

HEPATOLOGÍA

COLESTASIS INTRAHEPATICA
GESTACIONAL

Daniela Morales Córdoba*

Leonardo Jiménez Fernández**

SUMMARY

Intrahepatic cholestasis is the most common liver disease that occurs during pregnancy, was originally described in 1883 by Ahlfeld. It has a higher incidence during the third gestational trimester. One of its characteristics is the presence of a severe pruritus and alteration on the liver functions, it carries a moderate risk of preterm labor or still births, the symptoms disappear within days of delivery but it remains an important problem for the obstetric community. The cause of this pathology has not yet been determined but it has been associated with genetic, hormonal and

even environmental factors. Treatment is based solely in diminishing the symptoms in patients and the use of ursodeoxicollic acid is the pharmacologic treatment proven more effective to date. This is based in the analysis of literature and clinical trials of such an important and not well unknown pathology. (4).

EPIDEMIOLOGIA

La colestasis intrahepática gestacional presenta variaciones geográficas y cierta susceptibilidad entre algunos grupos étnicos, por ejemplo la mayor incidencia a nivel mundial se da en Bolivia y en los indígenas Araucanos de Chile.

Estudios realizados en Suecia en 2009 indican una incidencia mayor a 1.5%, en Estados Unidos de 0.32% y en Latinoamérica de 5.6% en la población general; y es más común en los meses fríos del invierno. (9)

FISIOPATOLOGIA

La causa de esta patología aun no ha sido establecida pero hay varios factores (genéticos, hormonales, y ambientales) que aumentan el riesgo de padecerla (9). Los factores genéticos podrían explicar porque hay una alta incidencia en algunos grupos étnicos en particular. Se ha observado que el gen ABCB4 codifica la proteína MDR3 (multidrug

* Médico General. Hospital Clínica Bíblica.

** Médico Especialista Ginecología y Obstetricia. Hospital San Juan de Dios.

resistance 3), transportador canalicular de fosfolípidos de la membrana hepatocelular, es el gen mayormente involucrado en un subtipo de colestasis intrahepática progresiva familiar llamada PFIC3, y la deficiencia de este se ha asociado al aumento en la gamma glutamiltransferidasa (6). Mutaciones heterocigotas en este gen se han encontrado en grandes familias con consanguinidad en las cuales las mujeres presentan episodios repetidos de colestasis durante sus embarazos. (9) Un 16% de las mujeres caucásicas que presenta mutaciones en el gen ABCB4 tienen episodios de colestasis durante sus embarazos, sin embargo las bases genéticas de esta patología son muy complejas y hay teorías de que otros genes que codifican para otras proteínas reguladores de transportadores canaliculares también están involucrados en la fisiopatología. (2)

Factores hormonales (estrógenos y progesterona).

Esta descrito que los estrógenos juegan un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad, presentándose predominantemente durante el tercer trimestre de embarazo, momento en que los niveles estrógenos se encuentran en su punto de secreción máximo, además esta patología es más común en embarazos múltiples los cuales están asociados a niveles

más altos de estrógenos que los embarazos únicos. Se ha reportado que las mujeres que utilizan gestágenos orales por períodos largos de tiempo tienen un riesgo aumentado de padecerla. (5) Las alteraciones en el metabolismo de la progesterona también podrían ser un factor de riesgo. Se ha postulado que la formación de grandes cantidades de metabolitos de la progesterona podría saturar el sistema de excreción biliar en mujeres con esta predisposición, por lo que no se recomienda su uso para la prevención de parto prematuro en pacientes con historia de colestasis intrahepática previa (9)

Factores ambientales.

Una incidencia aumentada de esta patología en algunas zonas geográficas como Bolivia, Chile y Suecia así como un aumento en el número de casos durante los meses más fríos del invierno sugiere que hay un componente ambiental y estacional que actúa como factor de riesgo, no obstante aún no está del todo claro el papel que juega dentro de su fisiopatología. Existe la teoría de que puede verse relacionado con factores nutricionales que afectan a estas poblaciones como la deficiencia de selenio y otros nutrientes, pero aún no se ha demostrado. (8)

El prurito es el síntoma más común en la colestasis intrahepática gestacional e inicia durante el tercer trimestre y aumenta progresivamente con el transcurso del embarazo. Típicamente este síntoma desaparece en las 48 horas posteriores al parto. Frecuentemente afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies pero puede verse también de forma generalizada, se ha reportado que es peor en las horas de la noche, siendo frecuente causa de insomnio y no está asociado a ninguna patología dermatológica. (2). Existen varias teorías sobre su fisiopatología, algunos autores sugieren que los depósitos de sales biliares en las terminaciones nerviosas de la piel son responsables del prurito. (6) La ictericia es rara, afecta entre un 10 y un 15% de las mujeres que sufren esta patología, su presencia siempre debe sugerir otras patologías hepáticas. (2) Otros síntomas reportados son anorexia, dolor abdominal, acolia, coluria e incluso esteatorrea; la cual se ha asociado con hemorragia postparto como resultado de la malabsorción de vitamina k en el intestino que afecta los factores de la coagulación que dependen de ella. (2) Las pacientes que presenta esta enfermedad no suelen tener ninguna secuela hepática, de presentarse alguna se debe pensar en otra patología como cirrosis biliar primaria, colangitis

MANIFESTACIONES CLINICAS MATERNAS

esclerosante, hepatitis crónica, entre otros. (4) La colestasis intrahepática gestacional se presenta de forma recurrente en embarazos posteriores en un 45 a un 70% de las pacientes y estas tienen un riesgo aumentado de presentar patologías hepáticas crónicas como colelitiasis. (4) Sin embargo el pronóstico materno es muy prometedor, desapareciendo la mayoría de los síntomas en días e incluso horas posteriores al parto. (2)

MANIFESTACIONES FETALES

En contra parte al favorable pronóstico materno, el feto tiene un riesgo elevado de muerte intrauterina, parto pretérmino y sufrimiento fetal (raramente asociado con abortos y malformaciones); y en la actualidad se ha demostrado que el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad mejora en forma significativa el pronóstico fetal. (2) La etiología de las complicaciones fetales es poco conocida pero se ha sido asociada con el flujo de ácidos biliares dentro de la circulación fetal (4) ya que se cree que el feto disminuye su capacidad de excreción de ácido cólico a través de la placenta y esto provoca vasoconstricción de los vasos placentarios y aumento de la sensibilidad miometrial a la oxitocina, desencadenando

así partos de pretérmino e incluso asfixia fetal. (6) Entre las manifestaciones fetales se encuentra el líquido amniótico meconizado en un 16 a un 58% de los casos con sufrimiento fetal agudo y en un 90% de los casos de muerte intrauterina, este hecho se ha relacionado con los niveles elevados de ácido cólico (por encima de 40 $\mu\text{mol/l}$) ya que se cree que estos producen un aumento en la motilidad intestinal del feto, provocando así la salida de meconio. (2) Anormalidades cardiotocográficas (taquicardias, bradicardias e incluso taquiarritmias) han sido documentadas en estos fetos y estudios revelan que se deben al aumento de ácido taurocólico, el cual incrementa las concentraciones de calcio en los miocitos cardíacos fetales produciendo así anomalías en el ritmo. (2) Los partos de pretérmino se dan en un 60% de las mujeres con colestasis gestacional y el riesgo es significativamente más alto en pacientes con valores superiores a los 40 $\mu\text{mol/l}$ de ácidos biliares, especialmente ácido cólico y litocólico ya que se cree que estos aumentan la sensibilidad miometrial a la oxitocina lo que desencadena contracciones uterinas y partos de pretérmino. Un porcentaje importante de estos partos de pretérmino corresponde a labores inducidas o cesáreas antes de las 37 semanas; esto ha sido un tema de

mucha controversia ya que algunos autores recomiendan inducir la labor a las 37 semanas para prevenir complicaciones como muerte fetal intrauterina, pero en contra parte otros recomiendan esperar al término para evitar las complicaciones que presenta los productos de pretérmino como síndrome de distress respiratorio del recién nacido. La decisión de realizar o no el parto antes de las 37 semanas debe basarse en varios aspectos como sintomatología materna, exámenes de laboratorio, monitoreo fetal y madurez pulmonar. (6) La muerte intrauterina se presenta en un 10 a un 15 % de los casos de colestasis intrahepática gestacional y está estrechamente relacionada con altos niveles de ácidos biliares, los cuales producen edema de las vellosidades coriónicas y vasoconstricción de los vasos placentarios y umbilicales provocando así hipoxia fetal (2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esta enfermedad se hace por la valoración clínica, exámenes de laboratorio y por exclusión de otras patologías hepáticas y otras causas prurito. (5) Las enzimas hepáticas son uno de los pilares diagnósticos de esta patología, ya que durante el embarazo normal no deberían de verse alteradas, a diferencia de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional, lo que

traduce daño hepatocelular (4). El aspartato alanino transferasa (ALT), es un marcador más sensible que el aspartato aminotransferasa (AST) pudiendo elevarse hasta dos veces por encima de su valor normal. En valores superiores a 1000 U/L es importante hacer el diagnóstico diferencial con hepatitis viral, ya que en la colestasis intrahepática gestacional no se observan valores tan elevados. (3). El alfa- S glutamino transferasa (GSTA) es la enzima que se eleva más tempranamente en el daño hepatocelular agudo, lo que podría servir como herramienta para el diagnóstico temprano. (9). La mayoría de pacientes en estados iniciales de la enfermedad, donde aún no existe daño hepatocelular, no presentarán aumento de las transaminasas. Los ácidos biliares, producto final del metabolismo hepático del colesterol, también aumentan de forma importante; y se han correlacionado con el grado de severidad de la enfermedad, especialmente el ácido cólico, y son sus efectos tóxicos los que producen la mayoría de las complicaciones fetales: es por esta razón que son utilizados en el diagnóstico y monitorización de estas pacientes (4).

Otras pruebas de laboratorio que podrían tener cierta utilidad son: La valoración fetal se realizara de la siguiente manera:

- perfil de lípido (se ha observado aumento en el LDL)
- Glicemia en ayunas y postcarga

(se ha visto una correlación entre las colestasis y la intolerancia a los carbohidratos)

- Examen general de orina (se podría observar aumento en excreción de bilirrubina total). (4)

El ultrasonido, aunque no es útil en el diagnóstico de colestasis intrahepática, se utiliza para descartar la presencia o ausencia de cálculos biliares, ya que hasta un 13% de las pacientes con esta patología los presentan. La presencia de estos no es un diagnóstico definitivo ya que el estado de gravidez por si solo es un factor de riesgo para coleditiasis (4).

TRATAMIENTO

Las metas en el abordaje de la colestasis intrahepática gestacional se basan en la reducción de los síntomas, corrección de anormalidades bioquímicas maternas y en la prevención de las complicaciones fetales; para esto es indispensable una frecuente monitorización fetal, tratamiento farmacológico preciso e inducción del parto de ser necesario. (2) Dentro del tratamiento farmacológico se encuentra al ácido ursodesoxicólico (UDCA), un ácido biliar hidrofílico natural que constituye aproximadamente un 3% de los ácidos biliares en los seres humanos. Ha sido utilizado exitosamente en otras patologías hepáticas como la cirrosis biliar

primaria y otros trastornos colestásicos durante años; en la actualidad se considera tratamiento de primera línea en la colestasis intrahepática gestacional, disminuye de forma importante síntomas maternos como el prurito y revierte anormalidades bioquímicas mejorando la excreción de los ácidos biliares y además no se han documentado efectos adversos sobre el feto. (1). El mecanismo de acción del UDCA no es del todo conocido pero se ha comprobado que su uso en estas pacientes mejora el transporte transplacentario de ácido cólico lo que disminuye sus concentraciones en la circulación fetal y por ende sus efectos tóxicos, mejorando de esta forma el pronóstico fetal; además se cree que tiene un efecto antiapoptótico disminuyendo la permeabilidad de ciertos iones en la membrana mitocondrial y también disminuye los niveles de etinilestradiol 17B- glucoridasa considerado el metabolito estrogénico con mayor potencial colestásico. (10). La dosis en esta patología no está aun determinada, pero usualmente se recomienda el uso de 500 mg dos veces al día (15 mg/kg por día) hasta el nacimiento. Se ha visto que produce efectos colaterales gastrointestinales como diarrea, pero es raro que esto ocurra y además los beneficios de su uso son mayores (2). Entre otros fármacos utilizados se encuentra

la dexametasona ya que disminuye la síntesis de estrógenos a nivel placentario por medio de la reducción en la secreción de su precursor, el sulfato de dehidroepiandrosterona por parte de las glándulas adrenales fetales, por lo que se ha observado una mejoría en la sintomatología materna pero de forma menos efectiva que el UDCA por lo que no se recomienda su uso como monoterapia. Además es bien conocido que se utiliza en los esquemas de maduración pulmonar. (10) La colestiramina es efectiva en para el tratamiento del prurito, disminuye la absorción intestinal de ácidos biliares lo que facilita su excreción fecal. Su uso podría producir esteatorrea, produciendo una disminución de los niveles de vitamina k, lo que podría producir complicaciones como hemorragia materna postparto. (9) El S- Adenosil-L- metionina (S-AMe), es el principal donador de grupo metil en la síntesis de fosfatidilcolina e influye en la regulación de la composición y fluidez de la membrana hepatocelular por lo que aumenta la excreción de los metabolitos hormonales, con su uso en altas dosis (800 mg/dl iv) se ha reportado una mejoría en la sintomatología y bioquímica de la enfermedad. Se recomienda su uso junto UDCA para mayores efectos. (10). Con respecto a la inducción del parto existe mucha controversia, algunos autores

recomiendan la inducción a las 37 semanas de edad gestacional e incluso las 36 si se alcanza la madurez pulmonar fetal, (8) otros autores indican un manejo más conservador ya que el embarazo podría ser llevado hasta el término con valores de ácidos biliares por debajo de 15 $\mu\text{mol/l}$. Los últimos estudios muestran que no hay un factor único determinante de riesgo fetal por lo que cada caso debe ser valorado de forma individual. (7)

PRONÓSTICO Y CONCLUSIONES

En general el pronóstico materno es muy favorable debida a que los síntomas y alteraciones bioquímicas resuelven en días e incluso horas posteriores al parto, en la mayoría de las pacientes no hay ninguna secuela hepática pero un porcentaje pequeño queda predispuesta a colelitiasis, cirrosis no alcohólica e incluso pancreatitis. En contra parte el pronóstico fetal no siempre es positivo, las mujeres embarazadas que padecen de la enfermedad tienen un riesgo alto de que sus fetos presenten sufrimiento fetal agudo e incluso muerte intrauterina; es por esta razón que el tratamiento y manejo temprano y oportuno es de gran importancia. (2)

RESUMEN

La colestasis intrahepática es la

enfermedad del hígado más común durante el embarazo originalmente descrita en 1883 por Ahlfeld. Ocurre durante el tercer trimestre de gestación. Se caracteriza principalmente por la presencia de prurito y alteración de las pruebas de función hepática; asociado a un riesgo materno moderado (los síntomas desaparecen posterior a la terminación del embarazo) y a un riesgo aumentado de partos de pretérmino y muerte fetal intrauterina, por lo que representa un problema importante en obstetricia. La causa de esta patología aún no se ha determinado pero se ha asociado a factores genéticos, hormonales e incluso ambientales. El tratamiento se basa principalmente en disminuir la sintomatología de las pacientes; el ácido ursodeoxicólico es el fármaco que ha demostrado mayor efectividad hasta el día de hoy. Esta revisión se basa en el análisis de la literatura de tan importante y poco conocida patología (4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Emmanouil Sinakos MD, Keith D. Lindor MD. , Bile Acid Proliles in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Is This the Solution to the Enigma of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy?. The American Journal of Gastroenterology. 2010. Pag. 596- 598.
2. Geenes V. , Williamson C. , Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. World journal of gastroenterology. 2009. Pag 2049-2066.
3. Jurate Kondrackiene, Limas Kupcinskas. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy- Current Achievements and Unsolved Problems. World journal of

- Gastroenterology. 2008. Pag 5781- 5788.
4. Kandranckiene J. , Kupcinskas C. , Intrahepatic cholestasis of pregnancy- current achievements an unsolved problems. World journal of gastroenterology. 2008. Pag 5781-5788.
 5. Leslie et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstetric and gynecology 2000. Pag 372-376.
 6. Mahmoud M. Saleh, Khalil R. Abdo. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of the literature and evaluation of current evidence. Journal of Women's Health, Volume 16, Number 6, 2007. Pag 833- 839.
 7. Oztekin et al, Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstetrical and gynecological survery 2009. Pag 975- 979.
 8. Pusl T. , Beuers U. , Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet journal of rare diseases, 2007.
 9. Vannick B. , Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Uptodate 2010.
 10. Victoria Geenes, Catherine Williamson, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. World journal of gastroenterology. 2009. Pag. 2049- 2066.