

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO: CONCEPTOS ACTUALES. INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY: CURRENT CONCEPTS

**Cruz, Gerardo\***

\* Estudiante de XI semestre de la carrera de doctor en medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.

Recibido: 19 de julio de 2012

Aceptado: 25 de enero de 2013

Cruz G. Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales. Rev méd cient. 2012;25(1):18-23.

### Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología caracterizada por prurito y niveles elevados de ácidos biliares séricos. Su frecuencia varía dependiendo de las áreas geográficas y grupos étnicos, pudiendo llegar a ser bastante baja en países como Estados Unidos y alta en países escandinavos y latinoamericanos. Se ha demostrado que los fetos de madres con este diagnóstico tienen un mayor riesgo de desarrollar serias complicaciones como partos pretérmino y óbitos. Actualmente el manejo se basa en la utilización de ácido ursodeoxicólico para reducir los síntomas y normalizar las alteraciones bioquímicas, junto con la recomendación de interrumpir el embarazo a las 37 semanas para evitar complicaciones fetales.

**Palabras clave:** Colestasis, ácido biliar, parto pretérmino.

### Abstract

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a pathology which is characterized by pruritus and elevated serum bile acid levels. Its frequency varies according to geographic areas and ethnic groups, reaching low levels in countries like the United States and high levels in Scandinavian and Latin American countries. It has been shown that fetuses from mothers with this diagnosis are at higher risk of developing serious complications like premature births and stillbirths. Currently management is based on the use of ursodeoxycholic acid to relieve symptoms and normalize the biochemical alterations, together with the recommendation of ending the current pregnancy at 37 weeks to prevent fetal complications.

**Key words:** Cholestasis, bile acid, preterm birth.

### INTRODUCCIÓN

Se conoce con el nombre de colestasis a una condición en la que existe una disminución del flujo de bilis desde el hígado hacia el duodeno. La colestasis intrahepática del embarazo, también conocida con el nombre de colestasis gravídica, es un trastorno hepático específico del embarazo que suele aparecer al final del segundo trimestre o durante el tercer trimestre. Es caracterizado por prurito, niveles de aminotransferasas y ácidos biliares séricos aumentados; un aumento en el riesgo de efectos adversos fetales y un alivio espontáneo de los signos y síntomas al cabo de poco tiempo luego del parto.<sup>1,2,3</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo varía notablemente dependiendo de las regiones geográficas y los grupos étnicos. Se han descrito frecuencias desde un 0,01 – 0,02% de embarazos en Norteamérica hasta de un 1,0-1,5% en Suecia y de 5 a 20% en Chile.<sup>4</sup> Un estudio realizado en la población de la ciudad de Los Ángeles reportó un 5,6% de embarazos complicados con colestasis intrahepática del embarazo, lo que representa una cifra alrededor de cien veces mayor que las reportadas anteriormente en Estados Unidos.<sup>5</sup> Sin embargo, un 93% de las pacientes eran de ascendencia latinoamericana. Estas cifras

Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales by Gerardo Cruz is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Permissions beyond the scope of this license may be available at [www.revistamedicocientifica.org](http://www.revistamedicocientifica.org).



sugieren la existencia de un fuerte componente genético en la patogénesis de este trastorno.

### ETIOPATOGENIA

La patogénesis de la colestasis intrahepática del embarazo permanece siendo poco clara. La evidencia actual indica que es un trastorno que probablemente debe su origen a la interrelación de factores genéticos, hormonales y ambientales.<sup>6</sup>

Varios genes han sido involucrados en la patogénesis molecular de la colestasis intrahepática del embarazo, siendo el más estudiado de ellos el ABCB4.<sup>7</sup> El gen ABCB4 codifica para la proteína MDR3 (multidrug resistance protein 3), que es un transportador de membrana encargado de mover fosfatidilcolina desde el hepatocito hacia los canalículos biliares. Otros genes que han sido relacionados son el ABCB11 y el ABCC2 que codifican para las proteínas BSEP (bile salt export pump) y MRP2 (multidrug resistance associated protein 2), respectivamente; ambas proteínas de membrana encargadas de trasladar ácidos biliares y aniones orgánicos como la bilirrubina hacia los canalículos biliares.<sup>8</sup>

Considerable evidencia clínica apoya el rol de los estrógenos en la etiopatogenia de la colestasis intrahepática del embarazo. Se ha encontrado que existe una mayor frecuencia de esta enfermedad en pacientes con embarazos múltiples, sabiendo que en estos hay niveles aumentados de estrógenos.<sup>9</sup> Además, los síntomas suelen aparecer durante el tercer trimestre, momento en el que existe un pico en los niveles séricos de estrógenos y progesterona.<sup>10</sup> Incluso se ha visto que el uso de anticonceptivos orales estrogénicos en pacientes con antecedentes personales y/o historia familiar de colestasis intrahepática del embarazo puede llegar a producir características clínicas similares a las de dicho trastorno.<sup>11,12</sup>

Se propone que distintas mutaciones en los genes ya mencionados, predisponen a la aparición de

colestasis intrahepática al interactuar con los factores hormonales. En estudios realizados en ratas, se ha observado que los altos niveles estrogénicos inhiben la expresión y la función de las proteínas BSEP y MRP2.<sup>1</sup>

En cuanto a los factores ambientales, la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo llega a su pico en los meses de invierno en Escandinavia y Chile, sugiriendo un posible desencadenante ambiental.<sup>2</sup> También existe una mayor incidencia de infección por el virus de la hepatitis C en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo y las mujeres con esta infección desarrollan síntomas de colestasis en etapas más tempranas del embarazo.<sup>13</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico clásico se caracteriza por prurito que inicia generalmente en el tercer trimestre de gestación (aunque también puede iniciar tan temprano como en el segundo e incluso primer trimestre), el cual va progresando en severidad a medida que avanza el embarazo. A menudo el prurito es generalizado, pero tiende a ser de predominio en palmas de las manos y plantas de los pies.<sup>14</sup> La mayoría de las pacientes refieren que aumenta de intensidad en la noche, pudiendo llegar a producir insomnio.<sup>1</sup> La etiología del prurito sigue siendo un misterio. La aparición del prurito suele preceder a las alteraciones bioquímicas por alrededor de tres semanas, lo que sugiere que el prurito tiene una causa alterna a los niveles aumentados de ácidos biliares. Generalmente no se observan lesiones dermatológicas, a excepción de escoriaciones producto del rascado intenso y raramente, prurigo nodularis.<sup>14</sup> Puede aparecer ictericia leve en un 20% de los casos, típicamente a las 1-4 semanas luego del inicio del prurito, pero no se acompaña de hepatomegalia.<sup>2,15</sup> A diferencia del prurito, la ictericia no tiende a empeorar a medida que avanza el embarazo. Podrían estar presentes síntomas constitucionales de colestasis como anorexia, malestar general y dolor abdominal, aunque éstos son poco comunes.<sup>1</sup> También puede

haber una esteatorrea subclínica debido a mala absorción de grasas, la cual podría llevar a una deficiencia de Vitamina K, que puede predisponer a la aparición de una hemorragia postparto.<sup>6,16</sup> Es importante indagar en los antecedentes personales si la paciente ha presentado síntomas de colestasis en embarazos previos o al utilizar anticonceptivos orales, ya que éstos se consideran factores de riesgo para desarrollar colestasis intrahepática en el embarazo actual, al igual que presentar antecedentes familiares de la enfermedad.<sup>6,12</sup>

En un estudio longitudinal, se reportaron alteraciones en el perfil lipídico de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Se observaron cifras aumentadas de colesterol total y de colesterol LDL y cifras disminuidas de colesterol HDL, al comparar con el grupo control.<sup>17</sup> Aún no está claro si las alteraciones en el perfil lipídico son parte de la etiopatogenia de la enfermedad o son una consecuencia de las alteraciones en la función hepatocelular presentes en la misma.<sup>17</sup> En un número importante de pacientes es posible encontrar niveles séricos de fosfatasa alcalina hasta 10 veces sobre el valor normal, no obstante éste hallazgo es difícil de interpretar debido a que existe un aumento fisiológico de dicha hormona durante el embarazo.<sup>1</sup> En ciertas ocasiones es posible encontrar niveles elevados de bilirrubina sérica, pero usualmente no exceden los 6 mg/dl y el aumento ocurre a expensas de la forma conjugada.<sup>4,12</sup>

La colestasis intrahepática del embarazo representa un diagnóstico de exclusión; antes de ser considerado deben descartarse otras posibles causas de disfunción hepática y prurito. El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists en sus guías de manejo recomienda llevar a cabo estudios de perfil de hepatitis A, B y C, Epstein Barr y citomegalovirus, así como estudios de autoinmunidad para descartar hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria (anticuerpos anti-músculo liso y anti-mitocondriales); ultrasonido hepático para

descartar obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.<sup>16</sup>

El diagnóstico se basa en la presencia de: (i). Prurito (ii). Ácidos biliares séricos en ayuno elevados por encima de 10  $\mu\text{mol/l}$  (y transaminasas elevadas en algunos casos) (iii). Alivio espontáneo de los signos y síntomas dentro de 2 a 3 semanas luego del parto y (iv). Ausencia de otros trastornos que podrían explicar el prurito y la ictericia.<sup>16</sup>

#### COMPLICACIONES FETALES

Se ha descrito un aumento en el riesgo de complicaciones en fetos de mujeres diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo. Entre las principales complicaciones se encuentran un mayor riesgo de parto pretérmino, óbitos y síndrome de distrés respiratorio neonatal.<sup>10</sup>

Un estudio británico mostró una frecuencia de 60% de nacimientos pretérmino en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática en contraste con un 8% reportado en el mismo hospital en pacientes sin dicho diagnóstico.<sup>18</sup> Otros estudios han mostrado una mayor frecuencia de síndrome de distrés respiratorio neonatal en hijos de madres diagnosticadas con colestasis gravídica, en comparación con controles normales (28% vs. 14%, respectivamente).<sup>19</sup> En cuanto a los óbitos, se ha encontrado una mortalidad fetal intraútero de hasta 3 a 5 veces mayor en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.<sup>14</sup>

Se postula que las complicaciones fetales son consecuencia directa del aumento en los niveles séricos de ácidos biliares.<sup>12</sup> Por ejemplo, en estudios realizados en animales y en humanos se ha observado que las altas concentraciones de ácido cólico aumentan la respuesta del miometrio a la oxitocina, lo que podría explicar el riesgo de partos pretérmino.<sup>20</sup> En alrededor de un 100% de los óbitos, se observa la presencia de líquido amniótico meconial.<sup>21</sup> En la colestasis intrahepática del embarazo, el meconio contiene niveles

significativamente elevados de ácidos biliares y se sabe que estos producen vasoconstricción de los vasos coriónicos placentarios. Es posible que la vasoconstricción de los vasos coriónicos sea el mecanismo detrás de las muertes intrauterinas observadas mediante una disminución en la perfusión y oxigenación fetal.<sup>22</sup>

Múltiples estudios han intentado encontrar marcadores clínicos y bioquímicos que permitan predecir la aparición de complicaciones fetales. Se ha evidenciado una relación directa entre los niveles de ácidos biliares totales y el riesgo de complicaciones. Diversos estudios han mostrado que niveles por encima de los 40  $\mu\text{mol/l}$  se asocian a una mayor frecuencia de nacimientos prematuros.<sup>23</sup> Un estudio realizado en Suecia concluyó que el riesgo de presentar complicaciones fetales aumenta en 1-2% por cada 1,0  $\mu\text{mol/l}$  adicional de ácidos biliares séricos.<sup>24</sup>

## MANEJO

El objetivo del manejo se centra en reducir los síntomas y anomalías bioquímicas maternas, además de disminuir el riesgo de complicaciones fetales.<sup>12,16</sup>

Se ha intentado utilizar muchos fármacos con el fin de reducir los síntomas maternos. Sin embargo, sólo algunos han mostrado ser efectivos en los ensayos clínicos. La conducta actual consiste en la administración de ácido ursodeoxicólico (AUDC) para controlar los síntomas.<sup>25</sup> El AUDC es un ácido biliar hidrofílico que se encuentra regularmente en la bilis humana en bajas concentraciones, representando alrededor de un 3% de los ácidos biliares totales. Se postula que el AUDC podría actuar estimulando las secreciones hepatobiliares mediante un aumento de la síntesis y activación de proteínas transportadoras como BSEP y MRP2, ya mencionadas anteriormente.<sup>26</sup> También se ha demostrado en estudios realizados en ratas que el AUDC disminuye los niveles de glucoronato de 17 $\beta$ -etnil estradiol, un importante metabolito

colestásico del estradiol.<sup>27</sup> Cabe destacar que según la evidencia actual, el AUDC pertenece a la categoría B en el embarazo, es decir que no se han reportado efectos adversos en fetos de animales de experimentación.<sup>28</sup>

La dexametasona y la S-adenosil-L-metionina también han sido propuestos como tratamientos para la colestasis intrahepática del embarazo.<sup>29,30</sup> Sin embargo, en un estudio controlado y aleatorizado realizado para comparar la eficacia de dexametasona con AUDC, se demostró que este último fue capaz de mejorar los niveles de ácidos biliares y aminotransferasas, además de reducir el prurito en pacientes que presentaban niveles de ácidos biliares por encima de 40  $\mu\text{mol/l}$ .<sup>31</sup> Otro estudio elaborado en Italia con el objetivo de comparar el AUDC con la S-adenosil metionina, dio como resultado que ambos fueron eficaces en la reducción del prurito materno; no obstante, sólo el AUDC se mostró efectivo a la hora de disminuir los niveles séricos de ácidos biliares y de aminotransferasas.<sup>32</sup> Estudios observacionales sugieren que la colestiramina podría estar asociada a mejoría en la morbilidad materna (prurito, alteraciones bioquímicas) sin una documentada mejoría en las complicaciones fetales. En un estudio prospectivo, aleatorizado publicado en el año 2005 se evidenció cierto alivio en el prurito materno con el uso de colestiramina, pero dicha mejoría fue menor que la evidenciada en el mismo estudio con el AUDC (19% vs. 67% respectivamente). Además de esto, se observó una mayor incidencia de efectos adversos (náuseas, vómitos) con el uso de colestiramina.<sup>33</sup> A pesar de la ya demostrada eficacia del AUDC en mejorar los síntomas y las variables bioquímicas, aún no ha podido ser bien demostrada su efectividad para disminuir el riesgo de complicaciones para el feto.<sup>31</sup>

Según la opinión de grupos de expertos, se recomienda la realización de manejo activo en pacientes con alteraciones bioquímicas severas. Dicho manejo activo incluye la realización de monitoreo fetal en días alternos, evaluación

semanal del volumen de líquido amniótico por ultrasonido y ofrecimiento de inducción del parto al cumplir las 37 semanas de gestación, ya que se ha observado que la mayoría de óbitos ocurren luego de esta fecha. A pesar de ello, esta práctica no se encuentra fuertemente apoyada por la evidencia clínica.<sup>16</sup>

## CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo pertenece al grupo de trastornos hepáticos específicos del período gestacional. En la actualidad se cuenta con un importante conocimiento sobre cuáles son los factores que inciden en la aparición de la enfermedad, pero aún existe poca información acerca del mecanismo en que tales factores interaccionan en su patogénesis. La colestasis intrahepática del embarazo supone una entidad que requiere de una alta sospecha clínica para su diagnóstico, debido a que algunas de sus manifestaciones principales son comunes en el embarazo y tienden a ser pasadas por alto ocasionalmente. En el presente, el AUCD es considerado la terapia de elección, aunque aún faltan estudios que comprueben su efecto sobre el pronóstico fetal. Por último, cabe añadir que la colestasis intrahepática del embarazo continúa siendo una entidad enigmática, pero se espera que en un futuro próximo tengamos un mayor entendimiento de sus características para poder proporcionar un mejor manejo.

## REFERENCIAS

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(17): 2049-66.
2. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2007, 2:26.
3. Eileen J. Liver Disease in Pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47(3): 1068-76.
4. Guntapalli S, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: An overview of diagnosis and management. *Crit Care Med.* 2005; 33(10):332-39.
5. Lee R, Goodwin T, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily latina los angeles population. *Journal of perinatology.* 2006; 26(9):527-32
6. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(8): 897-906
7. Müllenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, Weerasekera N, Chambers J, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, C Williamson C. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet.* 2003; 40(5): 1-5.
8. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of Cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2008;12(1):1-26.
9. Lausman A, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barret J, Wee-Shian C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women with a Multiple Pregnancy: An Analysis of Risks and Pregnancy Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(11):1008-13
10. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(38): 5781-88
11. Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. *Annals of Hepatology* 2006; 5(3): 202-05
12. Medina-Lomelí JM, Jáuregui-Meléndrez RA, Medina-Castro N, Medina-Castro D. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. *Ginecol Obstet Mex.* 2012;80(4):285-94
13. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* May.1999;106(5):498-500
14. Ambros-Rudolph C, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger R. The Importance of Serum Bile Acid Level Analysis and Treatment With Ursodeoxycholic Acid in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Arch Dermatol.* 2007;143(6): 757-62
15. Arrese M. Cholestasis during pregnancy: Rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Ann Hepatol.* 2006; 5(3): 216-18
16. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines (RCOG). 2006;43:1-12
17. Dann A, Kenyon A, Wierzbicki A, Seed P, Shennan A, Tribe R. Plasma Lipid Profile of Women with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1);107-14
18. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A French Prospective Study. *Hepatology.* 1997; 26(2):358-64.
19. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and

- Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 2006;117(5):1669-72.
20. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti RL, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health* 2010;28(2):102-7
  21. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut*. 1995;37(4):580-84
  22. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effects of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42(3):211-15
  23. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel HD, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of preterm delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46): 6226-30
  24. Glantz A, Marschall H, Mattson L. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complications Rates. *Hepatology*. 2004;40(2): 467-474.
  25. Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook R, Heneghan M. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375(9714):595-605.
  26. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2004; 8(1): 67-81.
  27. Sánchez Pozzi EJ, Crocenzi FA, Pellegrino JM, Catania VA, Luquita MG, Roma MG, Rodriguez EA, Mottino AD. Ursodeoxycholate reduces ethinylestradiol glucuronidation in the rat: role in prevention of estrogen-induced cholestasis. *J Pharmacol. Exp Ther* 2003;306(1):279-286
  28. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and Cirrhosis. *Liver Transplant*. 2008; 14(8):1081-91.
  29. Mullally B, Hansen W. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2002; 57(1):47-52
  30. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
  31. Glantz A, Marschall MU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Randomised Controlled Trial Comparing Dexamethasone and Ursodeoxycholic Acid. *Hepatology*. 2005; 42(6):1399-405.
  32. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezullo J, Ghidini, A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2004; 111(1):17-21.
  33. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and Safety of Ursodeoxycholic Acid Versus Cholestyramine in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Gastroenterology*. 2005; 129(3):894-901.