



COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

Autores: Gustavo Leguizamón, Andrea Carnero.

Unidad de Medicina Fetal, Instituto Universitario C.E.M.I.C.

Fecha de publicación: octubre de 2015.

La entidad denominada colestasis intrahepática del embarazo (CIH) es la hepatopatía más frecuente durante la gestación. Su etiología es multifactorial y su prevalencia ha sido reportada entre el 0,2% y 5% de los embarazos. Habitualmente se manifiesta con prurito y alteración del hepatograma durante el tercer trimestre. Resultados perinatales adversos como muerte fetal, líquido amniótico meconial y parto pretérmino; han sido asociados a esta condición.

DIAGNÓSTICO

- El síntoma más frecuente es el prurito generalizado a predominio palmo plantar, con exacerbación nocturna que generalmente ocurre luego de las 30 semanas de gestación.
- Ausencia de lesión dérmica: si bien se pueden observar escoriaciones por rascado, no hay lesiones primarias características de esta entidad.
- Laboratorio: el incremento de los ácidos biliares ($> 10 \mu\text{mol/L}$), es la alteración del hepatograma más específica y debe estar presente junto al prurito para el diagnóstico. Si bien las enzimas hepáticas (principalmente GOT y GPT) son de menor especificidad, en ocasiones su incremento es precoz, por lo que deben ser consideradas.
- El diagnóstico también involucra descartar otras hepatopatías o causas sistémicas de prurito.

Estos factores deben darse en el contexto de:

- Ausencia de exposición a alérgenos como jabones, lociones, detergentes y comidas.
- Ausencia de lesiones dermatológicas: rash, pápulas, y placas.
- Tensión arterial ($< 140/90 \text{ mmHg}$).
- Sin asociación a síntomas de eclampsismo: cefalea, alteraciones visuales, epigastralgia, náuseas y vómitos.
- Ante sospecha clínica o de laboratorio de hepatitis viral (historia de exposición, ictericia, o transaminasas mayores a 300 UI/L), haber descartado CMV, Epstein Barr, Hepatitis A, B, y C.

En aquellos casos de duda diagnóstica, evaluar la presencia de factores de riesgo suele ser de utilidad. La CIH es más frecuente en los siguientes grupos:

- Embarazo múltiple
- Fertilización *in vitro*
- Edad materna mayor a 35 años
- Historia familiar
- Historia de prurito en embarazo previo o secundario a tratamientos hormonales
- Colelitiasis
- Enfermedad crónica de vías biliares como agenesia biliar

COMPLICACIONES FETALES

El impacto de la CIH sobre los riesgos perinatales es actualmente debatible. La falta de consistencia en los criterios diagnósticos, la carencia de ensayos aleatorizados evaluando morbilidad fetal, y el uso rutinario de técnicas de control de la vitalidad fetal, han sido factores limitantes para lograr conclusiones clínicamente relevantes.

Complicaciones putativas de la CIH han sido: muerte fetal, parto prematuro, líquido amniótico meconial y síndrome de distress respiratorio.

Estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que los ácidos biliares tiene un rol central en el incremento de las complicaciones perinatales. Tales observaciones pueden resumirse en los siguientes conceptos:

- La administración experimental de ácidos biliares incrementa la motilidad intestinal en forma dosis-respuesta.
- Incremento de la contractilidad miométrial y del número de receptores de oxitocina en el miometrio.
- Observaciones *in vivo* revelaron asociación entre arritmias cardíacas fetales-neonatales en presencia de incremento de los ácidos biliares. Asimismo, experimentos *in vitro* mostraron la capacidad del ácido ursodesoxicólico de neutralizar dichas arritmias.
- Los ácidos biliares a altas dosis producen vasoconstricción en vasos placentarios.

El fenotipo más frecuente del feto muerto asociado a CIH presenta peso fetal adecuado, sin malformaciones y precedido por volumen de líquido amniótico normal. Éstas características sugieren la presencia de una noxa aguda, sin evidencia de adaptación fetal al insulto. Por otra parte, en la CIH se observa la pérdida del gradiente fisiológico de ácidos biliares en donde la alta concentración de los mismos en el compartimiento materno lleva a la acumulación fetal de ácidos biliares.

Las complicaciones obstétricas de la CIH han sido consistentemente reportadas pero la prevalencia de las mismas es diversa:

- Parto prematuro (19%-60%)
- Líquido meconial antes de la semana 37 (27-45%)
- Síndrome de distress respiratorio (29%)
- Mortalidad perinatal (0.75-11%)

COMPLICACIONES MATERNAS

Esta patología es transitoria y revierte completamente luego del parto por lo que no se asocia con secuelas a mediano o largo plazo.

La principal complicación es la disrupción de la calidad de vida secundaria al prurito intenso el cual conduce a alteración del patrón de sueño-vigilia y del vínculo familiar secundario a irritabilidad. Ocasionalmente se observan lesiones dérmicas por rascado que pueden infectarse.

Es posible que la CIH se asocie con malabsorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K, lo cual podría incrementar el riesgo de hemorragia postparto. La evidencia de esta observación es limitada y la administración de vitamina K profiláctica es discutible. Una alternativa razonable sería monitorear el tiempo de protrombina (tiempo de Quick) y considerar suplementación sólo si este es anormal.

En las mujeres con CIH es más frecuente el diagnóstico de diabetes gestacional y preeclampsia.

El conocimiento del incremento de los riesgos fetales genera frecuentemente ansiedad materna.

PREDICCIÓN

Como se mencionó previamente, la incidencia de ésta patología está incrementada en ciertos grupos. Si bien el diagnóstico debe hacerse solamente en presencia de prurito y alteraciones del hepatograma, los factores de riesgo deben utilizarse para asesorar a las pacientes sobre el reporte precoz de los síntomas. Con frecuencia las pacientes que desconocen esta entidad, demoran la consulta por atribuir el prurito a causas no relevantes para el pronóstico del embarazo.

Si bien la CIH incrementa la mortalidad fetal, la mayoría de los fetos tendrán buen pronóstico aún sin intervención médica. En esta patología con gran heterogeneidad de riesgos fetales, es probable que la intervención médica sea beneficiosa en fetos de alto riesgo y potencialmente perjudicial en poblaciones de bajo riesgo. Por lo tanto, identificar marcadores de riesgo es fundamental para el manejo clínico adecuado. El marcador más preciso es el nivel de ácidos biliares en sangre materna, cuando los mismos superan 40µmoles/L el riesgo de muerte fetal es significativamente mayor.

MANEJO

FARMACOLÓGICO

Diversas drogas han sido utilizadas en el tratamiento de la CIH sin embargo, el Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) es el tratamiento que presenta mayor efectividad y que ha sido mejor evaluado.

Ácido Ursodesoxicólico

Mecanismo de acción: disminución del nivel de ácidos biliares totales en plasma materno, cordón umbilical y líquido amniótico.

Dosis: Se administra por vía oral de 500 mg. a 2 gr./día, separados en 2 a 3 tomas diarias.

Efectos colaterales: alteraciones gastrointestinales menores como náuseas, vómitos y diarrea. No se han reportado efectos adversos fetales.

Efectos: el AUCD ha sido consistentemente asociado con disminución del prurito y mejoría significativa del hepatograma materno (transaminasas, ácidos biliares y bilirrubinemia). Si bien un metaanálisis ha sugerido mejoría en el pronóstico fetal, los ensayos clínicos carecen del tamaño muestral adecuado para lograr una conclusión definitiva.

La Rifampicina, Colestiramina, Dexametasona, y S-adenosil Metionina, no han sido evaluadas adecuadamente en el tratamiento de la CIH y no deben ser utilizadas como drogas de primera línea.

Tratamientos tópicos con cremas mentoladas y sistémicos como antihistamínicos pueden ser ocasionalmente utilizados como adyuvantes cuando los síntomas maternos son significativos y no responden al AUCD.

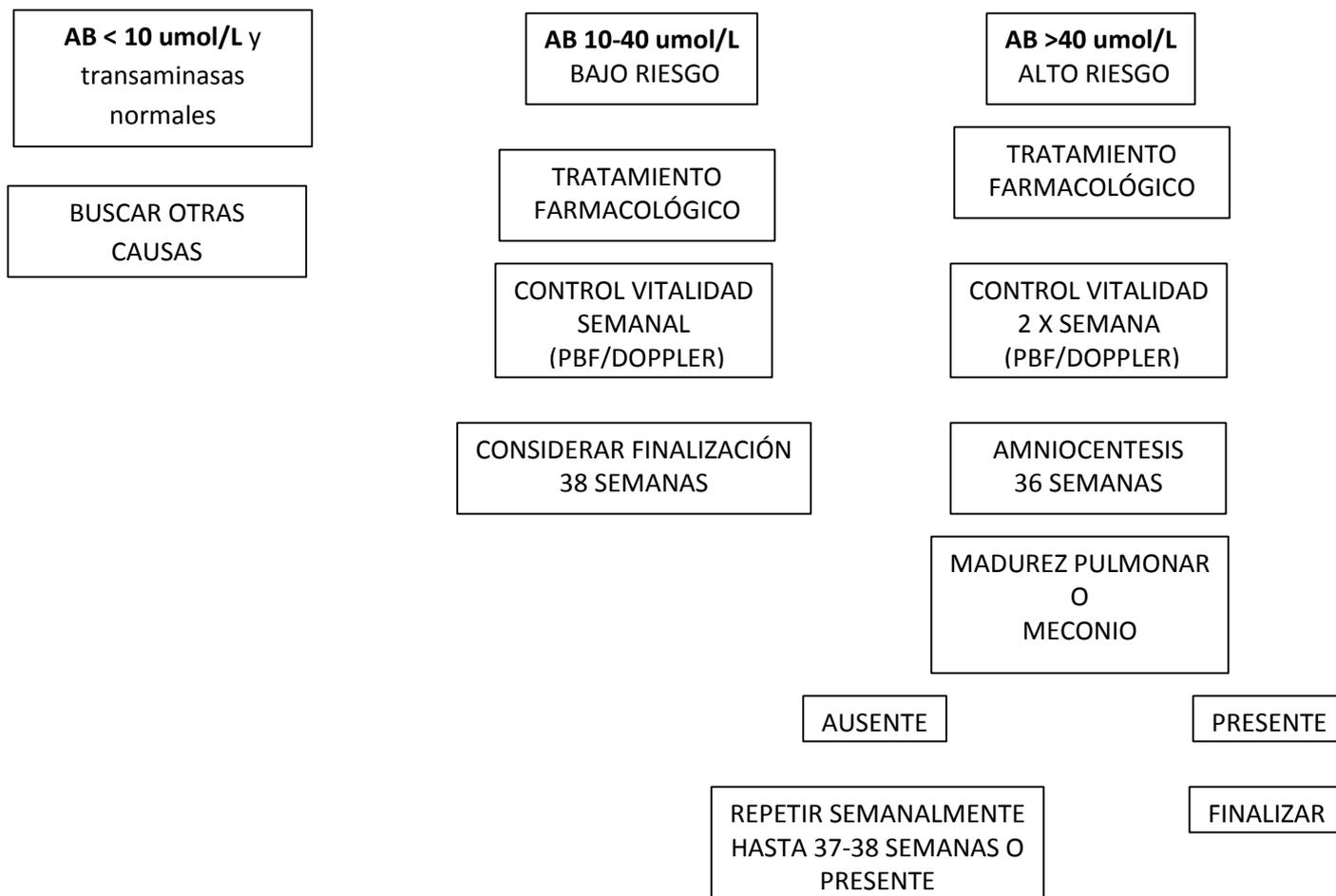
OBSTÉTRICO

Si bien la CIH ha sido asociada a incremento de la mortalidad fetal en la mayoría de las series, no existe evidencia definitiva sobre el impacto del control de la vitalidad fetal en el resultado perinatal. Estudios de estadísticas vitales recientes muestran que considerando la probabilidad de muerte intraútero y la mortalidad neonatal secundaria a prematuridad, el momento de finalización del embarazo con menor mortalidad perinatal sería las 36 semanas de gestación (mortalidad fetal 19,2/10.000 versus mortalidad neonatal 4,7/10.000). Si bien éstos datos son relevantes, presentan dos limitaciones para su aplicación clínica. En primer lugar no consideran la morbilidad neonatal; una estrategia de finalización universal a las 36 semanas para embarazos complicados con CIH, llevaría a la necesidad de intubar a 10 recién nacidos o a 80 internaciones en la terapia intensiva, para evitar una muerte neonatal. Otra limitación es que éstos datos fueron obtenidos sin evaluar el posible impacto del control de la vitalidad fetal por un especialista en medicina materno fetal.

Considerando estas limitaciones se describe un esquema razonable de manejo obstétrico de pacientes con CIH

PRURITO SIN LESIÓN DÉRMICA

HEPATOGRAMA CON ÁCIDOS BILIARES



Bibliografía

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-33.
2. Obstetric Cholestasis Green-top Guideline No. 43 April 2011
3. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015
4. Zaid diken. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31:1–8 Zaid diken. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol* 2014;31:1–8
5. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344:e3799.
6. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482–91.
7. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93: 53–4.

Aviso Legal

La información contenida en este artículo es de exclusiva responsabilidad del autor o autores del mismo. No representa un consenso de los miembros de la SADIPT, ni es necesariamente el patrón de referencia para determinar un estándar para el manejo clínico de pacientes. La práctica de la medicina y el diagnóstico prenatal puede variar con el tiempo, institución o lugar, por lo que puede haber variaciones importantes a la hora de aplicar estos conocimientos.

La sociedad solicita que los autores declaren en el mismo artículo si existiera algún interés financiero, económico o algún conflicto de intereses que pudiera potencialmente sesgar la información publicada.