. Además, la acumulación de ácidos biliares puede afectar directamente

a la placenta, lo que conduce a daño oxidativo. El aumento de esto produce una regulación al alza de la producción de factores antiangiogénicos por las células trofoblásticas placentarias y una baja producción de los proangiogénicos, todo esto contribuye en la patogénesis de la preeclampsia⁶⁰.

COLESTASIS Y EMBARAZO GEMELAR

Se ha descrito una prevalencia mayor de colestasis intrahepática del embarazo en embarazos gemelares en comparación con embarazos únicos (20.9% contra 4.7%; $P < 0.001$), esto asociado principalmente al incremento en los niveles de estrógenos^{15,16,61}.

También se demostró un incremento en los niveles de excreción de estriol urinario en comparación con embarazos únicos. Aunque no hubo diferencias significativas entre embarazos gemelares con y sin colestasis^{29,62}.

Varios reportes afirman una mayor incidencia de diabetes gestacional en los embarazos gemelares complicados con colestasis intrahepática. Esto posiblemente asociado a que los ácidos biliares incrementan la expresión de receptores FXR, alterando la homeostasis de las vías de balance de glucosa⁶³. En cuanto a la edad adecuada de finalización del embarazo en estas pacientes, no se cuenta con evidencia suficiente. No obstante, algunos expertos recomiendan interrumpir a las 35 semanas de gestación⁶⁴.

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es una entidad importante en cuanto a su abordaje y diagnóstico adecuado para evitar los efectos adversos maternos y fetales que implica, el estándar de oro es la determinación de concentración de ácidos biliares séricos y el tratamiento principal es el ácido ursodesoxicólico. La principal limitación en México es la carencia de determinación de niveles de ácidos biliares séricos en la mayoría de los centros hospitalarios, por lo tanto, la sospecha clínica se convierte en la herramienta más factible para su diagnóstico e inicio oportuno del tratamiento. Es importante mencionar que en nuestro país necesitamos más estudios estandarizados para conocer el comportamiento de la enfermedad en la población mexicana. Debido a esto, la colestasis en el embarazo se ha vuelto un reto más para los obstetras,

pero sin duda alguna los avances hasta el día de hoy han sido prometedores. ●

REFERENCIAS

1. Frailuna MA, Etchegaray M, Estiu C, Di Biase L, Betular A, Navarro L, et al. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso FASGO. 2016;1-13.
2. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin. Dermatol.* 2016;34:327-34.
3. Cruells R, Zubiaurre V. Colestasis Intrahepática del Embarazo, Revisión Clínica. Tendencias en Medicina. 2014;45: 26-35.
4. Bergman H, Melamed N, Koren G. "Pruritus in pregnancy: Treatment of Dermatoses unique to pregnancy". *Can Fam Physician.* 2013;59:1290-2013.
5. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2018;28(7):215-17.
6. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016;177-89.
7. Medina JM, Jáuregui RA, Medina N, Medina D. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. *Ginecol Obstet Mex.* 2012;80(4):285-94.
8. González R, Mortara AS, Martínez A, Arias R, Sanginés A. Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2013;81(11):652-57.
9. Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis.* 2014;4(3):58-61.
10. Williamson C, Geenes V, Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy: Clinical Expert Series. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:120-33.
11. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2010;37:269-82.
12. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2049-66.
13. Hay J. Liver Disease in Pregnancy. *Hepatology.* 2009;47: 1067-76.
14. Williamson C, Hems L, Goulis D, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111(7):676-81.
15. Pataia V, Dixon P, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(1):1-6.
16. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic colestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000;32(4):542-9.
17. Dixon P, Williamson, C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40:141-53.
18. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic Cholestasis Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016;18:273-81.
19. Lammert F, Hanns M, Glantz A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2015;33:1012-21.
20. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375:594-605.
21. Du Q, Pan Y, Zhang Y, Zhang H, Zheng Y, Lu L, et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. *BMC Med Genomics.* 2014;7:42-52.
22. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):1-94.
23. Wood A, Livingstone E, Hughes B, Kuller J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103-9.
24. Egan N, Bartels A, Khashan AS, Broadhurst DI, Joyce C, O'Mullane J, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG.* 2012;119:493-98.
25. Lee RH, Ouzounian JG, Goodwin TM, Incerpi MH, Miller DA, Zhang K, et al. Bile acid concentration reference ranges in a pregnant Latina population. *Am J Perinatol.* 2013;30(5):389-93.
26. Chen L, Wen H. Reference standard of total bile acid concentration of Chinese pregnant women: analyses of 11022 Chinese pregnant women. *Int J Clin Exp Med.* 2018;11(7):7312-18.
27. Li Y, Zhang X, Chen J, Feng Ch, He Y, Shao Y, et al., Targeted metabolomics of sulfated bile acids in urine for the diagnosis and grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Genes Dis.* 2018;5(4):358-66.
28. Feng C, Li W, He R. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep.* 2018; 2:123-25.
29. Mei Y, Lin Y, Luo D, Lan G. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1):291-96.
30. Soutou B, Aractingi S. Skin disease in pregnancy: Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015;29(5):732-40.
31. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med Res.* 2020;9(5)1.7.
32. Gorginزاده M, Safari S, Alavin S. Acute fatty liver of pregnancy: A life threatening condition requiring a life-saving approach. *Hepat Mon.* 2016;16(6):352-56.
33. Pevtichev S, Dimitrova V, Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Akusch Ginekol.* 2013;52(1):35-41.
34. Haro K, Toledo K, Fonseca Y, Arenas D. Hyperemesis gravidarum: management and nutritional implications; case report and review of literature. *Nutr Hosp.* 2014;31(2): 988-91.
35. Ray A, Ray S, Epidural therapy of the treatment of severe

- pre-eclampsia in non labpuring women, Cochrane Database Syst Rev. 2017;11:40-2.
36. Soto ZM, Rodríguez TC, García AA, Rodríguez RI, García JJ, Estiu C, et al, Guía Clínica de Colestasis intrahepática gestacional, Hospital Universitario Salamanca. 2012;1:1-11.
 37. Estiu C, Frailuna MA, Dericco M, Repetto J, et al; Colestasis intrahepática gestacional, Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2012;31(3):125-36.
 38. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrachiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. Gastroenterology. 2012;143(6):1492-01.
 39. Bacq Y, Besco M, Lecuyer AI, Gendrot Ch, Potin J, Andres Ch, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. Dig Liver Dis. 2017;49(1):63-9.
 40. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;213(6):1-144.
 41. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015;21:7134-41.
 42. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(3):678-81.
 43. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Wilstrom E, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;189:59-63.
 44. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). Medicine (Baltimore). 2016;95(40):4949.
 45. Chahal D, Yoshida EM, Arbour L, Wallach J-P. Post-partum Primary Biliary Cholangitis Preceded by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Three First Nation Patients. Dig Dis Sci. 2020;1:1-3.
 46. Alemdaroglu S, Yilmaz Baran S, Durdag GD, Yuksel Simsek S, Yetkinel S, Alkaş Yagınç D, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are fertilization pregnancies at risk? J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;18:1-6.
 47. Espinoza A, Vilchez M, Webb K. Colestasis Intrahepática del Embarazo. Rev Med Sin. 2019;4(6):14-21.
 48. Maya J, Zuñiga L, Quiñones J. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta Médica Grupo Ángeles. 2013;11(1):17-22.
 49. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. J Clin Med Res. 2020;9(5):1-7.
 50. Wikström EA, Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. Sex Reprod Healthc. 2013;4(1):17-22.
 51. Papacleovoulou G, Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, et al. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. J Clin Invest. 2013;123(7):3172-81.
 52. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology. 2006;43(4):723-28.
 53. Poma PA. Colestasis del embarazo. Rev Peru Ginecol Obstet. 2013;59:213-24.
 54. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013;58:1385-91.
 55. Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. Hepatol Commun. 2020;4(2):145-56.
 56. Gaona JMG, Gallardo Gaona JM, Lemionet Escanero D, Acevedo Gallegos S, Velázquez Torres B, Ramírez Calvo JA, et al. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. Perinatol Reprod Hum. 2018;32:131-7.
 57. Guszczynska-Losy M, Wirstlein PK, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. Ginekol Pol. 2020;91(5):269-76.
 58. Mor M, Shmueli A, Krispin E, Bardin R, Sneh-Aribi O, Braun M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 2020 Mar;301(3):655-64.
 59. Rezai S, Lora I, Henderson CE. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(6):877.
 60. Senocak GNC, Yilmaz EPT. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis. Eurasian J Med. 2019;51(3):270-2.
 61. Liu S. Clinical analysis of 57 cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy with twins. Sichuan Med. 2010;1:1814-5.
 62. Batsry L, Zlotow K, Kalter A, Baum M, Mazaki-Tovi S, Yinon Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? Arch Gynecol Obstet. 2019;300(4):881-7.
 63. Mei Y, Lin Y, Luo D, Gao L, He L. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):291-5.
 64. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet. 2016 Dec;19(6):697-707.