

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Setefilla López Criado Susana Ruiz Duran	Sebastián Manzanares Galán Rosario Redondo Aguilar	17 Abril 2023
		Fecha revisión
		01/12/2023

DEFINICION, EPIDEMIOLOGÍA y FISIOPATOLOGÍA

La colestasis intrahepática gestacional es la hepatopatía más frecuente de la gestación que suele aparecer a partir de la semana 26 y desaparece tras el parto. Se caracteriza por la existencia de prurito sin exantema y aumento progresivo de las cifras de ácidos biliares y de las enzimas hepáticas. Presenta un riesgo de recurrencia de un 40-70 % en siguientes gestaciones.

Se produce por una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares en el hepatocito materno. Esto produce un aumento de sus niveles en sangre materna pudiendo provocar un potencial daño placentario y repercusiones fetales como el parto pretérmino y compromiso del bienestar fetal con presencia de meconio, mayor riesgo de ingreso en UCI Neonatal y hasta el éxitus fetal.

Su incidencia varía según el área geográfica (0.1-2 % en los países de menos frecuencia hasta 27% en los de más) siendo más prevalente en países europeos como Escandinavia o Países Bálticos y algunos países de Sudamérica como Chile o Bolivia.

ETIOLOGIA

Desconocida, pueden asociarse factores:

- Hereditarios.
- Ambientales (variabilidad geográfica y estacional, niveles de selenio y vitamina D).
- Hormonales (estrógenos y progesterona).

Se relaciona también con:

- Enfermedades hepáticas de base (VHC crónica, cirrosis no alcohólica).
- Edad avanzada.
- Gestación gemelar o triple.
- Historia personal o familiar de colestasis.
- Técnicas de Reproducción asistida.
- Multiparidad.

DIAGNOSTICO (Tabla 1)

Es característico el prurito asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas y/o incremento de los ácidos biliares totales. Se trata siempre de un diagnóstico de exclusión en el que se deben primero descartar otras causas de prurito o daño hepático.

Clínica

- Prurito (80%) palmoplantar inicialmente, que suele avanzar centralmente hasta convertirse en generalizado, sin exantema (salvo lesiones por rascado), generalmente nocturno y que puede preceder en semanas a las alteraciones analíticas.
- Náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho (raro).
- Ictericia (15%): cursa con coluria e hipocolia en casos graves. Suele ser posterior (2-4 semanas) al prurito. Obliga al estudio de patología hepática.
- Esteatorrea por malabsorción de grasas. Poco frecuente. Puede alterarse la absorción de vitamina K y producir alteraciones de la coagulación.

Alteraciones analíticas

- Ácidos biliares (ácido cólico y quenodexosicólico) $>10 \mu\text{mol/L}$. Valores normales no descartan el diagnóstico. Valores por encima de $100 \mu\text{mol/L}$ se asocian a mayor riesgo de muerte fetal.
- Transaminasas elevadas: AST $> 35 \text{ UI/L}$, ALT $> 70 \text{ UI/L}$.
- GGT $> 40 \text{ UI/L}$.
- Bilirrubina total $> 1.2 \text{ mg/dL}$ (fracción directa).
- Fosfatasa alcalina $> 500 \text{ UI/L}$.
- Tiempo de protrombina $<$ del 70% (poco frecuente y asociado a riesgo hemorrágico).

A veces el prurito precede a las alteraciones analíticas por lo que ante una analítica normal con síntomas debe repetirse en 2-3 semanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS MATERNAS	ALTERACIONES ANALÍTICAS
Prurito palmoplantar sin exantema (más frecuente)	Ácidos biliares $> 10 \mu\text{mol/L}$ (más sensible)
Ictericia, coluria e hipocolia	AST $> 35 \text{ UI/L}$, ALT $>70 \text{ UI/L}$
Náuseas, vómitos	Bilirrubina total $> 1.2 \text{ mg/dL}$
Molestias hipocondrio derecho	Fosfatasa alcalina $> 500 \text{ UI/L}$
Esteatorrea por malabsorción de grasas	GGT $> 40 \text{ UI/L}$
	Tiempo de protrombina $< 70\%$ (Poco frecuente)

Tabla 1: Diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (Tabla 2)

Si la clínica aparece de forma más precoz, no es típica de colestasis, o la analítica es discordante, deben tenerse en cuenta otras hepatopatías. Para ello debemos basarnos en otros parámetros analíticos:

- Serologías de virus (VHC, VHB, VHA, VHE, VEB, CMV).
- Factores angiogénicos (preeclampsia/síndrome de HELLP).
- Anticuerpos anti-mitocondriales (cirrosis biliar primaria) y anti-nucleares o anti-músculo liso (hepatitis autoinmune).

<i>Diagnóstico diferencial</i>	<i>Presentación clínica habitual</i>	<i>Pruebas complementarias</i>
<i>Incidencia</i> <i>Pronóstico</i>		
<p>Colestasis intrahepática gestacional</p> <p>0.1-2%</p> <p>Generalmente leve excepcionales casos graves.</p>	<p>Prurito palmoplantar sin lesiones de la piel salvo las de rascado de aparición en tercer trimestre de gestación.</p>	<p>Elevación de ácidos biliares y /o alteración del perfil hepático.</p> <p>Ecografía Hepática normal.</p>
<p>Obstrucción biliar</p> <p>1-6%</p> <p>Favorable.</p>	<p>Dolor abdominal.</p> <p>Coluria y acolia.</p>	<p>Ecografía hepática alterada.</p>
<p>Síndrome HELLP</p> <p>0.5-0.9%</p> <p>Potencialmente grave.</p>	<p>Hipertensión arterial, síntomas neurológicos (fotopsias y cefalea) dolor epigástrico. Más frecuente en contexto de preeclampsia.</p>	<p>Factores angiogénicos elevados, proteinuria, plaquetopenia.</p>
<p>Hígado graso agudo gestacional</p> <p>1/6.600</p> <p>Emergencia obstétrica.</p>	<p>Náuseas y vómitos, dolor abdominal y cefalea. poliuria y polidipsia en tercer trimestre. No suele cursar con tanto prurito.</p>	<p>Alteración del perfil hepático y renal, coagulopatía e hipoglucemia, con ecografía abdominal alterada.</p>
<p>Hepatitis viral (VHA, VHB, VHC, EBV, CMV)</p> <p>1/1000</p> <p>Variable, raro casos graves.</p>	<p>Náuseas y vómitos. Ictericia. Malestar. Dolor abdominal.</p>	<p>Elevación de transaminasas y serologías de hepatitis positivas. Factores epidemiológicos positivos.</p>
<p>Hepatitis autoinmune</p> <p>Muy baja.</p> <p>Variable.</p>	<p>Náuseas. Ictericia. Letargia. Otras patologías autoinmunes asociadas.</p>	<p>Sintomatología de inicio pregestacional. Anticuerpos antinucleares y/o anti-músculo liso positivos.</p>
<p>Cirrosis biliar primaria</p> <p>Menos del 0.7 %</p> <p>Variable.</p>	<p>Prurito con ictericia y letargia. Otras patologías autoinmunes asociadas.</p>	<p>Síntomas de inicio pregestacionales. Anticuerpos anti-mitocondriales positivos.</p>
<p>Colangitis esclerosante primaria</p> <p>Infrecuente.</p> <p>Potencialmente grave.</p>	<p>Ictericia. Hepatoesplenomegalia. Enfermedad inflamatoria intestinal.</p>	<p>Colangiopancreatografía por resonancia diagnóstica.</p>
<p>Erupción polimorfa del embarazo o exantema tóxico</p> <p>1/150</p> <p>Leve.</p>	<p>Prurito muy intenso. Pápulas o vesículas que confluyen en placas a nivel de estrias abdominales. Tronco y raíz de miembros inferiores.</p>	<p>Sin alteraciones.</p>

Prurigo del embarazo 1/300 Leve.	Pápulas y nódulos eritematosos y pruriginosos localizados en extremidades en superficies extensoras. Cicatriz hipopigmentada.	Elevación IgE
Herpes gestationis o penfigoide gestacional 1/50.000 Leve.	Exantema muy pruriginoso que evoluciona a lesiones ampollosas pigmentación residual. Puede asociarse a Prematuridad o CIR o lesiones en recién nacido transitorias.	Anticuerpos anti-complemento positivos.

TRATAMIENTO

Su objetivo sería mejorar los síntomas maternos y reducir el riesgo de morbi-mortalidad perinatal. La evidencia demuestra que mejora la sintomatología de la paciente (aunque de forma limitada) pero no disminuye de forma significativa la morbi-mortalidad perinatal. La dieta hepatoprotectora sólo ha demostrado eficacia en pacientes con patología hepática concomitante o previa.

El tratamiento debe realizarse de forma escalonada, comenzando por antihistamínicos y tratamiento tópico si los síntomas son leves.

- **Soluciones tópicas:** Pueden producir cierto alivio del prurito y son seguras.
 - o Loción de calamina (Mytosil[®]) 1 aplicación cada 6-8 hrs.
 - o Pomadas de mentol 0,25% (no administrar postparto por riesgo de apnea neonatal).
 - o Glucocorticoides tópicos en las zonas de prurito más intenso (Lexema[®]) 1 aplicación cada 8 hrs.
- **Antihistamínicos:** Efecto sedante nocturno (más que alivio del prurito).
 - o Dexclorfeniramina 2-6mg/6-12 hrs.
 - o Hidroxicina 25-50mg/8 hrs.
 - o Loratadina 10mg/24 hrs o Cetirizina 10 mg/24 hrs (no tienen efecto sedante).

Para aquellas pacientes que tengan alteraciones analíticas o más síntomas, además del prurito:

- **Ácido ursodesoxicólico:** 10-21 mg/kg/día vía oral con dosis habitual entre 600-1200mg/24 hrs repartido en 2-3 tomas. Indicado en prurito moderado o severo y alteraciones analíticas compatibles. Puede dar náuseas malestar intestinal transitorio. No existe evidencia de que mejore de forma significativa los niveles elevados de ac. biliares o los resultados perinatales.
- **Vitamina K:** 10 mg/semana (vía elección IM). En gestantes con pruebas de coagulación alteradas (alargamiento del TP y TTPa) o esteatorrea. Si contraindicación para la vía IM (pacientes con tratamiento anticoagulante) la pauta alternativa serían 10mg/24hrs vía oral (menor absorción).
- **Otros tratamientos de segunda línea si la dosis máxima del tratamiento previo no consigue efecto:** Desaconsejados el uso de colestiramina (posible interferencia en la absorción de vitaminas liposolubles) y dexametasona. La rifampicina puede tener efectos secundarios potencialmente graves y se tiene poca experiencia en su uso.

El tratamiento definitivo es la **finalización de la gestación**. En caso de necesidad de maduración pulmonar fetal seguir régimen establecido con betametasona.

La falta de respuesta al tratamiento se considera cuando no se produzca un descenso de ácidos biliares o enzimas hepáticas considerable durante la primera semana o estos aumenten por encima de un 50% respecto al último valor. También si se intensifica o reaparece la sintomatología clínica.

SEGUIMIENTO Y FINALIZACION DE LA GESTACION

El seguimiento se realizará mediante la analítica materna y la monitorización fetal. La toma de decisiones clínicas se basará en los niveles de ácidos biliares, los antecedentes obstétricos y los síntomas.

- Analítica: Hemograma, enzimas hepáticas, bilirrubina total, GGT y FA, glucosa, creatinina, iones, TP y TTPa. La determinación de ácidos biliares debería realizarse tras el diagnóstico y de forma individualizada, según el caso o los síntomas, pudiendo repetirse cada 1-2 semanas en aquellos casos donde no se finalice la gestación sobre todo desde las 36 semanas.
- Monitorización fetal: No hay evidencia de ninguna prueba que asegure el bienestar fetal pero se recomienda:
 - o Control de movimientos fetales por parte de la paciente.
 - o Control ecográfico habitual según edad gestacional. RCTG semanal desde la semana 38-39.
 - o Si ácidos biliares $>40 \mu\text{mol/L}$ ecocardiografía fetal por un efecto arritmogénico sobre los cardiomiocitos. Si el intervalo AV está prolongado $>2\text{DE}$ y/o hay signos de disfunción cardíaca se valorará el caso de forma individual según edad gestacional y sintomatología materna.
 - Si buen control clínico y analítica normal con ácidos biliares $< 40 \mu\text{mol/L}$ podrán ser vistas **cada 2-3 semanas** en consulta de obstetricia.
 - Si alteración analítica, ácidos biliares $> 40 \mu\text{mol/L}$ o empeoramiento de los síntomas realizar visitas cada **1-2 semanas**.

Los niveles de ácidos biliares ($>100 \mu\text{mol/L}$) parecen estar relacionado con un aumento de la mortalidad fetal. Este riesgo también aumenta con la existencia de factores de comorbilidad como la diabetes gestacional, la preeclampsia o la gestación múltiple.

No hay una recomendación basada en la evidencia sobre cuál es el mejor momento para finalizar la gestación, pero teniendo en cuenta los riesgos de la prematuridad iatrogénica y el aumento de resultados perinatales adversos con la elevación de ácidos biliares se propone:

- Finalizar a partir de la **semana 36-37** si ácidos biliares $>40 \mu\text{mol/L}$, si mal control clínico a pesar de tratamiento óptimo y/o empeoramiento de las pruebas de función hepática o antecedente de colestasis intrahepática con exitus fetal.
- Podría considerarse finalizar antes de la semana 36 en casos muy seleccionados donde los síntomas sean incoercibles e incapacitantes, o los ácidos biliares estén por encima de $100 \mu\text{mol/L}$, asegurando previamente maduración pulmonar completa.
- Si ácidos biliares $<40 \mu\text{mol/L}$ con un control clínico y analítico considerable se recomienda finalización a partir de la **semana 39-40**.

La inducción y trabajo de parto se controlarán con monitorización fetal continua.

La vía de elección para el parto será la vaginal, a no ser que la paciente tuviera otra circunstancia que lo impida.

PUERPERIO

El prurito se resuelve espontáneamente en los primeros días postparto. La alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10-15 días después. A los 30-40 días debe realizarse una analítica de control para confirmar normalidad de los parámetros analíticos.

Es importante informar a la paciente sobre el riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores.

Para la planificación familiar recomendaremos de inicio los anticonceptivos no hormonales seguidos de los no estrogénicos (se podrá dar cualquier gestágeno, pero de preferencia que sea de acción local, como el DIU de levonogestrel), por la relación descrita entre el tratamiento anticonceptivo hormonal combinado y la colestasis recurrente.

La lactancia materna se realizará de manera habitual a la población general durante el puerperio.

BIBLIOGRAFIA

Espejo Romero M, Ruiz Durán, S, Puertas Prieto, A. Protocolo 'Colestasis intrahepática gestacional' del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Servicio de Obstetricia y Ginecología, 2022.

Girling J, Knight CL, Chappell L. RCOG. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-Top Guidelines No. 43 Junio 2022. BJOG 2022; 129:e95.

ACOG Committee Opinion No. 831. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2021;138:e35–9.

Ovadia C, Sajous J, Seed PT, Patel K, Williamson NJ, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol.2021 Jul;6(7):547-558.

Estiú MC, Frailuna MA, Dericco M, Otero C. Guía de práctica clínica: Colestasis hepática gestacional del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Grupo de investigación sobre CIG. 2019.

Almeida L, Vázquez I, López M, García L, Fornis X. Protocolo 'Colestasis hepática gestacional' del Hospital Clinic – Hospital Sant Joan de Déu. Departamento de Medicina Materno Fetal, 2020.