

CUERPO EDITORIAL

DIRECTOR

- Dr. Esteban Sanchez Gaitan, Dirección regional Huetar Atlántica, Limón, Costa Rica.

CONSEJO EDITORIAL

- Dr. Cesar Vallejos Pasache, Hospital III Iquitos, Loreto, Perú.
- Dra. Anais López, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Ingrid Ballesteros Ordoñez, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
- Dra. Mariela Burga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.
- Dra. Patricia Santos Carlín, Ministerio de Salud (MINSa). Lima, Perú.
- Dr. Raydel Pérez Castillo, Centro Provincial de Medicina Deportiva Las Tunas, Cuba.

COMITÉ CIENTÍFICO

- Dr. Zulema Berrios Fuentes, Ministerio de Salud (MINSa), Lima, Perú.
- Dr. Gerardo Francisco Javier Rivera Silva, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.
- Dr. Gilberto Malpartida Toribio, Hospital de la Solidaridad, Lima, Perú.
- Dra. Marcela Fernández Brenes, Caja costarricense del Seguro Social, Limón, Costa Rica
- Dr. Hans Reyes Garay, Eastern Maine Medical Center, Maine, United States.
- Dr. Steven Acevedo Naranjo, Saint- Luc Hospital, Quebec, Canadá.
- Dr. Luis Osvaldo Farington Reyes, Hospital regional universitario Jose Maria Cabral y Baez, Republica Dominicana.
- Dra. Caridad María Tamayo Reus, Hospital Pediátrico Sur Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, Cuba.
- Dr. Luis Malpartida Toribio, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
- Dra. Allison Viviana Segura Cotrino, Médico Jurídico en Prestadora de Salud, Colombia.
- Mg. Luis Eduardo Traviezo Valles, Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" (UCLA), Barquisimeto, Venezuela.
- Dr. Pablo Paúl Ulloa Ochoa, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Guayaquil, Ecuador.

EQUÍPO TÉCNICO

- Msc. Meylin Yamile Fernández Reyes, Universidad de Valencia, España.
- Lic. Margarita Ampudia Matos, Hospital de Emergencias Grau, Lima, Perú.
- Ing. Jorge Malpartida Toribio, Telefónica del Perú, Lima, Perú.
- Srta. Maricielo Ampudia Gutiérrez, George Mason University, Virginia, Estados Unidos.

EDITORIAL ESCULAPIO

50 metros norte de UCIMED,
Sabana Sur, San José-Costa Rica
Teléfono: 8668002
E-mail: revistamedicasinergia@gmail.com



ENTIDAD EDITORA

SOMEA

SOCIEDAD DE MEDICOS DE AMERICA

Frente de la parada de buses Guácimo, Limón. Costa Rica
Teléfono: 8668002
Sociedadmedicosdeamerica@hotmail.com
<https://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>



Colestasis intrahepática del embarazo

Intrahepatic cholestasis of pregnancy



¹**Dra. María Fernanda Murillo Sanabria**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-8984-0035>

²**Dra. Sharon Jiménez Alfaro**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2065-2685>

³**Dra. Melanie Kagi Barquero**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-1258-1143>

RECIBIDO

01/05/2020

CORREGIDO

08/07/2020

ACEPTADO

22/07/2020

RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad hepática que aparece comúnmente en el segundo o tercer trimestre del embarazo, se caracteriza por presentar prurito de predominio en palmas y plantas con alteración de las pruebas de función hepática, cuya alteración más sensible es la elevación de ácidos biliares, lo cual suele resolver posterior al parto. La etiología involucra factores hormonales, ambientales y genéticos y se asocia con complicaciones tales como mayor riesgo de parto prematuro, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconizado y muerte fetal intrauterina. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas y prevenir complicaciones maternas y fetales. El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento farmacológico de elección dado que es el más eficaz, seguro y con beneficios demostrados.

PALABRAS CLAVE: embarazo; colestasis intrahepática; prurito; ácido ursodesoxicólico.

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a hepatic disease that appears commonly in the second or third trimester, it is characterized by pruritus predominantly in palms and soles with disturbed liver function tests, being the increasing serum bile acids the most sensitive disturbance and usually resolves after delivery. The etiology involves hormonal, environmental and genetic factors and it is associated with complications such as preterm

¹Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16139](mailto:mfmurillo1993@gmail.com), mfmurillo1993@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16124](mailto:sharonji93@gmail.com), sharonji93@gmail.com

³Médica general, graduada de la Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), cod. [MED16126](mailto:melaniekaegi@hotmail.com), melaniekaegi@hotmail.com



labor, fetal distress, meconium staining and intrauterine fetal death. The aim of treatment is to reduce symptoms and prevent maternal and fetal complications. Ursodeoxycholic acid is the treatment of choice because is the most effective, safe and it has demonstrated benefits.

KEYWORDS: pregnancy; cholestasis, intrahepatic; pruritus; ursodeoxycholic acid.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es el trastorno hepático más frecuente del embarazo, suele aparecer en el segundo o tercer trimestre y se caracteriza por presentar prurito y concentraciones elevadas de ácidos biliares con o sin elevación de enzimas hepáticas (1,2).

La incidencia mundial de la colestasis intrahepática del embarazo se encuentra entre 0,2% y 25% con mayor prevalencia en América de Sur. En Europa la prevalencia se encuentra entre 0,5% a 1,5%, con mayor número de casos en Suecia (3).

Se presenta con mayor frecuencia en embarazos múltiples, en pacientes con hepatitis C y litiasis biliar, con alta probabilidad de recurrencia en embarazos posteriores (4). Además existen condiciones que se asocian con mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo entre ellas están: mujeres mayores de 35 años, multiparidad, antecedente de CIE y antecedente de uso de anticonceptivos orales (5).

Debido a que la CIE se ha asociado a diferentes complicaciones materno fetales es de gran importancia un conocimiento actualizado para dar un oportuno diagnóstico así como también un adecuado manejo, con el fin de prevenir dichas complicaciones.

El presente artículo tiene como objetivo recopilar y mostrar información reciente con respecto a la presentación clínica, diagnóstico y manejo de la CIE, con el fin de brindar una mejor atención prenatal y a su vez prevenir posibles complicaciones maternas y fetales.

MÉTODO

Para la elaboración del presente artículo de revisión se utilizaron diferentes referencias bibliográficas, publicados entre el 2015 y 2020, en los idiomas inglés y español, utilizando bases de datos como PubMed, ResearchGate, Medigraphic, Elsevier. Para la búsqueda se utilizaron términos como colestasis intrahepática, ácidos biliares, ácido ursodesoxicólico, tratamiento y embarazo. La búsqueda se enfocó en la evidencia reciente con información necesaria y útil para el desarrollo del artículo.

ETIOLOGÍA

La colestasis intrahepática del embarazo es de causa multifactorial lo cual involucra factores hormonales, ambientales y genéticos (5).

Factores hormonales, los estrógenos y la progesterona juegan un papel importante en la patogénesis, por esta razón la CIE

surge generalmente en el tercer trimestre de embarazo, ya que en ese período hay mayor concentración de estrógenos al igual que existe mayor prevalencia en embarazos múltiples por asociar mayores niveles de estrógenos (5).

Los metabolitos sulfatados de progesterona se han asociado a su etiología ya que se ha observado una mayor concentración con respecto a embarazos normales, los cuales además pueden cruzarse con vías de señalización de los ácidos biliares (6, 7,8). A su vez se ha demostrado que los metabolitos inhiben de forma competitiva el NTCP (péptido co-transportador de taurocolato dependiente de sodio), reduce el flujo mediado por BSEP (ABCB11) y otros son agonistas parciales del receptor de ácido biliar receptor X farnesoide (FXR) lo que resulta en colestasis (6,7).

Factores ambientales, como condiciones geográficas y estacionales pueden asociarse, factores dietéticos como alta concentración de cobre y baja concentración de selenio y zinc, además de bajas concentraciones de 1,25-dihidroxi vitamina D se han descrito (5,9).

La predisposición genética viene dada por variaciones étnicas y geográficas, agrupación familiar y mutaciones en genes que codifican para proteínas de transporte hepatobiliar. Esta predisposición puede llevar a alteraciones en la membrana celular de los conductos biliares y hepatocitos así como mal funcionamiento de los transportadores biliares canaliculares (5). Las alteraciones genéticas encontradas en mujeres con CIE, afectaron diferentes transportadores canaliculares, entre ellos ABCB4, ABCB11, ATP8B1 y su

regulador nuclear FXR, que se detallan más adelante en la **TABLA 1** (9).

El transportador de fosfolípidos hepatocelulares ABCB4 (MDR3) que contribuye con la secreción de fosfatidilcolina en el árbol biliar y el gen ABCB11 que codifica la bomba de salida de sales biliares (BSEP), sus mutaciones se han asociado en un 10-15% de los casos (10,8).

Abreviaciones: BSEP, bomba de exportación de sales biliares; FXR, receptor X farnesoide; GGT gamma-glutamil transferasa; MDR resistencia a múltiples fármacos; MRP, proteína de resistencia a múltiples fármacos.

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo relacionados con la colestasis intrahepática del embarazo se encuentran: Virus de hepatitis C, gestación múltiple, edad avanzada, índice de masa corporal pregestacional, antecedente de colestasis en embarazos anteriores, invierno asociado a bajos niveles de 25-dihidroxi vitamina D y bajos niveles de selenio, ya que este último actúa como cofactor de enzima del metabolismo oxidativo del hígado (5,3,9,11).

CLÍNICA

La CIE se manifiesta con prurito de intensidad leve a severo que inicia después de la semana 30 de edad gestacional, y suele resolver en las 48 horas postparto. La ictericia es poco frecuente sin embargo puede aparecer de 1-4 semanas después del inicio del prurito (5).

TABLA 1. Defectos genéticos asociados a la colestasis intrahepática del embarazo

Transportador canalicular	Locus cromosómico	Características bioquímicas/histológicas	Defecto funcional
ATP8B1 (FIC1)	18q 21–22	Sales biliares elevadas en suero; GGT bajo / colestasis blanda con bilis gruesa y granular	Excreción anormal de aminofosfolípidos; Regulación negativa de FXR
ABCB11 (BSEP)	2q24	Sales biliares elevadas en suero; GGT baja / fibrosis del tracto portal; proliferación del conducto biliar	Secreción anormal de ácidos biliares
ABCB4 (MDR3)	7q21	Sales biliares elevadas en suero; GGT elevado / fibrosis síndrome de los conductillos biliares evanescentes; bajo contenido de fosfolípidos en la bilis	Defecto en la fosfatidilcolina flipasa
ABCC2 (MRP2)	10q24	Bilirrubina conjugada elevada en suero / pigmentación negra del hígado	Alteración en el transporte canalicular de metabolitos conjugados
NR1H4 (FXR)	12q23.1	Sales biliares elevados en suero	Alteración de la homeostasis de BSEP y MDR3
FGF19	11q13.3	Sales biliares elevados en suero	Anormalidad del transporte de ácidos biliares

Fuente: Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis. 2016 Febrero; 20(1): 177-189.

El ácido lisofosfatídico sérico y la autotaxina se asocian con el prurito y su intensidad en mujeres con CIE, además la concentración en sangre de la autotaxina permite diferenciar la CIE de otros trastornos gestacionales pruriginosos o trastornos hepáticos en el embarazo dado que su actividad aumenta en embarazos con CIE a diferencia de embarazos sin complicaciones (8).

Otras manifestaciones clínicas que se han relacionado con la CIE son fatiga, anorexia, insomnio, pérdida de peso,

malestar epigástrico, esteatorrea y orina oscura (5).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se apoya en la aparición de prurito palmo plantar de predominio nocturno, con alteración en las pruebas de función hepática, donde la alteración más frecuente y sensible es la elevación de ácidos biliares (11,12).

Puede encontrarse elevación de transaminasas, siendo la alanina-aminotransferasa (ALT) un parámetro

más sensible que la aspartato aminotransferasa (AST), ya que su elevación tiende a ser más marcada; elevación de gamma-glutamil transferasa (GGT) la cual sugiere empeoramiento de la función hepática mientras que la fosfatasa alcalina no contribuye al diagnóstico ya que su elevación es un hallazgo fisiológico en el embarazo (5,11).

Una adecuada historia clínica con información completa, continúa siendo un aspecto de gran importancia tanto para establecer factores de riesgo como para orientar el diagnóstico (11). “La biopsia de hígado está indicada en casos de ictericia sin prurito, el comienzo de los síntomas antes de la semana 20 de gestación y hallazgos anormales sostenidos en el laboratorio más allá de las 8 semanas después del parto”(5).

También como parte del diagnóstico se debe descartar otras entidades clínicas, entre ellas están preeclampsia, hemólisis, síndrome de HELLP, hígado graso agudo en el embarazo, hepatitis viral y autoinmune, obstrucción del tracto biliar y esteatohepatitis no alcohólica, abuso de sustancias y alteraciones dermatológicas (12).

Según Bicocca, en The American Congress of Gastroenterology (ACG) y Government of Western Australia Department of Health (GWADOH) sugieren la ecografía para descartar enfermedad hepatobiliar obstructiva (1).

Se debe considerar el diagnóstico de CIE en pacientes con prurito y elevación de enzimas hepáticas durante el primer trimestre, principalmente en embarazos concebidos por medio de reproducción asistida con síndrome de hiperestimulación ovárica, asociado con alta concentración de estrógenos (10).

Abu-Hayyeh et al. (7), de acuerdo a los resultados obtenidos en su estudio, indica que los metabolitos sulfatados de progesterona PM2DiS, PM3S y PM3DiS pueden predecir el desarrollo de la CIE y a su vez son marcadores del pronóstico ya que aumentan su concentración al inicio del embarazo cuando las pacientes se encuentran sin síntomas.

COMPLICACIONES MATERNAS

El pronóstico materno generalmente es benigno, el cuadro clínico suele resolver a las 48 horas postparto junto con la regulación de concentraciones de ácidos biliares, sin embargo existe una alta tasa de recurrencia de 45 a 70% y en casos de colestasis persistente puede causar hemorragia postparto asociado a deficiencia de vitamina K (5).

Se ha demostrado un mayor riesgo de enfermedades hepatobiliares como cálculos biliares, hepatitis C, cirrosis (9). En un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en Australia, en el cual se revisa el manejo y resultados maternos y perinatales de los embarazos con CIE, en un periodo de 10 años, se observó un aumento en la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional, preeclampsia y parto prematuro espontáneo (13).

Así mismo, Wikström et al. (14) realizaron un estudio con el objetivo de investigar la asociación entre la CIE y el desarrollo de cáncer, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares, en el cual llegaron a la conclusión de que existe un aumento del riesgo de cáncer hepatobiliar y del árbol biliar, dado lo anterior, recomiendan el seguimiento y valoración de la función hepática entre las 6 y 12 semanas postparto en mujeres con CIE. A su vez se observó una

relación con el desarrollo de enfermedades tales como diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, psoriasis, poliartropatías inflamatorias, enfermedad de Crohn y finalmente un leve aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular (14).

COMPLICACIONES FETALES

La CIE representa un riesgo significativo para el feto ya que se asocia con mayor riesgo de parto prematuro, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconizado y muerte fetal intrauterina, asociado a altas concentraciones de ácidos biliares maternos (4).

Se ha establecido una concentración mayor a 40 $\mu\text{ml/L}$ de ácidos biliares asociada a resultados perinatales desfavorables, sin embargo aún no está claro el valor pronóstico de las concentraciones de ácidos biliares maternos (4).

Los mecanismos asociados a complicaciones son poco conocidos, se ha descrito que los ácidos biliares pueden aumentar la actividad de la oxitocina que provoca un aumento de contracciones miométricas y esto conduce a parto prematuro, así como vasoconstricción de venas coriónicas, estrés oxidativo placentario pueden ser factores que justifiquen la muerte fetal intrauterina (5,9).

Según Hubschmann et al. (15), se han propuesto dos posibles causas de muerte fetal repentina asociada a la CIE basada en estudios en animales; la elevación de los ácidos biliares puede alterar la función de los cardiomiocitos, lo cual conlleva a insuficiencia cardíaca y por otra parte la tinción de meconio que puede resultar en vasoconstricción de los

vasos sanguíneos placentarios y el cordón umbilical que produce acidosis fetal.

MANEJO

El propósito principal del tratamiento es disminuir los síntomas y prevenir las complicaciones (5). Según Gallardo et al. (11) un adecuado seguimiento clínico y bioquímico puede ayudar a predecir un parto pretérmino ya que se ha observado asociación entre el inicio temprano del prurito y elevación de ácidos biliares con parto pretérmino. Con respecto al manejo obstétrico se ha recomendado la inducción del parto a las 37-38 semanas de gestación para prevenir las complicaciones obstétricas y disminuir el riesgo de muerte fetal, sin embargo existe falta de evidencia que respalde esta práctica por lo que se debe individualizar cada caso (5,9).

• **Ácido ursodesoxicólico**

Es un ácido biliar hidrofílico y es el tratamiento de elección por ser el más eficaz para la CIE, el cual ayuda a disminuir el prurito, mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y mejorar el pronóstico fetal (5,3,11). Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico (UDCA) es seguro, ya que no se han descrito efectos adversos maternos o fetales, tiene buena tolerancia y ha disminuido la tasa de prematuridad (5,3).

EL UDCA aumenta actividad de los transportadores canaliculares de esta forma mejora el transporte y secreción de ácidos biliares por el hígado y además reduce la exposición del feto a los ácidos biliares (3).

“Se descubrió que el UDCA aumenta la expresión de los transportadores de ácido biliar placentario y sus factores nucleares reguladores, que pueden mejorar la transferencia de ácido biliar materno-fetal, y reduce los niveles de ácido biliar en la sangre del cordón umbilical, el líquido amniótico y el calostro” (9).

“La protección de los conductos biliares contra el daño por los ácidos biliares hidrofóbicos, la sustitución de los ácidos biliares hepatotóxicos, inmunomodulación, la citoprotección al prevenir la apoptosis, la actividad colerética y estimular la secreción de compuestos potencialmente hepatotóxicos por el hígado”, “se han sido sugerido como los mecanismos de acción que presenta UDCA” (5).

Kong en su metaanálisis concluyen que el UDCA disminuye los resultados adversos maternos y fetales en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, entre ellos se observó reducción en el riesgo de sufrimiento fetal, las tasas de prematuridad y disminución en la dificultad respiratoria neonatal (16).

- **Rifampicina**

La rifampicina es un antibiótico cuyo mecanismo de acción es bloquear la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) al fijarse a la ARN polimerasa dependiente de ADN (17). La rifampicina ha demostrado tener buenos resultados en patologías hepáticas colestásicas, ya que disminuye el prurito y mejora la función hepática (18,17).

Se ha sugerido el uso de rifampicina junto con UDCA en casos de CIE grave que no responden al

tratamiento con ácido ursodesoxicólico solo, administrando durante 3 o 4 días (600 mg/día) y disminuir gradualmente al mejorar el prurito pero si no hay mejoría en una semana esta se debe suspender (9).

En un estudio donde se analizan 28 embarazos con CIE manejados con UDCA, se observó que al agregar rifampicina como tratamiento adyuvante los ácidos biliares séricos disminuyeron en más de la mitad de las pacientes (18).

Geenes expone que debido al buen perfil de seguridad que presentan ambos medicamentos se justifica su uso combinado en la CIE severa que no responde a UDCA como monoterapia, además propone que no se debe suspender el UDCA antes de iniciar la rifampicina sino que ambos se utilicen juntos ya que funcionan de forma sinérgica para mejorar la desintoxicación y aumentar la excreción de ácidos biliares (18).

- **Colestiramina**

La colestiramina interrumpe la circulación enterohepática y aumenta la excreción fecal de los ácidos biliares, sin embargo no se recomienda ya que no mejora los niveles bioquímicos alterados y causa efectos secundarios como estreñimiento (5,9). Además podría ser un riesgo de hemorragia materna ya que la colestiramina puede causar malaabsorción de vitamina K (5,9).

- **S-adenosil-L-metionina**

Contribuye con la composición de las membranas plasmáticas de los hepatocitos e incrementa la

TABLA 2. Resumen del tratamiento farmacológico de la colestasis intrahepática del embarazo				
Agente Farmacológico	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos clínico	Riesgo en el embarazo
Ácido ursodesoxicólico	Ácido biliar hidrofílico que reemplaza más ácidos biliares citotóxicos. Protege los conductos biliares desintoxicando de los ácidos biliares hidrófobos.	15 mg/Kg por día o 500 mg dos veces al día	Mejora el prurito, disminuye las enzimas hepáticas elevadas y los niveles de ácidos biliares, mejora el resultado fetal Uso seguro en el embarazo, sin efectos secundarios.	C
Colestiramina	Une a las sales biliares e interrumpe su circulación enterohepática y aumenta su excreción fecal	8-16 g/d	Disminuye el prurito sin efecto sobre los parámetros bioquímicos y el resultado fetal. Desagradable, estreñimiento Deficiencia de vitaminas liposolubles	C
S- adenosil Metionina	Afecta la composición y la fluidez de las membranas de los hepatocitos. Aumenta la metilación y la excreción biliar de metabolitos hormonales.	1000 mg/d	Trata el prurito de forma variable.	C
Dexametasona	Suprime la producción fetal de estrógenos reduciendo los niveles de ácido biliar	12 mg/d	Menos efectivo en la disminución de prurito y niveles de ácidos biliares.	B
Fenobarbital	Estimula enzimas hepáticas para reducir los ácidos biliares.	2-5 mg/Kg por día oralmente	Disminuye el prurito en un 50%, sin efectos beneficiosos con respecto a las pruebas de laboratorio, sin cambios en el resultado fetal	C
Antihistamínicos	Manejo del prurito por efectos antihistamínicos.	25-50 mg/día	Disminuye el prurito, no tiene efecto sobre las enzimas hepáticas y el resultado fetal.	C

Fuente: Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol. 2015 Junio; 21(23): 7134-7141.

metilación y excreción biliar de metabolitos hormonales (5,9).

- **Vitamina K**

“La colestasis intrahepática del embarazo rara vez se asocia con deficiencia significativa de vitamina K y coagulopatía grave. Usualmente, deficiencias nutricionales, uso de medicamentos y la enfermedad hepática conducen a este trastorno. El feto y el recién nacido dependen del transporte de difusión facilitada de vitamina K derivado de la madre a través del placenta para la estabilidad de la coagulación” (19).

La CIE genera una disminución de la circulación enterohepática de ácidos biliares y descenso en la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) lo que puede llevar a hemorragia intraparto y posparto, por lo esta se puede administrar vía intravenosa en casos donde la deficiencia sea clínicamente relevante con prolongación de pruebas de coagulación, aumento de INR (5, 9,19).

En un estudio de casos y controles retrospectivo, donde se valora la pérdida de sangre posparto en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo tratada con ácido ursodesoxicólico y parto planificado, basados en la cuantificación de pérdida de sangre y la diferencia entre la Hb preparto y posparto, se observó que no hubo correlación significativa entre los niveles de ácidos biliares y la pérdida de sangre estimada o la diferencia de Hb (2).

Otras opciones terapéuticas descritas se encuentran antihistamínicos para prurito de predominio nocturno, dexametasona, fenobarbital, que se detallan más adelante en la **TABLA 2**.

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno cuyo diagnóstico se basa en la presencia de prurito con alteración de pruebas de función hepática, siendo la elevación de ácidos biliares el hallazgo más sensible y frecuente. Su patogénesis está asociada a factores hormonales, ambientales y genéticos. El pronóstico materno suele ser benigno sin embargo existen registros de altas tasas de recurrencia. Por otra parte la CIE representa un mayor riesgo de complicaciones fetales asociadas a mayor concentración de ácidos biliares. El objetivo del tratamiento consiste en disminuir los síntomas y prevenir posibles complicaciones, para ello es importante un adecuado seguimiento clínico y bioquímico, así como individualizar cada caso; el ácido ursodesoxicólico es el tratamiento farmacológico de elección ya que ha demostrado disminuir el prurito, mejorar los resultados de las pruebas hepáticas y mejorar el pronóstico fetal. Es importante que el personal de salud tenga conocimiento acerca de este trastorno para así brindar un diagnóstico temprano y tratamiento óptimo lo cual va a permitir prevenir posibles complicaciones. Sin embargo aun falta evidencia científica que respalde un mejor abordaje de dicha patología.

REFERENCIAS

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 October; 231: 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
2. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2016 Noviembre; 128(5): 1048-1052. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001693>
3. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016 Febrero; 20(1): 177-189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>
4. Carballo-Núñez E, González-Rodríguez L, González-Boubeta R, Alves-Pérez MT. Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica. *Ginecol Obstet Mex.* 2015 Setiembre;(83): 776-784.
5. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015 Junio; 21(23): 7134-7141. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
6. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Abril; 40(2): 141-153. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>
7. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, et al. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. *Hepatology.* 2016; 63(4): 1287-1298. onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.28265/supinfo.
8. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017 Julio; 313: G1-G6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00028.2017>
9. Hanns-Ulrich M. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 9(10): 1273-1279. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083857>
10. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017 Marzo; 37(5): 547-549. <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302>
11. Gallardo-Gaona JM, Lemionet-Escanero D, Acevedo-Gallego S, Velazquez-Torres B, Ramírez-Calvo JA, Camarena-Cabrera DM. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol Reprod Hum.* 2018 Octubre; 32(3): 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.08.002>
12. Estiú MC, Frailuna MA, Dericco M, Otero C. Guía de práctica clínica: Colestasis intrahepática gestacional. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón.* 2019; 1(4): 48-71.
13. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Setiembre; 218: 33-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.012>
14. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015 Marzo; 63: 456-461. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.010>
15. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *Am J Perinatol Rep.* 2015 Octubre; 6:

e38-e41. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1565922>

16. 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*. 2016 Agosto; 95 (40). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004949>
17. 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 Setiembre; 132(3): 878-681. <http://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002794>
18. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, Elias E, Marschall HU, Hague W, Williamson C. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*. 2015 Marzo; 189: 59-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.020>
19. Maldonado M, Alhousseini A, Awadalla M, Idler J, Welch R, Puder K, Patwardhan M, Gonik B. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017 Junio; 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5646247>