

M. García
A. García
C. Pérez
J. Grande
J.M. Hernández
P. de la Fuente

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia:

Dra. M. García Vega.
Valmojado, 271, 5º B. 28047 Madrid. España.
Correo electrónico: mgarcia.v.hdoc@salud.madrid.org

Fecha de recepción: 4/02/04

Aceptado para su publicación: 24/05/04

RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible no obstructiva de colestasis intrahepática. Los ácidos biliares son eliminados de forma incompleta por el hígado de las gestantes, lo que aumenta sus concentraciones en sangre y líquido amniótico. Es una patología benigna para la gestante que se asocia con un incremento de la muerte fetal intraútero.

PALABRAS CLAVE

Colestasis intrahepática. Gestación. Ácidos biliares. Ácido ursodeoxicólico.

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is a reversible, nonobstructive form of intrahepatic cholestasis, in which there is abnormal flow of bile from the liver into the intestine. When the flow of bile is impaired, the levels of bile acids in blood and amniotic fluid increase. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is generally regarded as benign to the mother but is associated with an increase in intrauterine fetal death.

KEY WORDS

Intrahepatic cholestasis. Pregnancy. Bile acids. Ursodeoxycholic acid.

Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo

189

*Intrahepatic cholestasis
of pregnancy. Diagnosis
and management*

INTRODUCCIÓN

La bilis por transporte activo se secreta a través de los conductos epiteliales de los hepatocitos¹. Durante el embarazo, existe una reducción en la formación biliar que combinada con un defecto subclínico preexistente en este sistema de transporte biliar (mutaciones heterocigotas en ciertos genes como *MDR3*, *SEP*, *FIC 1*)²⁻⁶ origina una forma reversible no obstructiva de colestasis intrahepática¹.

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es de 10-100 casos por 10.000 embarazadas (4% de las embarazadas en Chile⁷, 1% en escandinavas y 0,1% en norteamericanas⁸⁻¹⁰).

El mecanismo de la reducción en la formación biliar durante el embarazo es desconocido, pero está relacionado con las altas concentraciones de hormonas circulantes (estrógenos⁸ y progesterona^{2,11}) durante el último trimestre de la gestación, gestaciones gemelares⁸ y toma de anticonceptivos orales^{8,12}.

Dicha patología desaparece tras el parto y recurre en el 45-70% de las pacientes^{2,13}.

Ciertos factores exógenos como el invierno¹² o el déficit de selenio en la alimentación provocan una mayor incidencia de CIE.

La sospecha diagnóstica se centra en la clínica del prurito severo (en palmas y plantas de la gestante que tiende a generalizarse e intensificarse durante la noche) y sólo un 10% de las embarazadas presentan ictericia, por el aumento de la bilirrubina en sangre^{2,14}.

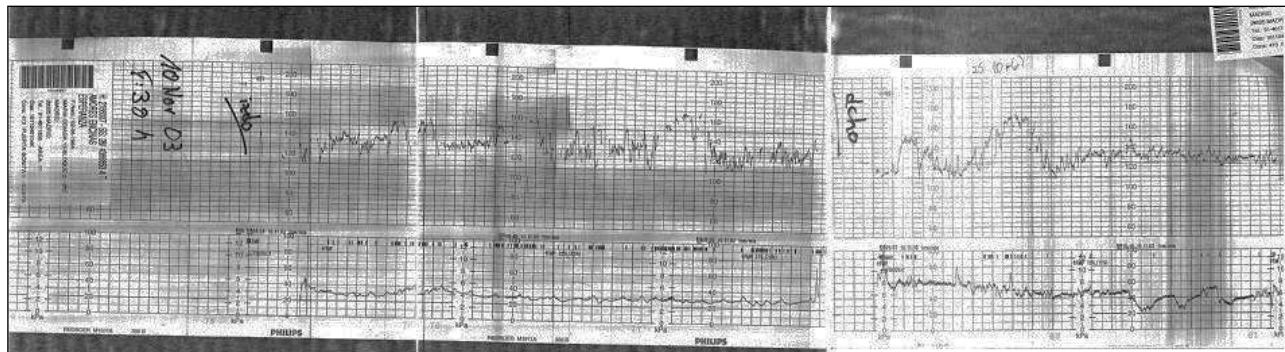


Figura 1. Registro cardiotocográfico realizado antes de la cesárea.

Podemos encontrar aumento de las transaminasas (20-60%), bilirrubina (10-20%) y tiempo de protrombina (con aumento en la incidencia de la hemorragia posparto^{8,10,15}), aunque la confirmación diagnóstica se realiza por la elevación de los ácidos biliares en sangre (> 11 mol/l). Dicha elevación favorece la contractilidad uterina aumentando los partos pretérmino (19-60%)^{2,14,16}, estimula la motilidad colónica aumentando el meconio (26-58%)² y aparece vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias con hipoxia aguda (muerte fetal intraútero o durante el parto del 10% sin tratamiento¹⁷ y del 0-2% cuando se inicia el parto antes de llegar a término)^{8,18}.

En estos fetos el Doppler en la arteria umbilical es normal y el peso es adecuado para su edad gestacional, ya que la insuficiencia placentaria crónica no es la causa primaria de la muerte fetal².

El objetivo del tratamiento es disminuir los ácidos biliares en sangre hasta conseguir la madurez pulmonar fetal.

El ácido ursodeoxicólico (10-16 mg/kg/día) es efectivo y seguro en pacientes con CIE^{19,20}. Se administra preferentemente a pacientes con colestasis severa (antes de la semana 33) o con historia de muerte fetal anterior²⁰. Alivia el prurito y disminuye los ácidos biliares, las transaminasas y la bilirrubina^{2,20}.

CASO CLÍNICO

Gestante de 39 años. Embarazo gemelar biconal biamniótico conseguido por fecundación *in vitro* (FIV). Ingreso hospitalario en la semana 32 + 5 por dinámica uterina. El control clínico, analítico y ecográfico realizado en su ambulatorio fue normal (ecografía realizada en el momento del ingreso, normal).

El registro cardiotocográfico en el momento del ingreso tuvo las siguientes características: primer gemelo con frecuencia cardíaca basal de 140 lat/min y reactivo, y segundo gemelo con frecuencia cardíaca fetal de 135 lat/min y reactivo.

Ante la dinámica uterina irregular diagnosticada por cardiotocografía y percibida por la paciente, se inició el tratamiento con nifedipino (Adalat retard 20 mg/6 h) y el protocolo de madurez pulmonar con betametasona (Celestone 12 mg/24 h, 2 dosis).

En la semana 33, la paciente refirió prurito generalizado que ya sentía una semana antes del ingreso. Se sospechó CIE y se confirmó con el perfil hepático en espera del resultado de las concentraciones de ácidos biliares en sangre (GPT, 732 UI/l; GOT, 372 UI/l; GGT, 48 UI/l; FA, 544 UI/l; tiempo de protrombina 139%); el resultado final de ácidos biliares fue 25 mol/l. Ante el diagnóstico de CIE, se inició el tratamiento con ácido ursodeoxicólico (300 mg en el desayuno y 450 mg en la cena) y se retiró el Adalat retard.

En la semana 33 + 1 se presentó el caso en sesión clínica y se decidió mantener una conducta expectante hasta la semana 34.

Ese mismo día se realizó ecografía, con el siguiente resultado: primer gemelo con CIR moderado (DBP, 75; DAT, 77; DAAP, 83; fémur, 59); segundo gemelo con biometría normal (DBP, 74; DAT, 81; DAAP, 83; fémur, 61); el Doppler en arteria umbilical y ductus venoso de ambos gemelos fue normal.

La monitorización fetal se realizó cada 8 h y fue normal, las cifras de las transaminasas descendieron sin llegar a normalizarse y el prurito mejoró y únicamente se localizaba en las palmas.

En la semana 33 + 4 (lunes), el equipo de guardia realizó el Doppler en la arteria umbilical de am-

bos fetos (7.30 h), y fue normal. Se presentó el caso en sesión clínica y se decidió realizar cesárea durante la misma mañana.

La monitorización fetal que se realizó previamente a la cesárea (9.28-10.20 h) fue normal. El registro tuvo las siguientes características: primer gemelo con frecuencia cardíaca basal de 130 y reactivo; segundo gemelo con frecuencia cardíaca basal de 130 y reactivo; sin dinámica uterina.

La cesárea se realizó con anestesia intradural sin incidencias a la hora de haber realizado el registro cardiotocográfico. La extracción del primer gemelo fue en cefálica sin signos de vitalidad y meconio muy espeso; mujer de 1.710 g, que fracasadas todas las maniobras de resucitación (8 min de reanimación por parte del servicio de neonatología) se consideró fallecimiento fetal (Apgar, 0/0; pH, 6,71). El segundo gemelo se extrajo en cefálica, líquido amniótico amarillo, varón de 1.700 g; Apgar, 10/10, y pH, 7,31.

Como hallazgos, destacar la presencia de 2 quisites de 2 cm en el ovario derecho con aspecto ma-

croscópico de endometriomas que fueron extirpados. El diagnóstico inicial de endometriosis fue confirmado con el estudio anatomicopatológico.

DISCUSIÓN

No está claro que elevaciones importantes de los ácidos biliares se correlacionen con un empeoramiento en el pronóstico perinatal².

El pronóstico perinatal se beneficia terminando la gestación de manera electiva; siempre en función de la madurez pulmonar fetal o antes si se identifica afectación fetal^{10,15,17}.

La monitorización fetal y/o el Doppler de la arteria umbilical no sirven para el control del bienestar fetal en este tipo de patología (la monitorización fetal y el Doppler no nos han ayudado a evitar esta muerte fetal intraútero).

En el manejo obstétrico “hay que situar en una balanza el riesgo del nacimiento de un prematuro y el riesgo de una muerte fetal intraútero”².

BIBLIOGRAFÍA

- De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:282-7.
- Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000;33:1012-21.
- Borst P, Oude Elferink RP. Gen MDR 3: heterocigoto mutation. M ABC transporters in health and disease. Review of Biochemistry. Palo Alto 2002;71:537, 56 p.
- Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut*. 2003;52:1025-9.
- Sttautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnett H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genet*. 1998;20:233-8.
- De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Creteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR 3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:282-7.
- Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology*. 1982;2:87-96.
- Wilson B, Haverkam A. Cholestatic jaundice of pregnancy: new perspectives. *Obstet Gynecol*. 1979;54:650-2.
- Jhonston E, Baskett T. Obstetric cholestasis. *Am J Obstet Gynecol*. 1979;133:299-301.
- Larson D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Yale Medical Student*. 1999;3(3).
- Ter Borg PC, Van Buuren HR, Visser W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003;147:1056-9.
- Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis if oregababct: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:107-13.
- Feldmann M, Reily C, Portis M. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology/diagnosis/management. B. Saunders Co.; 1998. p. 1253-7.
- Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parker JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:890-5.
- Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage or predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1997;89:803-4.
- Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26:358-64.
- Fisk N, Storey B. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynecol*. 1988;95:1137-43.
- Lengyel G, Feher R, Gardo S, Feher J. Ursodeoxycholic acid treatment in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. *Orc Hetil*. 2002;143:2885-8.
- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double - blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997;27:1022-8.
- Lammert F, Marschall HU, Matern S. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:123-32.