

# COLESTASIS INTRAHEPÁTICA EN EL EMBARAZO

## INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Wang Lai Shin<sup>1</sup>  
Dr. Ronald Vargas<sup>2</sup>

Fecha de Recepción: 6/11/2017  
Fecha de Aceptación: 4/12/2017

Lai Shin, W.; Vargas, R. Colestasis intrahepática en el embarazo. *Crónicas Científicas*. Vol. 8. Pag. 14-21 ISSN:2215-4264

<sup>1</sup>Interno universitario, Medicina. San José, Costa Rica. Correo electrónico: chinalisa23@gmail.com

<sup>2</sup>Tutor

### RESUMEN

La colestasis gravídica o colestasis intrahéptica gestacional (CIG) es la patología más frecuente de enfermedades hepáticas y la segunda causa de ictericia en la gestación que se presenta principalmente en el segundo o tercer trimestre del embarazo. Es caracterizado por prurito y aumento de niveles de ácidos biliares y transaminasas. Se asocia con aumento de riesgo de parto pretérmino, hipoxia fetal, presencia de líquido amniótico meconial y muerte fetal intrauterina. De acuerdo con su clasificación basada en los criterios clínicos y bioquímicos, se valorará el manejo adecuado ya sea de manera ambulatoria o intrahospitalaria.

#### Palabras claves

Colestasis intrahepática, embarazo, prurito, ácidos biliares, parto pretérmino.

### ABSTRACT

Cholestasis gravidarum or gestational intrahepatic cholestasis (IGC) is the most common pathology of liver diseases and the second cause of jaundice in pregnancy that occurs mainly in the second or third trimester of pregnancy. It is characterized by pruritus and increased levels of bile acids and transaminases. It is associated with increased risk of preterm delivery, fetal hypoxia, presence of meconium amniotic fluid and intrauterine fetal death. According to its classification based on clinical and biochemical criteria, appropriate management will be assessed, either in an outpatient or inpatient setting.

#### Keywords

Intrahepatic cholestasis, pregnancy, pruritus, bile of acids, preterm delivery.



## Introducción

La colestasis gravídica o colestasis intrahepática gestacional es una patología que puede presentarse principalmente en el segundo y tercer trimestre del embarazo, y que se caracteriza por prurito intenso y una elevación en suero de la concentración de ácidos biliares y transaminasas. Se resuelve espontáneamente poco después del parto y recurre en el 45-70% de las gestantes.

Se pretende explicar su clínica característica por medio de revisiones de distintos estudios de colestasis intrahepática del embarazo; siendo la única dermatosis durante el embarazo que no presenta lesiones primarias a nivel de piel, la relación de esta patología con la aparición de complicaciones materno-fetales, razón por la cual es considerada una gestación de alto riesgo, y como, de acuerdo a su clasificación según los criterios clínicos y bioquímicos, se debe de manejar a la mujer embarazada para la disminución de la incidencia de complicaciones materno-fetales.

## Presentación de caso

Mujer de 35 años referida a SEM, tercer embarazo, de 15 semanas de gestación, por resultados de laboratorios donde se reporta aumento leve de AST y ALT asociado a prurito leve. La paciente cuenta con un antecedente de episodio de colestasis intrahepática en su primer embarazo; fue tratada con ácido ursodesoxicólico en primer y tercer trimestre del embarazo hasta el parto, el cual fue inducido a las 36 semanas de gestación. Producto sin ninguna alteración evidente y con buena evolución. Se discontinuó el tratamiento y los parámetros bioquímicos en ese momento disminuyeron hasta la normalidad posterior a las 6 semanas. En su segundo embarazo presentó aborto.

Laboratorios actuales: AST 20 U/L (normal <31 U/L), ALT 16 U/L (normal <35 U/L), GGT 15 U/L (normal <38 U/L), FA 41 U/L (normal 35-104

U/L), bilirrubinas totales 0.4 mg/dl (normal <1 mg/dl) y ácidos biliares normales. Prurito leve y tolerable para la paciente. Ultrasonido de abdomen sin alteraciones en hígado y se observa 1 lito dentro de la vesícula biliar. Por su antecedente, se le indica control con monitoreo fetal cada 2-4 semanas al igual con el servicio de Hepatología.

A las 29 semanas, paciente presenta aumento en los niveles de ácidos biliares hasta 14  $\mu\text{mol/L}$  y transaminasas normales. Se le indica tratamiento con ácido ursodesoxicólico, el cual no fue iniciado por parte de la paciente.

A las 31 semanas, ácidos biliares se elevan a 260  $\mu\text{mol/L}$ , AST 62 U/L y ALT 71 U/L. Se inicia de manera inmediata el ácido ursodesoxicólico 250 mg dos veces al día y aumento diario de la dosis 13 mg/kg/d. Posteriormente, niveles séricos de ácidos biliares disminuyeron a 27  $\mu\text{mol/L}$  a las 33 semanas de gestación y permanecieron por debajo de 40  $\mu\text{mol/L}$  durante el resto del embarazo. Los niveles de la transaminasas fueron aumentando durante el curso del embarazo con picos de hasta ALT 86 U/L y ALT 110 U/L, en semana 35.

El prurito empeoró gradualmente a lo largo del embarazo y persistió hasta el parto a pesar del tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Dado que el prurito fue tolerable, los niveles totales de ácidos biliares estuvieron por debajo de 40  $\mu\text{mol/L}$  y los niveles de transaminasas por debajo de 100 U/L hasta la semana 35 de gestación, por lo que no requirió tratamiento adicional con rifampicina. A las 35 + 2 semanas de gestación, la paciente presenta rotura prematura de membranas con líquido amniótico teñido de meconio.

La neonata femenina (2 400 g, 47 cm) estaba bien desarrollada, pero mostraba signos de dificultad respiratoria con taquipnea y tenía una puntuación de APGAR de 1/1/5. La neonata fue llevada a una unidad de Cuidados Intensivos pediátricos y recibió ventilación con presión positiva continua (CPAP) durante

2 días. La respiración mejoró rápidamente, y la neonata pudo ser transferida a un pabellón normal; fue dada de alta del hospital 10 días después del parto.

El ácido ursodesoxicólico se suspendió después del parto, y los valores de AST y ALT, así como de ácidos biliares, normalizaron en las siguientes 4 semanas.

## Discusión y revisión de literatura

Se define como una identidad de etiología desconocida, en la cual están implicados múltiples factores: ambientales (selenio), hormonales (aumento de estrógenos) y genéticos (anticuerpos anticardiolipina). Otras causas por las que se identifica es la asociación de distintos factores de riesgos; etnia, historia de enfermedad biliar o de CIG previa, embarazo múltiple, edad mayor de 35 años e infección VHC.

Dado lo anterior, se sabe que durante la gestación existe una reducción de la secreción de bilis canalicular, asociada a un defecto en el sistema de transporte activo a través de la membrana apical del hepatocito por mutaciones heterocigotos en el gen ABCB1, lo cual codifica la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) o de los genes que codifican las proteínas MDR3 y FIC1, genes determinantes en el mantenimiento funcional de la membrana, y como consecuencia, la forma reversible y no obstructiva de colestasis intrahepática hepatocelular.

Por ello, este bloqueo del flujo biliar que altera el paso de los ácidos biliares hacia el duodeno explica el incremento de estos mismos a nivel hepático.

Cuando se alcanzan altas concentraciones de ácidos biliares a nivel intracelular del hepatocito, provoca estrés oxidativo, cambios en el metabolismo celular, apoptosis e inclusive, necrosis por acción detergente de los ácidos biliares ocasionados por sus altas

concentraciones. También ocurre regurgitación de los ácidos biliares del hepatocito hacia la sangre con el consiguiente aumento en sangre (colanemia) y su deficiencia a nivel intestinal.

Basado en lo anterior, los ácidos biliares son un producto final del metabolismo hepático del colesterol. Estos se han correlacionado con el grado de severidad de la enfermedad, especialmente ácido cólico, ácido quenodesoxicólico y ácido desoxicólico, cuyos efectos tóxicos son los que producen la mayoría de las complicaciones fetales, razón por la cual son utilizados para el diagnóstico y monitorización de los pacientes con CIG.

Todas estas acciones coinciden con el pico que ocurre a nivel hormonal con los estrógenos y progesterona en el tercer trimestre del embarazo y el rápido descenso de sus niveles al momento del parto. Se da así el inicio de las manifestaciones de los criterios clínicos y bioquímicos en segundo y tercer trimestre del embarazo y de su mejoría clínica posterior al parto.

Se asocia el aumento de los niveles de ácidos biliares totales con mayor contractilidad uterina, motilidad del colon fetal y vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias. Esto explicaría el proceso que conllevaría a las complicaciones perinatales: parto pretérmino, sufrimiento fetal agudo, síndrome de distrés respiratorio del recién nacido, líquido amniótico meconizado, muerte fetal intrauterina. En relación a muerte fetal intrauterina, hay estudios in vitro que demuestran toxicidad irreversible de ácidos biliares sobre las células miocárdicas, que explicaría las muertes fetales sin previa detección de alteración de vitalidad.

También, durante la CIG se ha visto la disminución de la absorción de las vitaminas solubles en íleon terminal, en consecuencia de la disminución en la circulación enterohepática de los ácidos biliares (vitaminas D, E, A, K).

Se resumen varios estudios:

Prospectivo, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: basado en niveles bioquímicos (ácidos biliares totales y pruebas de función hepática). Participaron 47 260 mujeres embarazadas del International Peace Maternity and Child Health Hospital (Shanghai Jiaotong University) de enero de 2014 a diciembre de 2016, donde 407 de estas pacientes presentaron CIG. Se clasificaron según severidad e inicio. En cuanto a severidad, CIG leve; si ácidos biliares totales  $\geq 10\text{--}40\ \mu\text{mol/L}$  y prurito, CIG severa si ácidos biliares totales  $\geq 40\ \mu\text{mol/L}$  con prurito severo, y en inicio, temprano antes de las 34 semanas y tardío, posterior a las 34 semanas de gestación. Se observa que en el grupo de inicio temprano tiene un curso más severo de la enfermedad asociando más complicaciones perinatales y por tanto recomiendan prolongar embarazo hasta las 37 semanas de gestación.

Metaanálisis (6 retrospectivo observacional y 3 prospectivo de caso-control), artículos de PubMed 2000-2015: 9 de 368 artículos, con total de 1 928 mujeres embarazadas de

Europa, EE. UU., Asia. CIG. Relación entre los niveles elevados de ácidos biliares en madre que estén asociado con aumento de riesgos para desarrollar complicaciones perinatales, entre ellas parto pretérmino, líquido amniótico meconizado, asfixia y síndrome de distrés respiratorio. Según niveles de ácidos biliares, se clasifican leve  $\geq 10\text{--}40\ \mu\text{mol/L}$  y severa  $\geq 40\ \mu\text{mol/L}$ . Niveles severos se asocian 96% de complicaciones perinatales. Ocho de nueve estudios relacionan niveles severos en ácidos biliares con parto pretérmino. Siete de nueve estudios, niveles severos en ácidos biliares con líquido amniótico meconizado, el cual lo categorizan como la principal complicación. En cuanto a la asfixia y síndrome de distrés respiratorio del recién nacido se vio baja incidencia en estas pacientes que cursan con CIG.

Estudio prospectivo de cohorte: participaron todas las mujeres embarazadas internadas en el Anqing Municipal Hospitals desde enero de 2014 – marzo de 2015 con un total 2 758, donde se documenta incidencia 7.25% CIG y



16.28% parto pretérmino. Se demuestra CIG aumenta riesgo de parto pretérmino con RR: 2.33.

Metaanálisis: 8 estudios randomizados de abril de 2017, donde en 6 se asocia bajo peso al nacer en aquellos recién nacidos de madres con CIG en comparación a embarazos normales y en aquellas de inicio temprano.

En un estudio retrospectivo de tipo caso-control realizado en Zeynep Kamil Women and Children's Health Training and Research Hospital, Estambul, de enero de 2013-2016, donde participaron un total de 102 mujeres con CIG, de las cuales 82 de ellas cumplieron los criterios de exclusión (datos incompletos, anomalías fetales congénitas, embarazos múltiples, enfermedades hepáticas agudas o crónicas y síndrome de HELLP) para el estudio de la relación de la elevaciones de marcadores inflamatorios asociado a esta patología y como principal factor limitante en este estudio fue el tipo de diseño retrospectivo.

Se determina que los marcadores inflamatorios, tales como relación neutrófilos a linfocitos (NLR), plaquetas a linfocitos (PLR), volumen medio de plaquetas (MVP) y distribución de las células rojas (RDW) son marcadores inflamatorios de tipo hematológico con aumento significativo en pacientes con CIG en comparación a mujeres embarazadas sanas. Tomando en cuenta que la CIG y los ácidos biliares como tales son un proceso inflamatorio, afectan directamente al hepatocito y al estímulo de la secreción de mediadores proinflamatorios, y estos a su vez, la acumulación de neutrófilos y la extravasación.

También, en este estudio se logra documentar la disminución del RDW en estas pacientes y que el MVP está relacionado con la severidad de la patología y que podría ser un recurso prometedor en el futuro para determinar la severidad de la colestasis en el embarazo.

Un estudio retrospectivo que se realizó en Zekai Tahir Burak Women's Health Education

and Research Hospital, Ankara, Turquía, en febrero de 2014 a enero de 2016, con 94 mujeres embarazadas, las cuales 37 con CIG, para determinar la relación de la CIG con el uso de marcadores prenatales del primer trimestre para la detección de anomalías cromosomales (proteína plasmática A/PAPP-A, hCG, AFP, estriol no conjugado) más la translucencia nucal. Sin embargo, no se presentaron diferencias entre un embarazo normal con un embarazo complicado con colestasis intrahepática en estas pacientes en relación con los niveles de AFP, hCG y el estriol conjugado. Pero si la asociación de estos marcadores con otras complicaciones obstétricas ajenas a la patología hepatobiliar (preeclampsia, síndrome de HELLP, parto pretérmino, desprendimiento de placenta y abortos).

Para el diagnóstico de una colestasis intrahepática en el embarazo, se establecen 2 formas de criterios según la clínica y los datos de laboratorios bioquímicos que la paciente vaya a presentar.

#### 1). Criterios clínicos

- a.i) PRURITO (80%): palmo-plantar de predominio nocturno
- a.ii) Ictericia (10-25%): a las 2 semanas después del prurito. Puede asociarse coluria e hipocolia.
- a.iii) Raros: náuseas, vómitos, esteatorrea o molestias gastrointestinales.

#### 2. Criterios bioquímicos:

- a.I. Elevación de ácidos biliares en suero materno con o sin aumento de PFH.
- a.II. Ácidos biliares totales (cólico y quenodesoxicólico): >10 mcmol/l
- a.III. BT: >1.2 mg/dl
- a.IV. Transaminasas: AST > 35 UI/l ALT > UI/l
- a.V. GGT: > 40 UI/l FA > 500 UI/l
- a.VI. Actividad de protrombina < 70%

Para la clasificación según niveles de riesgo de la colestasis intrahepática en el embarazo para cada paciente, como se mencionó anteriormente, es importante tomar en

cuenta los niveles de ácidos biliares, criterios bioquímicos y/o antecedentes de la paciente.

**A. ALTO RIESGO:**

I. Ácidos biliares > 40 micromol/l y/o enzimas hepáticas elevadas el doble o más del valor.

II. Criterios clínicos.

**B. MODERADO RIESGO:**

I. Ácidos biliares entre 20-39 micromol/l y/o enzimas hepáticas elevadas menos del doble o más del valor.

II. Criterios clínicos.

**C. BAJO RIESGO:**

I. Ácidos biliares 11-19 micromol/l con PFH normal.

II. Criterios clínicos.

**D. CATEGORÍA ESPECIAL:**

I. Independientemente de valores bioquímicos pero con antecedentes personales o familiares de CIG en embarazos previos y de antecedentes de fetos muertos con o sin diagnóstico de CIG. El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento de primera línea en CIG, reduciendo los niveles maternos de ácidos biliares y pruebas de función hepática. En cuanto a su uso para la disminución de las complicaciones fetales en relación con el placebo, no hubo reducción significativa. Su dosis terapéutica es de 500 mg - 2 g/d.

Además, se puede asociar con Rifampicina solo si la monoterapia con el ácido ursodesoxicólico falla en aquellas pacientes con CIG de tipo severa. La colestiramina, dexametasona y S-adenosil-L-metionina con resultados positivos para la reducción de los ácidos biliares maternos. Para manejo sintomático, se agrega el uso de antihistamínicos como Hidroxicina 25-50 mg c/8 h, soluciones tópicas como loción de calamina o glucocorticoides tópicos en zonas de prurito más intenso y vitamina K oral 10 mg/24 h en ampollas para todas las gestantes diagnosticadas con CIG.

Por otra parte, como recomendación A/ Nivel I, se valorará en cada paciente el riesgo y la

necesidad para inducción de maduración pulmonar entre las 24-34 semanas con Betametasona 12 mg IM c/24 h (2 dosis). No se ha demostrado que el uso regular del monitoreo fetal con ultrasonido y cardiotocografía sea necesario para la predicción o la disminución de las complicaciones perinatales.

Se debe hospitalizar a todas aquellas que tengan niveles moderados y de alto riesgo independientemente de su edad gestacional, a todas de bajo riesgo de las semanas 36-37 de gestación o que hayan recibido tratamiento con la normalización de los parámetros bioquímicos y clínicos. A estas pacientes se les debe dar seguimiento con control de bioquímica cada 72 h con valoración semanal de ácidos biliares y de vitalidad fetal por monitorización a partir de las 32 semanas cada 72 h e iniciar tratamiento farmacológico y si es necesario la maduración pulmonar fetal hasta semana 34. Todas aquellas pacientes con niveles de bajo riesgo se pueden manejar de forma ambulatoria hasta las semanas 36-37 con tratamiento farmacológico, control bioquímico semanal y seguimiento de vitalidad fetal cada 1-2 semanas.

En el periodo del puerperio, se debe solicitar perfil hepático de control a las 48 h posparto e informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores de un 45-70% y evitar el uso de métodos anticonceptivos de tipo hormonal.

Por lo general, se resuelve espontáneamente después del parto y con una incidencia de 45-75% de recurrencias en embarazos posteriores.

**Conclusión**

En esta revisión bibliográfica, se logra deducir que la colestasis intrahepática gestacional es ocasionada por múltiples factores interrelacionados, principalmente las alteraciones genéticas, como las mutaciones en proteínas codificantes que modifican la funcionalidad de la membrana, y los picos hormonales (estrógenos y progesterona) que presenta la mujer durante todo su embarazo, lo cual explicaría la aparición de las

manifestaciones en determinado periodo de la gestación de acuerdo con las variaciones que van ocurriendo en los niveles séricos de ácidos biliares.

Los niveles elevados de ácidos biliares ocasionan toxicidad irreversible al feto, llevando así a la aparición de complicaciones perinatales, principalmente el parto pretérmino. En los distintos estudios presentados, todos los autores coinciden en que a menor edad gestacional se dé el inicio de las manifestaciones clínicas asociados a cambios a nivel bioquímico y/o clínico, mayor es el riesgo de complicaciones perinatales. El factor determinante y de pronóstico en estos casos va ser el aumento sérico de los niveles de ácidos biliares.

Aún se encuentra en estudios el uso de marcadores inflamatorios, como lo son la distribución de los glóbulos rojos y el volumen medio de plaquetas para determinar la severidad de esta patología, que resulta ser prometedor en un futuro.

No se logra determinar el método recomendado que se deba usar para la finalización del embarazo; sin embargo, sí recomiendan la prolongación del embarazo hasta las 37 semanas de edad gestacional, independientemente del riesgo y del inicio de las manifestaciones de una manera temprana o tardía. Más allá de las 37 semanas de gestación no han encontrado mayor beneficio.

## Bibliografía

Donghua Cui<sup>1</sup>, Yongxing Zhong, Lin Zhang. (2017). Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *The Journal of Obstetric and Gynecology Research*. doi:10.1111/jog.13399

Keitel<sup>1</sup>, V.; Dröge<sup>1</sup>, C.; Stepanow<sup>2</sup>, S.; Fehm<sup>3</sup>, T.; Mayatepek<sup>4</sup>, E.; Köhrer<sup>2</sup>, K.; Häussinger, D. (2016). Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z*

*Gastroenterol.* 54: 1327–1333. doi: 10.1055/s-0042-118388

Keltz Pomeranz, Miriam MD. (2014). *Dermatoses of pregnancy*.

Li L, Chen YH, Yang YY, Cong L. (2017). Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on neonatal birth weight: a meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. doi: 10.4274/jcrpe.4930

Lin Jing, Gu Wei & Hou Yanyan (2017): Diagnosis and prognosis of early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: A prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. doi: 10.1080/14767058.2017.1397124

Maldonado, M.; Alhousseini, A.; Awadalla, M.; Idler, J.; Welch, R.; Puder, K.; Patwardhan, M.; Gonik, B. (2017). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol*. doi: 10.1155/2017/5646247

Soto Pinto, Zandra Mileny; Rodríguez Bravo, Tomás Carlos. (2016). Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Salamanca. Dpto. de Obstetricia, Ginecología y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

Türkmen, G.G.; Timur, H.; Yilmaz, Z.; Kirbas, A.; Daglar, K.; Tokmak, A.; Uygur, D.; Danisman, N. (2016). Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal serum screening tests. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 9 (4), 411–415. doi:10.3233/NPM-161618

Yayla Abide et al. (2017). Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J Obstet Gynecol*. 14:160-5. doi: 10.4274/tjod.67674

Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. (2017). Influence of intrahepatic cholestasis during pregnancy on the incidence of preterm birth. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.10.024.