



<https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5664>

## Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo

### Perinatal outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy in a third level center in Mexico.

Francisco Ibarguengoitia-Ochoa,<sup>1</sup> Carmen Selene García-Romero,<sup>2</sup> Cintia María Sepúlveda-Rivera,<sup>3</sup> Josefina Lira-Plascencia,<sup>4</sup> Fabiola Gallardo-Gómez<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Describir la atención, tratamiento, desenlaces perinatales y complicaciones asociadas con la colestasis intrahepática del embarazo.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de serie de casos, retrospectivo y observacional de pacientes embarazadas, con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología entre los meses de enero de 2016 a diciembre de 2020. Se evaluaron las características obstétricas, los datos demográficos, clínicos, bioquímicos y de tratamiento, la finalización del embarazo y los desenlaces perinatales.

**RESULTADOS:** Se analizaron 67 casos de colestasis intrahepática que arrojaron una incidencia de 0.57%. La edad promedio de las pacientes fue  $29.0 \pm 6.8$  años, 30 de 67 eran primigestas, 12 tuvieron el antecedente de colestasis intrahepática en el embarazo previo y 7 de óbito. El inicio de la enfermedad fue en el tercer trimestre en 41 de 67 pacientes. En los estudios de bioquímica 32 de 67 tuvieron valores de ácidos biliares entre 10 y 39  $\mu\text{M/L}$ ; 12 de las 67: 40-99  $\mu\text{M/L}$  y 23 más de 100 ( $\mu\text{M/L}$ ). Se administró tratamiento con ácido ursodesoxicólico a 63 de 67 y ante la falta de respuesta se agregó rifampicina. El promedio de semanas de gestación fue  $35.6 \pm 2.0$  semanas con peso promedio de  $2397 \pm 572$  g. Se encontró líquido amniótico con meconio en 10 neonatos y restricción del crecimiento en 20 de 67; se registraron 2 óbitos.

**CONCLUSIONES:** Este es el primer estudio efectuado en México que describe la incidencia de la enfermedad y se utiliza la determinación de los ácidos biliares para establecer el diagnóstico. Los desenlaces perinatales coinciden con lo reportado en la bibliografía.

**PALABRAS CLAVE:** Colestasis intrahepática; embarazo; perinatal; tercer trimestre; ácido ursodesoxicólico; rifampicina; líquido amniótico; meconio.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe the care, treatment, perinatal outcomes and complications associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective and observational case series study of pregnant patients with a diagnosis of intrahepatic cholestasis seen at the National Institute of Perinatology between January 2016 and December 2020. Obstetric characteristics, demographic, clinical, biochemical and treatment data, pregnancy termination and perinatal outcomes were evaluated.

**RESULTS:** Sixty-seven cases of intrahepatic cholestasis were analyzed, yielding an incidence of 0.57%. The mean age of the patients was  $29.0 \pm 6.8$  years, 30 of 67 were primigravidae, 12 had a history of intrahepatic cholestasis in the previous pregnancy

<sup>1</sup> Médico adscrito al Departamento de Obstetricia.

<sup>2</sup> Médico adscrita al laboratorio de Biología Molecular y Virología.

<sup>3</sup> Residente quinto año Ginecología Oncológica.

<sup>4</sup> Coordinadora del Departamento de Medicina de la Adolescente.

<sup>5</sup> Residente cuarto año Ginecología y Obstetricia.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: abril 2021

Aceptado: agosto 2021

#### Correspondencia

Fabiola Gallardo Gómez  
fabiolagallardo3191@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ibarguengoitia-Ochoa F, García-Romero CS, Sepúlveda-Rivera CM, Lira-Plascencia J, Gallardo-Gómez F. Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México, de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (10): 760-769.



and 7 had an abortion. The onset of the disease was in the third trimester in 41 of 67 patients. In biochemistry studies 32 of 67 had bile acid values between 10 and 39  $\mu\text{M/L}$ ; 12 of 67: 40-99  $\mu\text{M/L}$  and 23 more than 100 ( $\mu\text{M/L}$ ). Treatment with ursodeoxycholic acid was administered to 63 of 67 and rifampicin to 4 patients. The mean number of weeks of gestation was  $35.6 \pm 2.0$  weeks with a mean weight of  $2397 \pm 572$  g. Amniotic fluid with meconium was found in 10 neonates and growth restriction in 20 of 67; there were 2 recorded abortions.

**CONCLUSIONS:** This is the first study carried out in Mexico in which the incidence of the disease is described, and the determination of bile acids is used to establish the diagnosis. Perinatal outcomes coincide with those reported in the literature.

**KEYWORDS:** Intrahepatic cholestasis; Pregnancy; Perinatal; Third trimester; Ursodeoxycholic acid; Rifampicin; Amniotic fluid; Meconium.

## ANTECEDENTES

Se estima que del 3 al 5% de los embarazos cursarán con algún tipo de enfermedad hepática que deberá estudiarse. Las concentraciones de transaminasas, bilirrubinas, ácidos biliares y gamma glutamiltransferasa permanecen en límites normales durante el embarazo, por lo que una elevación de las pruebas de funcionamiento hepático indicará un estado patológico que deberá evaluarse.<sup>1</sup> Es necesario distinguir dos categorías de enfermedad hepática: la no relacionada con el embarazo y la que sí lo está.<sup>2</sup>

La colestasis intrahepática se describió por primera vez en 1883 como "ictericia recurrente del embarazo". Sus características clínicas son: prurito inexplicable, pruebas de funcionamiento hepático alteradas (transaminasas) e incremento de los ácidos biliares séricos ( $\geq 10 \mu\text{M/L}$ ) en embarazadas previamente sanas.<sup>3</sup> Los desenlaces obstétricos adversos pueden ser: nacimiento pretérmino espontáneo o iatrógeno (20-60%), asfixia fetal (44%)<sup>4</sup> y muerte fetal (3-11%).<sup>3</sup>

El riesgo de óbito en pacientes con concentraciones de ácidos biliares superiores a 100  $\mu\text{M/L}$  es de 9.5%.<sup>5</sup> Los ácidos biliares elevados pueden contribuir al nacimiento pretérmino espontáneo por un incremento en la actividad de la oxitocina y tener un papel en la muerte fetal al inducir vasoconstricción en las venas coriónicas, estrés oxidativo en la placenta,<sup>6</sup> hepatotoxicidad por acumulación excesiva y cardiotoxicidad que causarán disritmia fetal y muerte fetal súbita.<sup>7</sup>

El objetivo de este estudio fue: describir la atención, tratamiento, desenlaces perinatales y complicaciones asociadas con la colestasis intrahepática del embarazo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de serie de casos, descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional efectuado en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de enero de 2016 a diciembre de 2020. Los casos se buscaron en la base de datos del expediente electrónico de la institución. *Criterios de inclusión:*

pacientes con prurito, sin eritema, concentraciones de ácidos biliares séricos mayores de 10  $\mu\text{M/L}$ .<sup>3</sup> *Criterios de exclusión:* pacientes con embarazo múltiple, anomalías fetales y quienes finalizaron el embarazo en otra institución.

El ácido ursodesoxicólico se consideró el tratamiento de primera línea. Las pacientes se categorizaron según sus concentraciones de ácidos biliares en tres grupos (10 a 39, 40 a 99 y más de 100  $\mu\text{M/L}$  debido a la relación existente entre los desenlaces perinatales adversos conforme al aumento de esas concentraciones y el riesgo de padecer la enfermedad en pacientes con concentraciones mayores a 100  $\mu\text{M/L}$ .<sup>8</sup> Los datos de las madres (edad, paridad, antecedentes, óbitos, hepatitis C, semanas de embarazo al inicio del prurito, diabetes, tratamiento, fertilización *in vitro*, reporte de pruebas de coagulación y preeclampsia) y los parámetros bioquímicos (ácidos biliares y transaminasa glutámico-pirúvica) se recolectaron para el análisis. Los desenlaces perinatales incluyeron: semanas de embarazo hasta la finalización, nacimiento pretérmino, peso al nacimiento, vía de nacimiento, restricción del crecimiento, óbito, ingreso a cuidados intensivos neonatales, líquido amniótico con meconio y asfixia (pH menor de 7.05 y exceso de base mayor de 12, pH menor de 7 o Apgar a los 5 minutos menor de 7.)

Los datos obtenidos se reunieron en una hoja de Excel y se analizaron mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar y porcentajes mediante el programa estadístico SPSS v23 para Windows (Chicago, EUA).

## RESULTADOS

Se reunieron 88 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática asentado en el expediente electrónico; se excluyeron 18 por embarazo múltiple, 2 que se perdieron en el seguimiento

durante el embarazo y 1 por anomalías fetales. Quedaron 67 casos para el análisis.

Durante el periodo de estudio se atendieron en la institución 15,377 embarazos, lo que hace que la incidencia de colestasis intrahepática fuera de 0.57%. La edad promedio de las pacientes fue de  $29.0 \pm 6.8$  años, con límites de 17 y 45 años. Por lo que se refiere a la paridad, 30 pacientes eran primigestas o con abortos previos, 12 tenían antecedente de colestasis intrahepática y 6 de óbito, 2 de ellas con 2 muertes fetales cada una. Una paciente había tenido hepatitis C. Nueve pacientes tenían diabetes (tipo 2 y gestacional) y 8 cursaron con preeclampsia. Las características demográficas y obstétricas de las mujeres con colestasis intrahepática se muestran en el **Cuadro 1**.

### Características de la colestasis intrahepática y tratamiento

Las características específicas (clínicas, bioquímicas y del tratamiento) de la colestasis intrahepática se encuentran en el **Cuadro 2**. El momento de inicio de los síntomas (prurito) fue en el primer trimestre en 1 paciente, en el segundo en 25 y en el tercero en 41.

De acuerdo con la categorización de los ácidos biliares, en el grupo de 10 a 39 se encontró en 32 pacientes, 40-99  $\mu\text{M/L}$  en 12 pacientes y más de 100  $\mu\text{M/L}$  en 23 pacientes. Llama la atención

**Cuadro 1.** Características demográficas y obstétricas en mujeres con colestasis intrahepática (n = 67)

Edad promedio	29.9 $\pm$ 6.8 años
Primiparidad	30 pacientes (44.7%)
Antecedente de colestasis intrahepática	12 pacientes (17.9%)
Antecedente de óbito	6 pacientes (8.9%)
Hepatitis C	1 paciente (1.4%)

**Cuadro 2.** Características clínicas, bioquímicas y de atención a las pacientes con colestasis intrahepática (n = 67)

Semanas de embarazo al inicio de la colestasis intrahepática	Primer trimestre	1 paciente
	Segundo trimestre	25 pacientes
Ácidos biliares máximos	Segundo trimestre	41 pacientes
	10-39 $\mu\text{M/L}$	32 pacientes
	40-99 $\mu\text{M/L}$	12 pacientes
	$\geq 100 \mu\text{M/L}$	23 pacientes
Tratamiento farmacológico	Ácido ursodesoxicólico	63 pacientes
	Rifampicina	10 pacientes
Pruebas bioquímicas alteradas	Prueba de coagulación alterada	4 pacientes
	TGP $\geq 70 \text{ UI/L}$	35 pacientes

que en 8 pacientes los ácidos biliares estuvieron por arriba de  $200 \mu\text{M/L}$  y en una paciente fueron mayores de  $300 \mu\text{M/L}$  ( $389 \mu\text{M/L}$ ). De acuerdo con estas concentraciones se observó que en el grupo de ácidos biliares mayores a  $100 \mu\text{M/L}$  hubo más desenlaces perinatales adversos: parto pretérmino, asfixia, líquido con meconio, en este parámetro se registró una muerte fetal y el segundo caso sucedió en una paciente con ácidos biliares máximos de  $21 \mu\text{M/L}$  (**Cuadro 3**). En relación con las concentraciones de transaminasas glutámico oxalacéticas se encontraron elevadas (mayores de  $70 \text{ UI/L}$ ) en 35 pacientes, incluso 5 veces por encima de su valor ( $175 \text{ UI/L}$ ) en 8 pacientes y 10 veces ( $350 \text{ UI/L}$ ) en 8 pacientes, y la concentración máxima ( $901 \text{ UI/L}$ ) en una paciente. En cuatro pacientes se registraron alteraciones en las pruebas de coagulación pero sin hemorragia obstétrica. En cuanto al tratamiento médico se indicó ácido ursodesoxicólico a 63 pacientes

y ante la falta de respuesta adecuada se agregó rifampicina a 10 de ellas.

### Desenlaces perinatales

Las semanas de embarazo promedio al nacimiento fueron  $35.6 \pm 2.0$  con límites de 30 y 39. El nacimiento pretérmino (espontáneo o iatrogénico) se registró en 33 pacientes. La vía de finalización del embarazo fue mediante cesárea en 59 pacientes. Se reportaron 20 casos de restricción del crecimiento intrauterino, con peso promedio al nacimiento de  $2397 \pm 572 \text{ g}$  con 6 recién nacidos con peso inferior a los  $1500 \text{ g}$ , líquido amniótico con meconio en 10 pacientes, asfixia en 6 recién nacidos e ingreso a cuidados intensivos neonatales en 15 casos. De todos los embarazos solo hubo 2 óbitos. Las características de los desenlaces fetales y neonatales se encuentran en el **Cuadro 4**.

**Cuadro 3.** Relación entre los ácidos biliares y los desenlaces perinatales

Concentraciones de ácidos biliares	Nacimiento pretérmino (n = 33)	Muerte fetal (n = 2)	Asfixia (n = 6)	Líquido amniótico y meconio (n = 10)
10-39 $\mu\text{M/L}$	1 (3.0%)	1	-	-
40-99 $\mu\text{M/L}$	10 (30.3%)	-	-	-
$\geq 100 \mu\text{M/L}$ (14 pacientes)	13 (39.3%)	1	1 (16.6%)	1 (10%)
$>200 \mu\text{M/L}$ (8 pacientes)	8 (24.2%)	-	4 (66.6%)	8 (80%)
$>300 \mu\text{M/L}$ (1 paciente)	1 (3.0%)	-	1 (16.6%)	1 (10%)

**Cuadro 4.** Desenlaces perinatales de las pacientes con colestasis intrahepática (n= 67)

Semanas de embarazo promedio al nacimiento	35.8 ± 2.0 semanas
Nacimiento pretérmino	33 pacientes
Restricción del crecimiento intrauterino	16 fetos
Peso promedio al nacimiento	2397 ± 572 gramos
Líquido amniótico con meconio	10 pacientes
Asfíxia	6 recién nacidos
Muerte fetal	2 fetos

## DISCUSIÓN

La incidencia de colestasis intrahepática varía de 0.2 a 2%, dependiendo de la etnicidad y localización geográfica; es más común en América del Sur, particularmente en Chile, con la incidencia más alta reportada de 25% entre los indios araucanos.<sup>9,10</sup> En México no existen reportes previos de incidencia de colestasis intrahepática.<sup>11,12</sup> Conforme a nuestras búsquedas éste es el estudio con mayor cantidad de casos reportados, con una incidencia del 0.57%.

Se han identificado múltiples factores de riesgo, entre ellos: embarazo múltiple, fertilización in vitro, edad de la madre, antecedente de infección por hepatitis C. Las mujeres con mayor probabilidad pueden sufrir enfermedad hepato-biliar, incluidas: fibrosis, litiasis vesicular o hepatitis.<sup>13</sup> En nuestro estudio la edad promedio al inicio de la enfermedad fueron 29.0 ± 6.8 años, lo que concuerda con lo informado por Geenes y Kawakita y sus colaboradores con 29.6 y 29.7 ± 30.4 ± 30.2 años, respectivamente.<sup>8,14</sup> De igual forma, en nuestro estudio la nuliparidad fue del 44.7% y previamente se reportó en 47 y 46%<sup>4,10</sup> que prácticamente fue igual. Por lo que se refiere al antecedente de colestasis intrahepática previa, en nuestro reporte fue de 17.9% y en el caso del reporte de Kawakita de 29.8%.<sup>8</sup>

## Diagnóstico

Lo común es que el prurito aparezca en 25% de las embarazadas, atribuido a diversas causas: piel seca, erupción atópica, pápulas y placas del embarazo.<sup>15</sup> El diagnóstico de colestasis intrahepática debe fundamentarse en los síntomas característicos y en los ácidos biliares elevados en ausencia de otras enfermedades hepatobiliares. La mujer, de forma típica, suele padecer prurito característico de localización generalizada, con mayor intensidad en las palmas y las plantas de los pies, de predominio nocturno. El prurito puede ser desde moderado y tratable hasta intolerable e intratable. La aparición de los síntomas suele ser en la etapa tardía del segundo trimestre o en el tercer trimestre en 80% de los casos después de las 30 semanas.<sup>4</sup> En las pacientes de este estudio el prurito apareció durante el tercer trimestre en 41 de las 67 pacientes.

Uno de los rasgos característicos del diagnóstico son los ácidos biliares séricos elevados; su valor de corte son 10 µM/L.<sup>5,16</sup> En relación con la categorización según los valores de los ácidos biliares (10-39, 40-99 y ≥ 100) que fueron 47.7, 17.9 y 34.3% respectivamente, se encontró diferencia con lo reportado por Kawakita y su grupo porque sus porcentajes fueron: 65, 23 y 11%, respectivamente.<sup>8</sup> Llama la atención la proporción de pacientes con colestasis grave (≥ 40 µM/L) (52.2%).

La aparición de prurito precede a la elevación de los ácidos biliares en promedio 3 semanas, por lo que, si hay síntomas, al inicio los ácidos biliares pueden ser normales, por lo que deberá repetirse su determinación en 1 a 2 semanas. Las transaminasas hepáticas también pueden estar elevadas y ello preceder al incremento de los ácidos biliares durante 1 a 2 semanas. Su aumento se acompaña, principalmente, de mayores concentraciones de alanina-aminotransferasa en 2 a 15 veces por encima de su valor normal en



el 60-85% de las pacientes; la enzima hepática es la más sensible.<sup>17,18</sup> Si bien de forma reciente hay referencia de que la transaminasa puede esperarse elevada de 1.5 a 8 veces su valor.<sup>19</sup>

Se han reportado: trastornos del sueño, fatiga, anorexia, pérdida de peso, malestar epigástrico y general como síntomas asociados.<sup>18</sup> Las mujeres con aparición temprana de los síntomas (menos de 28 semanas) tienen un peor curso clínico, con sufrimiento fetal y trabajo de parto de pretérmino que las mujeres con aparición más tardía.<sup>19</sup> En el estudio aquí reportado se observó que 25 de las 67 pacientes iniciaron con síntomas en el segundo trimestre y 32 de 67 tuvieron parto pretérmino, lo que coincide con los datos descritos.

El diagnóstico diferencial incluye: hepatitis, enfermedad autoinmunitaria, litiasis y tumor hepatobiliar. Es importante conocer que el diagnóstico de colestasis intrahepática es de exclusión.<sup>7</sup> La desaparición espontánea sucede de 2 a 6 semanas después de la finalización del embarazo.<sup>20</sup>

### Riesgos fetales y neonatales

Mientras que los riesgos maternos adversos son mínimos, los perinatales son mayores. Geenes y su grupo encontraron, en mujeres con colestasis intrahepática, un riesgo incrementado de nacimiento pretérmino de 5.3 y de óbito incluso de 2.5 veces.<sup>14</sup> La tasa de óbito se ha documentado tan alta como 23.5%.<sup>21</sup> En estudios previos se ha reportado un riesgo de 10% de óbitos en mujeres con concentraciones de ácidos biliares mayores de 100  $\mu\text{M/L}$ .<sup>5</sup> Esto contrasta con datos recientes de Ovadia y su grupo, quienes encontraron que en embarazo único la prevalencia de óbito fue de 0.13% en mujeres con concentraciones de ácidos biliares menores de 40  $\mu\text{M/L}$  vs 0.28% con 40-99  $\mu\text{M/L}$  y de 3.4% para los casos con valores mayores de 100  $\mu\text{M/L}$ .<sup>22</sup> La tasa de óbito en nuestros casos fue de 2.9%, aunque hay que

considerar que el segundo caso fue un traslado solo para la finalización del embarazo, por lo que una tasa real sería de 1.4% y que en el único caso, propiamente institucional, el valor máximo de ácidos biliares fue inferior a 40  $\mu\text{M/L}$  y sí se reportaron datos anatomopatológicos de hipoxia.

Por lo que se refiere al estudio de la placenta no hay diferencia en la histopatología placentaria en la colestasis intrahepática del embarazo *versus* embarazos normales.<sup>23</sup> En la investigación de Herrera y coautores se reporta la necropsia de 2 fetos con hallazgos de hipoxemia aguda e infartos placentarios, lo que coincide con los casos de nuestro reporte.<sup>24</sup>

Las altas concentraciones de ácidos biliares también se han asociado con incremento en el riesgo de líquido amniótico con meconio.<sup>8</sup> El mecanismo por el que las altas concentraciones de ácidos biliares podrían causar líquido amniótico con meconio no está claro, pero se ha propuesto que pudiera deberse a estimulación en la actividad del colon o ser consecuencia de sufrimiento fetal. La concentración de ácidos biliares en el líquido amniótico es 70 veces más alta, así como en el meconio de los recién nacidos de mujeres con colestasis intrahepática.<sup>8</sup>

Para los lugares en donde no es posible la determinación de los ácidos biliares se ha encontrado una correlación positiva significativa entre las concentraciones de TGO (ALT) y desenlace perinatal adverso; las pacientes con colestasis intrahepática y concentraciones de ALT mayores de 95 UI/L al momento del diagnóstico tienen un riesgo incrementado de 3.4 para un desenlace perinatal adverso.<sup>25</sup> Ningún método de monitoreo fetal (incluido el registro de la frecuencia cardíaca, ultrasonido y Doppler) ha demostrado utilidad para predecir el riesgo de desenlace perinatal adverso o reducir el riesgo de óbito, porque el evento anóxico puede ser agudo. El

peso del neonato, al nacimiento, en embarazos con colestasis intrahepática es más bajo que en los embarazos normales.<sup>26</sup> En nuestra población se registraron 16 de 67 recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino.

### Tratamiento médico

En 1992 se reportó que la administración de ácido ursodesoxicólico a pacientes con colestasis intrahepática disminuía considerablemente el prurito y las concentraciones de ácidos biliares, sin efectos adversos para la madre ni para el feto.<sup>27</sup> El ácido ursodesoxicólico ha sido el único medicamento que ha demostrado, de forma consistente, disminuir el prurito y mejorar el resultado de las pruebas de funcionamiento hepático en mujeres con colestasis intrahepática.<sup>28</sup> Este medicamento se recomienda en seis guías internacionales para el tratamiento de pacientes con colestasis intrahepática, sobre todo para disminuir los síntomas en las madres y los reportes bioquímicos.<sup>20</sup> El mecanismo de acción no está totalmente entendido; se ha reportado que el ácido ursodesoxicólico restaura la habilidad de la placenta para transferir los ácidos biliares, también disminuye las concentraciones de ácidos biliares en el líquido amniótico y sangre de cordón umbilical a la dosis de 10 a 15 mg/kg en 2 a 3 dosis en 24 horas. Una revisión Cochrane reciente mostró que el ácido ursodesoxicólico disminuye el prurito.<sup>29</sup> Se considera seguro y efectivo, disminuye el prurito en el 77% y los ácidos biliares en 35-77% de las mujeres.<sup>15</sup> Debido a esto, en el Instituto Nacional de Perinatología se considera el fármaco de primera línea y se inicia su administración al diagnóstico de colestasis intrahepática. Se indicó a 63 pacientes sin registro de efectos adversos maternos ni fetales y se reportó disminución del prurito a la semana, después de iniciado el tratamiento.

La rifampicina se ha indicado a pacientes con colestasis intrahepática en quienes ha dismi-

nuido la concentración de ácidos biliares en casos de colestasis intrahepática severa que no han respondido de forma adecuada al ácido ursodesoxicólico. La dosis es de 600 mg al día, sin suspender el ácido ursodesoxicólico y valorando el desenlace en 3 a 4 días en las pacientes que durante el seguimiento no disminuyen los síntomas ni los datos bioquímicos. Se administró como segunda línea la rifampicina hasta la finalización del embarazo en 10 pacientes. El mecanismo de acción de la rifampicina en la colestasis no está totalmente entendido<sup>24,30</sup>.

La colestasis intrahepática puede reducir la absorción de vitamina K y ello alargar el tiempo de protrombina; por eso se recomienda la administración de vitamina K en dosis de 5 a 10 mg al día, durante el control prenatal de las pacientes.<sup>15</sup> En las pacientes de esta comunicación no se observaron alteraciones en el tiempo de protrombina, por lo que no se requirió la suplementación con vitamina K. Para el síntoma de prurito se ha descrito que la solución acuosa con mentol puede ayudar a aliviarlo.<sup>20</sup>

Las mujeres con colestasis intrahepática tienen un riesgo incrementado de diabetes gestacional y preeclampsia. En los casos de este informe la tasa de preeclampsia se incrementó en relación con la población obstétrica de la institución, no así para la población con alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.<sup>31</sup> En un metanálisis reciente se encontró que la colestasis intrahepática del embarazo se asocia con incremento del riesgo de diabetes gestacional con un RR de 2.9 y para preeclampsia de 2.5.<sup>32</sup>

### Consideraciones para el nacimiento

En virtud del incremento en el riesgo de desenlace neonatal adverso y óbito, el momento del nacimiento debe considerarse cuidadosamente. El nacimiento se recomienda a las 37 semanas poniendo en la balanza el riesgo de un naci-



miento pretérmino iatrógeno *versus* el riesgo de muerte fetal. En caso de un riesgo marcadamente incrementado de muerte fetal, cuando las concentraciones de ácidos biliares alcanzan valores superiores a los 100  $\mu\text{M/L}$  considerar el nacimiento entre las 35 y 37 semanas.<sup>5</sup> Debido a la falta de recomendaciones basadas en estudios aleatorizados el tratamiento óptimo consiste en el nacimiento a las 36 a 37 semanas, particularmente en casos en quienes los ácidos biliares excedan los 40  $\mu\text{M/L}$ .<sup>4</sup> Para el caso de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo con concentraciones de ácidos biliares superiores a los 100  $\mu\text{M/L}$  se ha sugerido que deberá ocurrir el nacimiento entre las semanas 35 a 36.<sup>33</sup> Durante el análisis de los datos se observó que más de la mitad de las pacientes tenían concentraciones de ácidos biliares superiores a 40  $\mu\text{M/L}$ , lo que justifica que 33 de 67 nacimientos fueran pretérmino por el alto riesgo de desenlaces perinatales adversos. El American College Obstetrics and Gynecology, en su última revisión, recomienda el nacimiento entre las 36 a 37 semanas.<sup>34</sup> En su más reciente guía, la Sociedad de Medicina Materno-Fetal recomienda que en pacientes con ácidos biliares superiores a 100  $\mu\text{M/L}$  el nacimiento tenga lugar a las 36 a 37 semanas porque el riesgo de óbito se incrementa a partir de esas semanas.<sup>35</sup>

### Consideraciones posteriores a la finalización del embarazo

Las mujeres con colestasis intrahepática tienen mayor riesgo de padecer: hepatitis crónica, cirrosis, hepatitis C y colangitis.<sup>36</sup> En nuestro estudio solo se encontró una paciente con hepatitis C como antecedente patológico. El riesgo de cáncer hepatobiliar y enfermedad cardiovascular de aparición más tardía es mayor en mujeres que han padecido colestasis intrahepática.<sup>36</sup> También existe el riesgo de recurrencia para futuros embarazos lo que varía del 45 al 90%.<sup>4,37,38</sup> En la población aquí estudiada el antecedente de

colestasis intrahepática se encontró en el 17.9% de las pacientes, por lo que fue más bajo que lo reportado en la bibliografía.

### CONCLUSIÓN

Los desenlaces perinatales adversos: nacimiento pretérmino, líquido amniótico con meconio, asfixia y óbito se asocian con valores elevados de los ácidos biliares. En las pacientes llamó la atención la proporción importante de casos severos de colestasis, incluso con valores muy altos de los ácidos biliares y los relativamente buenos desenlaces perinatales. Las mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática se benefician de un diagnóstico e inicio de tratamiento oportuno, lo mismo que con la consejería acerca de la recurrencia y enfermedad hepatobiliar, posterior a la finalización del embarazo.

### REFERENCIAS

1. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2020; 44-45: 101667. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2020.101667>
2. Mikolasevic I, Filipec K T, Jakopcic I, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit* 2018; 24: 4080-90. doi: 10.12659/MSM.907723
3. Diken Z, Usta I M, Nassar A H. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2014; 31: 1-8. doi:10.1055/s-0033-1333673
4. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of the literature. *J Clin Med* 2020; 9: 1361-7. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9051361>
5. Brouwers L, Koster MP, Page CGC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-100.e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.026
6. Marschall H U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 1273-9. doi:10.1586/17474124.2015.1083857
7. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan O V et al. Review of a challenging clinical issue: intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-41. doi: 10.3748/wjg.V21.i23.7134
8. Kawakita T, Parikh L I, Ramsey P S et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of



- pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 570.e1-8. doi: [org/10.1016/j.ajog.2015.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.021)
9. Reyes H, González M C, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Inter Med* 1978; 88: 487-93. doi:10.7326/0003-4819-88-4-487
  10. Deepak J, James A, Quaglia A et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605. doi:10.1016/S0140-6736(09)61495-1
  11. González B R, Mortara G A S, Martínez U A y col. Colestasis intra-hepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginec Obstet Méx* 2013; 81: 652-7. <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/colestasis-intrahepatica-del-embarazo-reporte-de-un-caso-y-revision-de-la-bibliografia>
  12. Gallardo G J M, Lemionet E D, Acevedo G S y col. Resultados perinatales adversos en colestasis intra-hepática del embarazo. *Perinatol Reprod Hum* 2018; 32: 131-7. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718301055>
  13. Marschall H U, Wilkstorm S E, Ludvigsson J F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013; 58: 1385-91. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.26444>
  14. Geenes V, Chappell L C, Seed P T et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59: 1482-91. doi:10.1002/hep.26617
  15. Ibrahim S H, Jonas M M, Taylor S A et al. Liver diseases in the perinatal period: interactions between mother and infant. *Hepatology* 2020; 71: 1474-85. doi:10.1002/hep.31109
  16. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 120-33. doi: 10.1097/AOG.0000000000000346
  17. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-7. Serum Bile Acids in the Early Diagnosis of Intrahepatic Cholesterol. *Obstetrics & Gynecology* ([lww.com](http://www.lww.com))
  18. Prati D, Taioli E, Zanella A et al. Updated definitions of healthy ranges of serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10. doi:10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006
  19. Katarey D, Westbrook R H. Pregnancy-specific liver diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020; 68: 12-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.013
  20. Biccoca M J, Sperling J D, Cauhan S P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231: 180-7 doi: [org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041)
  21. Jin J, Pan S L, Huang L P et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128: 236-40. doi:10.1016/j.ijgo.2014.09.013
  22. Ovadia C, Seed P, Sklavaunes A et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2019; 393: 899-909. doi: [org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
  23. Patel S, Pinheiro M, Felix J C. A case-control review of placentas from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Fetal Pediatr Pathol* 2014; 33: 210-5. doi: 10.3109/15513815.2014.899413
  24. Herrera C A, Manuck T A, Stoddard G J et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1913-20. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1332036>.
  25. Ekiz A, Kaya B, Eftal A M et al. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcome in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci* 2016; 32: 418-22. doi: [org/10.12669/pjms.322.9057](https://doi.org/10.12669/pjms.322.9057)
  26. Li L, Chen Y H, Yang Y Y et al. Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on neonatal birth weight: a meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10: 38-43 doi: 10.4274/jcrpe.4930
  27. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Effects of ursodesoxicolic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-7. doi:10.1002/hep.1840150612
  28. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H B et al. Efficacy of ursodesoxicolic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-501. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.004
  29. Walker K F, Chappell L C, Hague W M et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 7: CD000493 doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub3
  30. Geenes V, Chambers J, Khuruma R et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 59-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.020
  31. Wilkstrom S E, Marschall H U, Ludvigsson J F et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717-23. doi:10.1111/1471-0528.12174.
  32. Arafa A, Dong J Y. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* 2020; 39: 354-60. doi: 10.1080/10641955.2020.1758939
  33. Palmer K R, Xiaohua L, Mol B W. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 2019; 393: 853-4. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32323-7
  34. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. ACOG Committee Opinion No. 764. *American College of Obstetrics and Gynecology. Obstet Gynecol* 2019; 133: e151-5. doi: 10.1097/AOG.00000000000003083



35. Lee H L, Greenberg M, Metz ID, et al. Society of Maternal-Fetal Medicine Series # 53. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: B2-B9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002
36. Wilkstrom S E A, Stephansson O, Thruresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort intrahepatic cholestasis study. *J Hepatol* 2015; 63: 456-61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.010>
37. Floreani A, Garvasi M T. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liv Dis* 2016; 20: 177-89. doi: [org/10.1016/j.cld.2015.08.010](https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010).
38. Carballo-Núñez E y col. Resultados perinatales en pacientes con colestasis del embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83 (12): 776-84. <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs-mex/gom-2015/gom1512f.pdf>

### CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

#### REFERENCIAS

1. Yang M, Gou, ZW, Deng CJ, Liang X, et al. \* A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015>. \*\*
- \* Cuando la referencia contiene hasta tres autores, éstos se colocarán de forma completa. En caso de 5 autores o más, solo se colocan cuatro, seguidos de la palabra en latín “et al”.
- \*\* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).