

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

*Vizcaíno F., Fernández A., Leguizamón G.
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC)
Sección Medicina Materno Fetal
Unidad Embarazo de Alto Riesgo*

Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIH) es una patología que se presenta principalmente en el tercer trimestre de gestación. El diagnóstico es clínico y se caracteriza por presentar clásicamente prurito, acompañado con alteraciones en el hepatograma y, en algunos casos, ictericia.

Si bien la sintomatología materna puede ser muy importante, la morbimortalidad es baja. En oposición, el riesgo fetal es mayor. Las complicaciones más frecuentes son: trabajo de parto prematuro, aparición de líquido amniótico meconial, alteración del monitoreo y, en algunos casos, la muerte fetal.

El propósito de esta revisión es hacer una breve actualización acerca de esta enfermedad, su fisiopatología y de los avances en el manejo y tratamiento.

Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad oscila entre 1/1000 a 1/10000. Las áreas con mayor incidencia son Chile y la península escandinava, especialmente en los meses de invierno.

En la Argentina la prevalencia es del 0.28% según un estudio realizado por Sebastián en el año 1993.

La colestasis intrahepática se presenta más comúnmente en pacientes con edad avanzada y en embarazos múltiples.

Manifestaciones Clínicas.

La colestasis intrahepática se presenta en la mayoría de los casos en el tercer trimestre de gesta-

ción. El síntoma más frecuente es el prurito palmo-plantar el cual, en algunos casos, progresa a todo el cuerpo. Generalmente la sintomatología es mayor durante la noche, llegando a provocar en algunos embarazos alteraciones en el sueño.

La ictericia aparece solo en un 20% aproximadamente de las pacientes. La CIH sólo en raros casos se asocia a esteatorrea, malabsorción de vitaminas hidrosolubles y pérdida de peso. En estos casos, debido al riesgo de hemorragia, se sugiere la suplementación dietaria con vitamina K.

Es importante destacar que la severidad de la sintomatología no se correlaciona con el riesgo fetal.

En la mayoría de los casos la sintomatología desaparece en las primeras 48 horas posteriores al parto, pudiendo prolongarse hasta por 15 días luego del mismo.

La recurrencia es de aproximadamente el 40% para los siguientes embarazos.

La CIH se asocia a parto prematuro, alteraciones en el monitoreo fetal, líquido amniótico meconial y aumento de la mortalidad perinatal.

La muerte fetal intraútero ocurre generalmente pasadas las 37 semanas de gestación, por esta razón es que se recomienda la finalización del embarazo al constatarse la madurez pulmonar fetal.

La causa de deceso fetal todavía es desconocida. En los casos en los que se realizó autopsia se observaron cambios vinculables con anoxia fetal (petequias pleurales, cardíacas y pericárdicas) sin alteraciones del crecimiento fetal, lo que señala un cuadro compatible con hipoxia aguda, posiblemente debida a un espasmo vascular.

El diagnóstico se basa en la clínica, principalmente el prurito palmo-plantar sin lesiones cutáneas objetivables, como ya señalamos.

Si bien no se encuentra una alteración característica en el hepatograma, generalmente se observan anomalías compatibles con obstrucción biliar: aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina y ácidos biliares, siendo el incremento de estos últimos altamente sensible para la enfermedad cuando son mayores de 12 $\mu\text{mol/l}$.

Es importante recalcar que hasta 50% de las pacientes presentan hepatogramas normales.

Fisiopatología.

La etiología de la colestasis es desconocida. Los cambios hormonales del embarazo y la predisposición genética juegan un rol fundamental en la patogenia de esta enfermedad. Estos datos surgen de estudios observacionales, donde se destacan los siguientes puntos:

- esta patología aparece en el tercer trimestre de gestación, momento en el cual las concentraciones de hormonas son mayores.
- la sintomatología y la incidencia están aumentadas en los embarazos múltiples.
- el cuadro resuelve rápidamente una vez finalizado el embarazo, cuando los niveles hormonales disminuyen.
- la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 40%.

El metabolismo de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas se altera en la mujer con CIH, produciéndose mayor cantidad de metabolitos sulfatados y menor de glucuronizados. Los productos sulfatados se excretan normalmente en la bilis. Se supone que en este tipo de pacientes hay un déficit a nivel de la excreción de estos elementos, lo que produce un desequilibrio en el metabolismo de los mismos.

El prurito estaría influenciado por receptores para opioides. Por esta razón se propuso la utilización de la naxolona (antagonista de los mismos) como tratamiento; sin embargo, no se han logrado efectos satisfactorios.

El aumento de los ácidos biliares incrementa la sensibilidad del miometrio a la ocitocina, lo que se relacionaría con el aumento en la incidencia de trabajo de parto prematuro.

Otro efecto importante de los ácidos biliares sobre el feto es la estimulación de la motilidad colónica, incrementando la incidencia de líquido amniótico meconial. Se cree que este efecto produciría vasoespasmos a nivel de las venas umbilicales llegando, en algunos casos, a producir la muerte fetal intraútero.

Manejo.

La CIH es una patología con un riesgo potencial para el feto muy importante, asociado a un malestar materno el cual, en casos severos, puede llegar a ser difícilmente tolerable.

El manejo obstétrico de este tipo de pacientes es controvertido. Básicamente las opciones son el manejo expectante y el manejo activo.

Algunos autores sugieren monitoreo fetal semanal a partir de la semana 34 de gestación e inducción al trabajo de parto en semana 38 de gestación, eventualmente semana 37 de comprobarse madurez pulmonar fetal y, en casos severos, a las 36 semanas. Siguiendo este protocolo se describe una disminución de la mortalidad intrauterina de 110/1000 a 35/1000.

El manejo obstétrico consiste en evaluar el riesgo de prematuridad versus el riesgo de muerte fetal. Por otra parte, si bien el manejo activo disminuye el riesgo fetal, aumenta la frecuencia de cesáreas y de otras complicaciones.

Tratamiento Farmacológico.

Su objetivo es reducir la sintomatología materna así como la morbimortalidad fetal. Con esta razón varias drogas han sido utilizadas con dudosos resultados.

Benzodiazepinas, antihistamínicos y antagonistas de opiáceos han sido propuestos para tratar el prurito, logrando sólo una leve mejoría de la sintomatología sin alterar el pronóstico fetal.

Debido a que el fenobarbital es inductor microsomal, se lo utilizó en forma empírica como tratamiento de la CIH. Si bien esta droga reduce hasta en un 50% el prurito, no mejora ni los parámetros de laboratorio ni el pronóstico fetal.

El tratamiento con dexametasona teóricamente disminuiría la producción feto-placentaria de estrógenos. Se demostró disminución en la sintomatología así como mejoría en los parámetros de laboratorio. Sin embargo, hacen falta mayores estudios para recomendar su uso.

La colestiramina ha sido utilizada para el tratamiento de la CIH. Ésta actúa como resina de intercambio aniónico uniéndose a los ácidos biliares en el intestino, aumentando la excreción de los mismos. Si bien mejora la clínica, no altera el pronóstico fetal ni los parámetros de laboratorio.

El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es la droga de elección para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. Es un ácido biliar hidrofílico, el cual mejora tanto la clínica como los exámenes complementarios de laboratorio. La dosis recomendada oscila entre 450-1200 mg./día. El

AUDC altera la distribución de los ácidos biliares hidrofóbicos así como de los ácidos biliares tóxicos de la membrana de hepatocito.

Un estudio randomizado, controlado, doble ciego demostró que el grupo de pacientes tratados con AUDC entraba en trabajo de parto mas cercano al término (37.8 vs. 33.8 semanas).

Los efectos adversos son raros, destacándose el dolor abdominal y las alteraciones en el ritmo evacuatorio.

Conclusión.

La colestasis intrahepática del embarazo es una entidad rara en nuestro medio, que cursa en forma benigna en la madre pero que puede tener consecuencias devastadoras para el feto.

Como tratamiento se aconseja el manejo activo con un control mas estricto de la vitalidad fetal, y finalizando el embarazo al constatar madurez pulmonar fetal o al cumplir las 38 semanas de gestación.

Dentro de los tratamientos farmacológicos se sugiere la utilización de ácido ursodesoxicólico (450-1200 mg./ día) para disminuir la sintomatología materna.

Si bien se ha avanzado mucho en la comprensión de la enfermedad, se deberán hacer mayores estudios sobre su fisiopatología, lo que permitirá optimizar su manejo clínico en el embarazo.

Referencias

- 1- Mullally B, Hansen W. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A review of the Literature. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002;57:47-52
- 2- Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A retrospective Case-Control Study of Perinatal Outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5
- 3- Obstetric Cholestasis, RCOG, Guideline No. 43
- 4- Briozzo et al, Valores de Referencia de los Acidos Biliares Sericos en Embarazadas del Tercer Trimestre. *Revista Hospital Materno Infantil Ramón Sarda* 2005; 24 (1)
- 5- Palmer DG, Eads J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Critical Review, *J Perinat Neonatal Nurs* 2000;14:39-51
- 6- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Molecular Pathogenesis, Diagnosis and Management. *J Hepatol* 2000;33:1012-21
- 7- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, Liepins J, Lira F, Sedano M, Silva O, Toha D, Silva JJ. Ursodeoxycolic Acid in the Treatment of Cholestasis of Pregnancy: A Randomized, Double- Blind Study Controlled with Placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8
- 8- Sebastiani et al. Prevalencia y evolución perinatal de 60 gestaciones complicadas con colestasis intrahepatica del embarazo. *Htal. Italiano* 1993