

Series de Especialidad Clínica

Colestasis Intrahepática del Embarazo

Catherine Williamson, MD, y Victoria Geenes, MBBS, PhD

La colestasis intrahepática del embarazo es la enfermedad hepática específica del embarazo más común que típicamente se presenta en el tercer trimestre. Las características clínicas son prurito materno sin erupción y alteraciones en las pruebas de función hepática, incluyendo elevación de los niveles séricos de ácidos biliares. La colestasis intrahepática del embarazo se asocia con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo parto pretérmino espontáneo, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal. Se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico. Existe evidencia suficiente para sugerir que la colestasis intrahepática del embarazo tiene una influencia duradera tanto en la salud de la madre como la del feto. Este artículo revisa la etiología, diagnóstico y manejo de esta desconcertante condición.

(Obstet Gynecol 2014;124:120-33)

DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346

Del Centro Académico de Salud de la Mujer, King's College London, y el Departamento de Obstetricia y Ginecología, University College London, Londres, Reino Unido.

Educación médica continua disponible para este artículo en <http://links.lww.com/AOG/A523>.

Autor a quien se puede remitir correspondencia: Catherine Williamson, MD, Professor of Women's Health, Women's Health Academic Centre, King's College London, Guy's Hospital Campus, London, U.K.; e-mail: catherine.williamson@kcl.ac.uk.

Declaración Financiera

Las autoras no informaron de conflicto potencial de interés alguno.

© 2014 por The American College of Obstetricians and Gynecologists. Publicado por Lippincott Williams & Wilkins.

ISSN: 0029-7844/14

La colestasis intrahepática del embarazo, también conocida como colestasis obstétrica, es la enfermedad hepática específica del embarazo más común. Clásicamente se presenta en el tercer trimestre, con prurito, por lo general de las palmas de las manos y plantas de los pies, función hepática anormal y elevación de los niveles séricos de ácidos biliares. Los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto, pero pueden repetirse en embarazos subsiguientes y con el uso de anticonceptivos hormonales. Es común que se informe con el uso de anticonceptivos hormonales combinados y puede preceder al embarazo. La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado consistentemente con una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo, incluyendo parto pretérmino espontáneo y iatrogénico, estado fetal inestable, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal intrauterina.¹⁻¹⁴ El

riesgo de complicaciones para el feto se asocia al nivel sérico materno de ácidos biliares e, igualmente, las mujeres con colestasis más severas se encuentran en mayor riesgo.^{2,5,6,8,9,11,12,14,15}

Se informa que la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo se encuentra entre el 0.2% y el 2%, pero varía considerablemente dependiendo del origen étnico y la ubicación geográfica, siendo más común en América del Sur y el norte de Europa. Existe una mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en mujeres con embarazos múltiples (hasta un 22% en un estudio),^{16,17} en mujeres que han concebido después de un tratamiento de fecundación in vitro (2.7% comparado con 2%),¹⁸ y en mujeres mayores de 35 años de edad.¹⁹ En un gran estudio epidemiológico en Suecia, que incluyó 10,067 casos de colestasis y 94,863 mujeres con embarazos no complicados, se observó una mayor incidencia de colelitiasis (11.6% comparado con 4.6%; cociente de riesgo o *hazard ratio* de 2.72, intervalo de confianza [CI, por sus siglas en inglés] 2.55 a 2.91) y seropositividad para hepatitis C (0.7% comparado con 0.2%; cociente de riesgo 4.16, CI 3.14-5.51) en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.²⁰

La etiología de la colestasis intrahepática del embarazo es compleja y parece estar relacionada con el efecto colestásico de las hormonas reproductivas en mujeres genéticamente susceptibles. La evidencia de susceptibilidad genética a la colestasis intrahepática del embarazo incluye la agregación familiar del trastorno y se informa de pedigrís en los que la modalidad de herencia tiene un patrón dominante limitado al sexo.²¹ Diversos estudios han identificado variación genética en los genes que codifican las proteínas de transporte biliar y en el receptor principal de ácidos biliares, el receptor X fernesioide. La evidencia del papel de las hormonas reproductivas en la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo proviene de la historia natural de la enfermedad y también de estudios en los que se administró progesterona oral para prevenir el parto pretérmino.²² Las pruebas en roedores han demostrado que el estrógeno contribuye al desarrollo de colestasis, causando la reducción de la expresión de las proteínas hepáticas de transporte biliar y a través de la internalización de la bomba exportadora de sales biliares transportadora de ácidos biliares. Los estudios más recientes han establecido que los metabolitos sulfatados de progesterona son agonistas parciales del receptor X fernesioide, lo que obstaculiza la homeostasis hepática de ácidos biliares mediante la reducción de la función del principal receptor hepático de ácidos biliares.²³ También se informa de varios factores ambientales que juegan un papel en la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo, incluyendo los niveles de selenio en la dieta.²⁴ Curiosamente, la colestasis intrahepática del embarazo es más común en algunos países durante el invierno, cuando los niveles de selenio natural son más bajos. Este es también un momento en que los niveles de vitamina D son probablemente menores y la deficiencia de esta vitamina se ha informado en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.²⁵ La etiología de las complicaciones fetales probablemente se relaciona con los efectos nocivos de los ácidos biliares tóxicos, que se acumulan en el compartimiento fetal.²⁶

La colestasis intrahepática del embarazo se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico, que ha mostrado ser eficaz en mejorar los síntomas maternos y reducir los niveles de ácidos biliares séricos en varios estudios pequeños. Sin embargo, no hay estudios controlados aleatorios suficientemente grandes para establecer si el ácido ursodesoxicólico reduce el riesgo de resultados perinatales adversos, aunque los datos de dos estudios recientes fueron alentadores.^{27,28} Muchos autores abogan por estrategias de manejo activo que implican aumento de la vigilancia prenatal y parto temprano electivo. No obstante, la evidencia para respaldar estas prácticas es limitada y los médicos deben utilizar un juicio individualizado en cuanto a si los riesgos del parto temprano superan a aquellos de continuar un embarazo complicado con colestasis intrahepática.

DIAGNÓSTICO

La característica de presentación de la colestasis intrahepática del embarazo en la mayoría de los casos es el prurito. Esto suele ocurrir en el tercer trimestre, con hasta 80% de mujeres que lo presentan después de las

30 semanas de gestación^{3,14} y algunas pacientes que lo manifiestan incluso desde la séptima semana. La colestasis intrahepática del embarazo puede presentarse más tempranamente en los embarazos múltiples y en la actualidad no hay evidencia que sugiera que las mujeres que lo presentan con mayor anticipación tengan una enfermedad más grave o peor pronóstico neonatal. El diagnóstico se confirma por lo general después de encontrar pruebas de función hepática anormales y un subsiguiente examen de sangre que revela aumento en los ácidos biliares séricos maternos.

Prurito

El prurito se define como una sensación desagradable de la piel que provoca deseo de rascarse. A menudo es el único síntoma asociado a la colestasis intrahepática del embarazo y puede ser tan severo que perturbe el sueño. El prurito generalmente afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero puede ocurrir en cualquier parte. A menudo es peor en la noche y se agrava gradualmente a medida que avanza el embarazo. No hay características dermatológicas específicas asociadas a la colestasis intrahepática del embarazo, aunque son frecuentes las marcas de excoiación. Otras afecciones de la piel en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pueden incluir lesiones pigmentadas que se asemejan al prurigo, ampollas de fricción y abrasiones. La relación entre la aparición de prurito y el trastorno de la función hepática o el incremento de los ácidos biliares séricos no está clara y hay informes de la aparición de prurito tanto antes como después de que se detecten anomalías bioquímicas.²⁹ Dos estudios recientes han mostrado que el prurito se puede imitar en modelos animales o en estudios in vitro de fibras nerviosas, mediante la administración de ácidos biliares individuales o por un pruritígeno llamado ácido lisofosfatídico que produce la enzima autotaxina, todos los cuales se incrementan en la sangre de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.^{30,31}

Síntomas de Colestasis

Las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pueden tener síntomas sistémicos de colestasis, incluyendo orina oscura y heces pálidas. Algunas pacientes también pueden volverse clínicamente ictericas, pero esto es poco común.

Bioquímica Sérica

La colestasis intrahepática del embarazo es un diagnóstico de exclusión y deben investigarse otras causas de prurito, deficiencia hepática o ambos (Tabla 1). El marcador más sensible y específico para el diagnóstico es el nivel sérico de ácidos biliares,³² que al elevarse en una mujer con prurito típico se considera diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en ausencia de pruebas para un diagnóstico alternativo. El rango de referencia para los ácidos biliares depende de la técnica utilizada para analizarlos y también de si la paciente estaba en ayuno antes de la punción venosa. La mayoría de los estudios utiliza un límite superior normal de entre 10 y 14 micromoles/L para un análisis enzimático de ácidos biliares séricos totales, pero esto puede reducirse a entre 6 y 10 micromoles/L en mujeres en ayuno. Si se miden las sales biliares individuales, la colestasis intrahepática del embarazo se asocia con una elevación de las sales biliares primarias conjugadas, en particular los tauroconjugados de ácido cólico y quenodesoxicólico.³³

Los ácidos biliares son los productos finales del metabolismo del colesterol hepático. Son inherentemente citotóxicos y por tanto su metabolismo tiene una regulación rigurosa. En la colestasis intrahepática del embarazo y otros trastornos colestáticos, el transporte de sales biliares del hígado a la vesícula se afecta y no hay transporte compensatorio de las sales biliares de los hepatocitos a la sangre.

En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas también estarán elevadas. Esto puede ocurrir antes o después del aumento de los ácidos biliares séricos,^{34,35} y existe una deficiente correlación entre los

niveles. La alanina transaminasa (ALT) es más sensible que la aspartato transaminasa en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo y puede elevarse de 2 hasta 30 veces.^{15,34,36} Si la medición de ácidos biliares séricos no está disponible, las directrices del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido recomiendan en la actualidad que la colestasis intrahepática del embarazo se puede diagnosticar en una mujer con prurito típico y pruebas de función hepática anormales con resolución de ambos después del parto.³⁷ Se recomienda que se utilicen rangos específicos de referencia para el embarazo para la interpretación de ALT, aspartato transaminasa y otras pruebas de la función hepática. Los rangos de referencia típicos para pruebas de función hepática en cada trimestre se muestran en la Tabla 2.³⁸ Sin embargo, las autoras creen que los ácidos biliares séricos deben utilizarse para el diagnóstico, debido a que hay un creciente número de datos que muestran que éstos son importantes para identificar a las mujeres en mayor riesgo de resultados adversos del embarazo (ver sección de Complicaciones).

La placenta produce grandes cantidades de fosfatasa alcalina durante el embarazo y por tanto ésta no es generalmente útil en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo. La gamma glutamil transferasa (GGT) puede estar elevada pero más comúnmente es normal.^{15,22,39} Los niveles elevados de GGT pueden dar una idea de la etiología genética de la colestasis intrahepática del embarazo, ya que se elevan con mayor frecuencia en mujeres con mutaciones en el transportador biliar *ABCB4* (*MDR3*); sin embargo, no se utiliza de rutina para el diagnóstico.

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Colestasis Intrahepática del Embarazo

Diagnóstico Diferencial	Presentación Clínica Típica	Características Distintivas
Causas específicas de prurito del embarazo		
Prurito gravídico	Prurito, generalmente en el tercer trimestre	Presentación similar a la de la colestasis intrahepática del embarazo, pero con pruebas de función hepática y ácidos biliares normales
Erupción atópica del embarazo	Prurito, generalmente en el primer trimestre	Erupción roja y seca con o sin pequeñas ampollas Afecta generalmente al tronco y los pliegues de las extremidades
Erupción polimorfa del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Es común que afecte las estrías bajas del abdomen pero no el ombligo Pápulas o placas urticariformes, vesículas y lesiones en diana (target)
Penfigoide gestacional	Erupción con prurito, por lo general en el segundo o tercer trimestre	Enfermedad autoinmune poco común caracterizada por anticuerpos de inmunoglobulina G fijadora de complemento La erupción evoluciona a ampollas grandes y tensas Se asocia con aumento de riesgo de parto pretérmino y de SGA Recurre en embarazos subsiguientes y con anticonceptivos orales combinados
Prurigo del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Grupos de pápulas de color café rojizas en el abdomen y superficies extensoras de las extremidades Las pápulas pueden persistir después del parto

Foliculitis pruriginosa del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Erupción acneiforme en los hombros, parte superior de la espalda, muslos, y brazos Pápulas y pústulas foliculares, que pueden estar llenas de pus, pero el cultivo es típicamente estéril; la erupción usualmente mejora al avanzar la gestación
Causas preexistentes del prurito		
Dermatitis atópica	Prurito, en cualquier gestación	Historia de atopía
Reacción alérgica o reacción a los fármacos	Prurito, en cualquier gestación	Historia de exposición a alérgenos o a fármacos
Enfermedad sistémica	Historia de enfermedad hepática, renal o tiroidea	Erupción máculopapular Signos y síntomas de enfermedad sistémica Historia de prurito antes de la concepción
Causas de deficiencia hepática específicas del embarazo		
Hígado graso agudo del embarazo	Nausea, vómito, dolor de cabeza, dolor abdominal, poliuria, polidipsia en el tercer trimestre	Nauseas y vómito nuevos en el tercer trimestre, no causados por hiperémesis gravídica Las mujeres con AFLP se encuentran más indispuestas, y con frecuencia tienen deficiencia renal, coagulopatía, hipoglucemia y preeclampsia asociadas La hipertensión y la proteinuria son las características predominantes
Síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas	Hipertensión, proteinuria, dolor de cabeza, dolor epigástrico, trastornos visuales en el segundo o tercer trimestre	La hipertensión y la proteinuria son las características predominantes
Hiperémesis gravídica	Nausea y vómito en el primer trimestre	Presentación en la etapa temprana del embarazo, pruebas de función hepática anormales se resuelven con tratamiento exitoso
Causas preexistentes de deficiencia hepática		
Hepatitis viral	Ictericia, náusea, vómito, dolor abdominal	Síntomas sistémicos, malestar general, contactos
Cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria	Prurito, ictericia, letargo, otros trastornos autoinmunes	Síntomas antes del embarazo; autoanticuerpos asociados
Hepatitis autoinmune	Nausea, letargo, ictericia, otros trastornos autoinmunes	Síntomas antes del embarazo; autoanticuerpos asociados
Lesión hepática inducida por fármacos	Prurito, ictericia	Ingestión de fármacos antes de la aparición de los síntomas o de las anomalías bioquímicas
Obstrucción biliar	Dolor abdominal, heces pálidas, orina oscura	Anomalías en el examen por ultrasonido del hígado
Enfermedad venooclusiva	Dolor abdominal, distensión (ascitis), ictericia, sangrado gastrointestinal	Trombosis demostrada en los estudios de imagen, trombofilia
SGA, pequeño para la edad gestacional; AFLP, hígado graso agudo del embarazo.		

Tabla 2. Rangos de Referencia para la Función Hepática durante el Embarazo

Enzima Hepática	Sin embarazo	Embarazo	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
ALT (unidades internacionales/L)	0 – 40	--	6 – 32	6 – 32	6 – 32
AST (unidades internacionales/L)	7 – 40	--	10 – 28	11 – 29	11 – 30
Bilirrubina (micromoles/L)	0 – 17	--	4 – 16	3 – 13	3 – 14
GGT (unidades internacionales/L)	11 – 50	--	5 – 37	5 – 43	3 – 41
Fosfatasa alcalina (unidades internacionales/L)	30 – 130	--	32 – 100	43 – 135	133 – 418
Albúmina (g/L)	35 – 46	28 – 37	--	--	--
Ácidos biliares (micromoles/L)	0 – 14	0 – 14	--	--	--

ALT, alanina transaminasa; AST aspartato transaminasa; GGT gama glutamil transferasa.

Modificado de Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ* 2013;347:f6055. Tabla en *BMJ* adaptada de Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *BJOG* 1997;104:246–50. Copyright 2005 John Wiley and Sons, usado con autorización. Datos adicionales en la tabla *BMJ* de Nelson-Piercy C. *Handbook of obstetric medicine*. 4th ed. London (UK): Informa Healthcare; 2010.

La bilirrubina se eleva hasta en 10% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo y si aumenta tiende a ser una hiperbilirrubinemia conjugada moderada.³⁴

Un estudio informó tiempos prolongados de protrombina hasta en 20% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo,⁴⁰ pero este hallazgo no es consistente con la experiencia de las autoras. Sin embargo, en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo y esteatorrea deben comprobarse los perfiles de coagulación ya que pueden ser anormales como consecuencia de mala absorción de vitamina K, y esto debería tenerse en cuenta en el momento del parto.

Varios estudios han dado cuenta de trastornos en el metabolismo de lípidos y glucosa en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.^{12,41} Esto puede sugerir susceptibilidad de la madre al síndrome metabólico o puede ser simplemente una consecuencia de la elevación de los ácidos biliares séricos y por tanto limitarse al embarazo.

La detección mediante ultrasonido hepático puede ser útil para excluir otras causas de colestasis. Los cálculos biliares se reportan en 13% de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pero, a menudo, son asintomáticos y la enfermedad se ha observado también en mujeres con colecistectomía previa.^{13,20} En la colestasis intrahepática del embarazo, la apariencia ultrasonográfica de los ductos biliares intrahepáticos suele ser normal, pero los volúmenes de ayuno y eyección de la vesícula biliar se incrementan.^{42,43}

Historia Familiar

En el Reino Unido, hasta el 14% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo reportan una historia familiar positiva de esta condición en sus hermanas que han tenido hijos, y se informa que el riesgo relativo de las hermanas de las mujeres afectadas es de 12.^{13,44} Los pedigrís en los que se informa sobre un número pequeño de mujeres afectadas sugieren un patrón hereditario autosómico dominante limitado al sexo.^{21,45} Una mayor comprensión de la etiología genética de la colestasis intrahepática del embarazo proviene de estudios de los síndromes de colestasis familiar, colestasis intrahepática familiar progresiva y colestasis intrahepática recurrente benigna. Estas enfermedades hepáticas infantiles autosómicas recesivas son causadas por mutaciones en los genes que codifican las proteínas de transporte biliar. Un subgrupo de las madres heterocigóticas de niños afectados tuvo colestasis intrahepática del embarazo. Existen tres subtipos de colestasis intrahepática familiar progresiva (colestasis intrahepática familiar progresiva 1, 2, y 3), que son

causadas por mutaciones en *ATP8B1* (FIC1), *ABCB11* (BSEP), y *ABCB4* (MDR3), respectivamente. La localización y especificidad del sustrato de estos transportadores se muestra en la Figura 1.

En la colestasis intrahepática del embarazo, las mutaciones en *ABCB4* son las más estudiadas. *ABCB4* codifica la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos, una fopasa fosfatidilcolina que transporta fosfatidilcolina de la hoja interior hacia la exterior de la membrana canalicular. La variación genética de la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo fue descrita por primera vez en la madre de un niño con colestasis intrahepática progresiva familiar tipo 3.²¹ Posteriormente, se ha informado sobre un espectro de variantes genéticas diferentes que afectan a la mayoría de los exones: un haplotipo de *ABCB4* y cuatro mutaciones en el sitio de empalme (*splicing*).⁴⁶ Los primeros estudios sugirieron que la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos sólo se encontraba en mujeres con una GGT sérica elevada, pero los estudios más recientes han identificado variación genética en mujeres con niveles normales de GGT. Las mutaciones en *ABCB4* también se han informado en asociación con la colestasis inducida por estrógenos y la colelitiasis asociada a un nivel bajo de fosfolípidos y las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo están en mayor riesgo de estas condiciones.

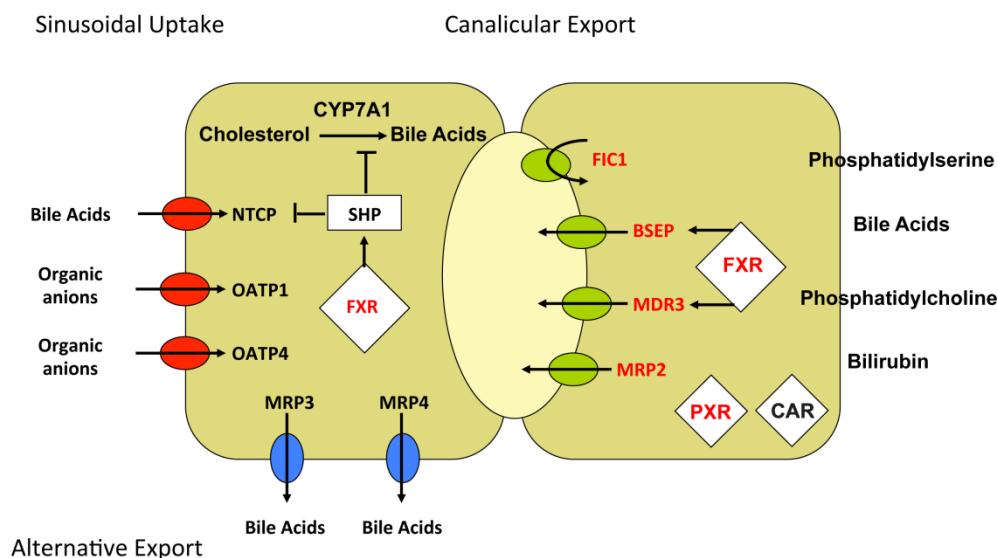


Fig. 1. Esquema que muestra las principales de proteínas hepatobiliares de absorción y exportación que participan en la homeostasis de ácidos biliares y sus especificidades de sustrato. La síntesis y homeostasis de ácidos biliares están rigurosamente reguladas por el receptor nuclear de hormonas, receptor X farnesiloide (FXR). En respuesta a la elevación de niveles intracelulares de ácidos biliares, la FXR regula disminuyendo (⊥) la síntesis y absorción, actuando a través de un represor específico de promotor SHP y aumenta (→) la exportación. El receptor X de pregnano (PXR) y el receptor constitutivo de androstano (CAR) también juegan un papel en la homeostasis de ácidos biliares, regulando rutas alternativas. Se ha identificado variación genética que contribuye a la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo en varios de los transportadores hepatobiliares (indicados en letras rojas). Los óvalos verdes indican la exportación canalicular, los óvalos rojos indican absorción sinusoidal y los óvalos azules indican la exportación alternativa, inducida en presencia de colestasis.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2014.

En aproximadamente 5% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo ocurren mutaciones heterocigóticas en la bomba exportadora de sales biliares.^{46,47} Es más común un polimorfismo de un sólo nucleótido (V444A), que fue confirmado recientemente como un locus de susceptibilidad para la colestasis intrahepática del embarazo en una gran cohorte de 491 casos de mujeres europeas blancas.⁴⁸

En un pequeño número de casos de colestasis intrahepática del embarazo se ha identificado una variación genética en *ATP8B1*, que codifica la flipasa para fosfatidilserina FIC1.⁴⁶ La importancia funcional de estas variantes sigue siendo poco clara. De los otros transportadores hepatobiliares, el *ABCC2* es el único que hasta la fecha se conoce que está implicado en la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo. Se ha informado de un polimorfismo en el exón 28 en mujeres de América del Sur con colestasis intrahepática del embarazo,⁴⁹ pero esto no se identificó en una población europea blanca. Del mismo modo, se registraron polimorfismos de un solo nucleótido, asociados a la colestasis intrahepática del embarazo, en el receptor de xenobióticos, receptor X de pregnano (codificado por *NR1I2*), en mujeres de América del Sur con colestasis intrahepática del embarazo; pero no se observaron en mujeres europeas blancas.^{50,51} Por último, la homeostasis y el transporte de ácidos biliares dentro del hepatocito están rigurosamente regulados por el receptor nuclear de hormonas, el receptor X farnesiloide, codificado por *NR1H4*. Cuatro variantes heterocigóticas poco comunes del receptor X farnesiloide se han descrito en una cohorte europea de mujeres blancas con colestasis intrahepática del embarazo, de las cuales tres tienen efectos funcionales.⁵²

MANEJO TERAPÉUTICO

Farmacoterapia

El Apéndice (disponible en línea en <http://links.lww.com/AOG/A524>) resume los fármacos que se han utilizado en los estudios sobre tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. La mayoría de los estudios sólo han evaluado los síntomas maternos y las anomalías bioquímicas, aunque un pequeño número también consideró los resultados perinatales.

La colestasis intrahepática del embarazo se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar terciario presente en cantidades de traza (rastros) en el suero humano normal. Aunque su uso no cuenta con licencia para el embarazo, se ha utilizado ampliamente en el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo y los datos de varios informes de casos y estudios pequeños sugieren que tiene un efecto beneficioso en algunas pero no en todas las mujeres.^{28,53-62} El estudio aleatorio controlado más grande de ácido ursodesoxicólico en 125 mujeres con colestasis intrahepática del embarazo demostró una reducción significativa del prurito en las pacientes que tomaron ácido ursodesoxicólico en comparación con las que tomaron placebo.²⁸ Además, después del tratamiento con ácido ursodesoxicólico, la ALT, la GGT y la bilirrubina disminuyeron significativamente, aunque no hubo diferencia en el nivel sérico de ácidos biliares. Esto puede explicarse en parte por los criterios de diagnóstico utilizados para este estudio ya que 12% de las pacientes tenían ALT elevada y ácidos biliares séricos normales y 63% tenía colestasis moderada con niveles de ácidos biliares séricos que iban de 11 hasta 40 micromoles /L. Un reciente metaanálisis de otros nueve estudios controlados aleatorios, pero sin incluir los dos estudios más recientes que figuran en el Apéndice (<http://links.lww.com/AOG/A524>), informaron mejoras significativas en el prurito y en los resultados de las pruebas de función hepática, incluyendo una reducción en los niveles de ácidos biliares séricos después del tratamiento.²⁷ Ningún estudio ha sido lo suficientemente grande como para establecer si el ácido ursodesoxicólico tiene un efecto beneficioso sobre los resultados perinatales adversos, aunque el metaanálisis reciente indicó que éste podría ser el caso. Este estudio comparó embarazos con colestasis intrahepática del embarazo tratados con varios agentes terapéuticos, incluyendo ácido ursodesoxicólico (n=207) o placebo (n=70) e indicó que el tratamiento con ácido ursodesoxicólico reduce el riesgo de parto pretérmino, estado fetal inestable, dificultad respiratoria y hospitalización en una unidad neonatal.²⁷ Sin

embargo, el metaanálisis incluyó sólo tres estudios pequeños que específicamente compararon el ácido ursodesoxicólico y el placebo, lo cual comprende un total de 62 y 63 participantes en cada grupo respectivo. Además, varios estudios pequeños han sugerido una mejoría en los resultados después de la introducción de políticas de manejo activo de la colestasis intrahepática del embarazo, que incluyen la farmacoterapia con ácido ursodesoxicólico; pero la evidencia de un efecto beneficioso del ácido ursodesoxicólico sobre los resultados fetales sigue siendo no concluyente y está justificada una mayor investigación. La dosis de ácido ursodesoxicólico se puede ajustar a los síntomas y por lo general varía de 500 mg a 2 g/d. El efecto secundario más común es malestar gastrointestinal; un 16% (9/56 mujeres) del brazo de ácido ursodesoxicólico informó náusea, vómito, o heces no firmes, en comparación con 9% (5/55 mujeres) del brazo de placebo en un estudio reciente controlado con placebo.²⁸ No parece haber ningún efecto perjudicial sobre el feto. El mecanismo de acción no está completamente claro, pero los estudios han mostrado que después del tratamiento hay una reducción en los ácidos biliares séricos totales tanto en el suero de la madre como del cordón umbilical, y un cambio cualitativo en la combinación de ácidos biliares séricos con una reducción de la hidrofobicidad en conjunto.⁶³ Además, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico también reduce los niveles de ácidos biliares en otros fluidos biológicos, incluyendo el líquido amniótico y el calostro,⁶⁴⁻⁶⁶ y mejora la morfología y función placentaria.^{67,68}

Existen informes de caso, pequeños estudios aleatorios controlados y pequeños estudios controlados con placebo sobre el uso de varios otros fármacos en el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo (ver el Apéndice, <http://links.lww.com/AOG/A524>); sin embargo, ninguno ha mostrado ser tan eficaz como el ácido ursodesoxicólico en reducir los marcadores bioquímicos séricos de la colestasis o mejorar los síntomas y, por tanto, no se consideran tratamiento de primera línea y sólo se plantean aquí brevemente.

La rifampicina es un antibiótico con propiedades coleréticas que se ha usado con éxito en el manejo de la cirrosis hepática primaria. No existen en la literatura estudios controlados aleatorios de tratamiento con rifampicina en la colestasis intrahepática del embarazo, pero las autoras están enteradas de varios casos de colestasis intrahepática severa del embarazo que no han respondido a la monoterapia con ácido ursodesoxicólico. Las pacientes en estos casos experimentaron mejoría bioquímica y sintomática después de la terapia combinada con rifampicina y ácido ursodesoxicólico. Se necesitan más estudios para establecer plenamente la medida en que la rifampicina puede ser útil en la colestasis intrahepática del embarazo y también para investigar cualquier posible efecto en los resultados perinatales. El mecanismo de acción propuesto para la rifampicina en la colestasis es una mejora de la desintoxicación y excreción de ácidos biliares, efecto que es complementario al aumento de la exportación de ácidos biliares hepáticos por el ácido ursodesoxicólico⁶³ (Fig. 2). Se ha sugerido, por tanto, que los dos fármacos utilizados en combinación pueden ser más eficaces que sólo la monoterapia.

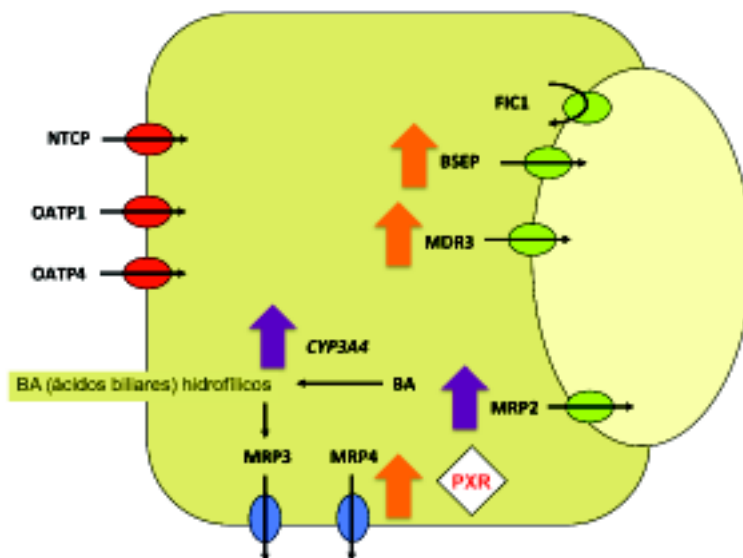


Fig. 2. Esquema que muestra los efectos complementarios del ácido ursodesoxicólico (flechas color naranja) y rifampicina (flechas moradas) en el tratamiento de la enfermedad hepática colestática. El ácido ursodesoxicólico incrementa la excreción canalicular de ácidos biliares y fosfatidilcolina mediante el aumento de la BSEP y la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR) 3, respectivamente. También aumenta la expresión de MRP4 en la membrana basolateral, facilitando una mayor excreción de ácidos biliares a través de rutas alternativas de exportación. La rifampicina incrementa la excreción de bilirrubina por la inducción de MRP2 y también facilita la conversión de ácidos biliares hidrofóbicos a especies más hidrofílicas mediante la inducción de CYP3A4. Esto promueve entonces la excreción de ácidos biliares a través del exportador basolateral MRP3. El receptor X de pregnano (PXR) es aumentado directamente por la rifampicina.

Williamson. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol 2014.

La colestiramina es una resina de intercambio de aniones. Aunque varios estudios pequeños han sugerido que es eficaz para reducir el prurito en la colestasis intrahepática del embarazo, no mejora los niveles de ácidos biliares séricos ni las pruebas de función hepática.⁵⁶ Dado que la colestiramina puede reducir la absorción intestinal del ácido ursodesoxicólico o de vitaminas liposolubles y, por ello, aumentar el riesgo de hemorragia durante o después del parto, ya no se considera un tratamiento de primera línea en la colestasis intrahepática del embarazo.

La S-adenosil-L-metionina influye en la composición de la membrana hepática y, por tanto, en la excreción hepática de ácidos biliares y otras hormonas esteroideas. Los primeros estudios sugirieron un efecto beneficioso tanto en los síntomas como en la bioquímica sérica, pero estos resultados no se reprodujeron de manera consistente en estudios posteriores.^{53,55,58,60,69-71} La S-adenosil-L-metionina se administra a menudo usando un régimen intravenoso dos veces al día, lo que la convierte en una opción menos atractiva en el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Algunas pacientes han informado tromboflebitis de venas periféricas después de la administración prolongada, pero no parece haber efectos negativos sobre el feto. Actualmente ha sido reemplazada en gran medida por el ácido ursodesoxicólico.

Un estudio observacional temprano que dio cuenta del uso de dexametasona en la colestasis intrahepática del embarazo sugirió que mejoraba los síntomas y la bioquímica sérica, incluyendo los niveles de ácidos biliares;⁷² pero estos hallazgos no se reprodujeron en los estudios de seguimiento.^{61,73,74} En la actualidad apenas se utiliza para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo.

Los antihistamínicos, tales como la clorfeniramina, se utilizan a menudo en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. No tienen efecto en la bioquímica sérica pero pueden reducir la

sensación de prurito en algunas mujeres. Además, pueden tener el efecto beneficioso adicional de inducir somnolencia y por tanto ayudar a las pacientes con trastornos del sueño secundarios al prurito.

La colestasis intrahepática del embarazo puede estar asociada a un riesgo de mala absorción de vitaminas liposolubles como resultado de una circulación enterohepática disminuida de ácidos biliares y, por tanto, a una reducción en la absorción en el íleon distal. Aunque los datos sobre el riesgo de hemorragia durante y después del parto en la colestasis intrahepática del embarazo son limitados, algunos médicos optan por tratar a las mujeres con vitamina K por vía oral para protegerlas contra este riesgo. No existen estudios controlados aleatorios para respaldar o refutar esta práctica y la decisión de tratamiento debe hacerse de forma individualizada.

Otros fármacos referidos en el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo, incluyendo el fenobarbital, la goma guar y el carbón activado no se han sometido a estudios aleatorios controlados y han sido sustituidos en gran medida por el ácido ursodesoxicólico.

Emolientes Tópicos

Algunas mujeres pueden encontrar que una crema acuosa con 2% de mentol alivia el prurito, pero no tiene efecto sobre las anomalías bioquímicas asociadas a la colestasis intrahepática del embarazo.

Medicamentos a base de plantas

No hay evidencia que respalde el uso de medicamentos o suplementos dietéticos a base de hierbas en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo.

Monitoreo Fetal

Ningún método de control fetal ha mostrado ser capaz de predecir casos en riesgo de resultados perinatales adversos ni de reducir el riesgo. Sin embargo, muchas mujeres y algunos médicos, encuentran alentador practicar regularmente cardiotocografías, lecturas de crecimiento fetal o ambas. No obstante, cabe hacer notar que hay varios informes de caso de cardiotocografías normales en las horas y días previos a muerte fetal.

Parto Temprano Electivo

Muchos autores han abogado por la implementación del parto temprano electivo en los embarazos con colestasis intrahepática. Estas políticas surgen de la demostración de un cúmulo de mortinatos de las 37 semanas de gestación en adelante,^{13,75} y tienen por objeto reducir el riesgo de muerte fetal tardía intrauterina. En la actualidad, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos no cuenta con una directriz para el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Los lineamientos actuales del Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos para la colestasis intrahepática del embarazo afirma que no hay evidencia que respalde o rechace esta práctica, sin embargo ha sido ampliamente adoptada por muchos médicos. Un reciente estudio de población del Reino Unido informó de tasas de parto pretérmino iatrogénico de 17%.¹⁴ La mayoría de los partos tempranos son inducidos y no hay evidencia de que esto dé como resultado tasas más altas de parto por cesárea de emergencia. De hecho, se ha mostrado en dos cohortes retrospectivas y un estudio prospectivo que las tasas de parto quirúrgico e instrumental no se incrementan en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo después de la inducción del trabajo de parto.^{28,76,77}

Como se analiza posteriormente, el riesgo de resultados perinatales adversos se ha relacionado con el grado de elevación de los ácidos biliares séricos maternos. Por tanto, algunos médicos llevan a cabo el parto a las 37 semanas de gestación en embarazos complicados con colestasis intrahepática del embarazo, tiempo en el que los ácidos biliares alcanzan cierto umbral (por ejemplo, 40 micromoles/L) y permiten que aquellos que no llegan a este umbral continúen hasta las 39 semanas de gestación. Sin embargo, hacemos hincapié en

que ningún estudio aleatorio ha establecido el momento óptimo para los embarazos complicados por colestasis intrahepática del embarazo.

COMPLICACIONES

La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado consistentemente a una creciente incidencia de resultados perinatales adversos, incluyendo parto pretérmino espontáneo, estado fetal inestable, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal intrauterina (Fig. 3). Algunos estudios más recientes también han sugerido una asociación con el síndrome de dificultad respiratoria que es independiente del riesgo de parto prematuro.⁷⁸ No obstante, ha existido una gran cantidad de debate en la literatura respecto a la naturaleza precisa del riesgo para el feto y la incidencia real de estos resultados. Esto es en gran parte producto de una falta de consenso sobre los criterios de diagnóstico para la colestasis intrahepática del embarazo y los recientes cambios en las prácticas de manejo, que dificultan evaluar el riesgo plenamente.

Se cree que las complicaciones fetales en la colestasis intrahepática del embarazo se relacionan con altos niveles de ácidos biliares séricos fetales. El feto puede sintetizar ácidos biliares a partir de aproximadamente 12 semanas de gestación, pero se cree que en la colestasis intrahepática del embarazo algunos de los ácidos biliares en el compartimento fetal se derivan de la madre. En el embarazo normal existe un gradiente transplacentario de ácidos biliares que facilita la excreción de estos compuestos tóxicos del feto. Este gradiente se invierte en la colestasis intrahepática del embarazo, dando como resultado una acumulación de ácidos biliares en el suero fetal y meconio.^{26,35,79}

Muchos estudios han intentado establecer una relación entre los parámetros bioquímicos del suero materno y los resultados fetales, particularmente la asociación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y el riesgo de resultados adversos, lo que ha sido examinado en numerosos estudios pequeños.^{5,15} El primer estudio suficientemente grande para demostrar de manera concluyente una asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y resultados perinatales adversos investigó una cohorte de 690 mujeres suecas con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo entre 1999 y 2002.² Éste informó mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo; eventos de anoxia (definidos como parto operatorio a consecuencia de anoxia, puntuación de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, o pH arterial del cordón menor a 7.05); tinción meconial del líquido amniótico, placenta, o líquido amniótico y placenta; y membranas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Además, se estableció una relación entre nivel de ácidos biliares en el suero materno y resultados adversos, de tal manera que para cada incremento de 1 a 2 micromoles/L en el nivel de ácidos biliares, hubo un aumento de 1 a 2% en el riesgo de resultados adversos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el aumento en el riesgo sólo fue estadísticamente significativo en la colestasis intrahepática severa del embarazo (es decir, si el nivel de ácido biliar superaba los 40 micromoles/L) y sólo 17% (96 mujeres) en este estudio presentaba colestasis intrahepática severa del embarazo.

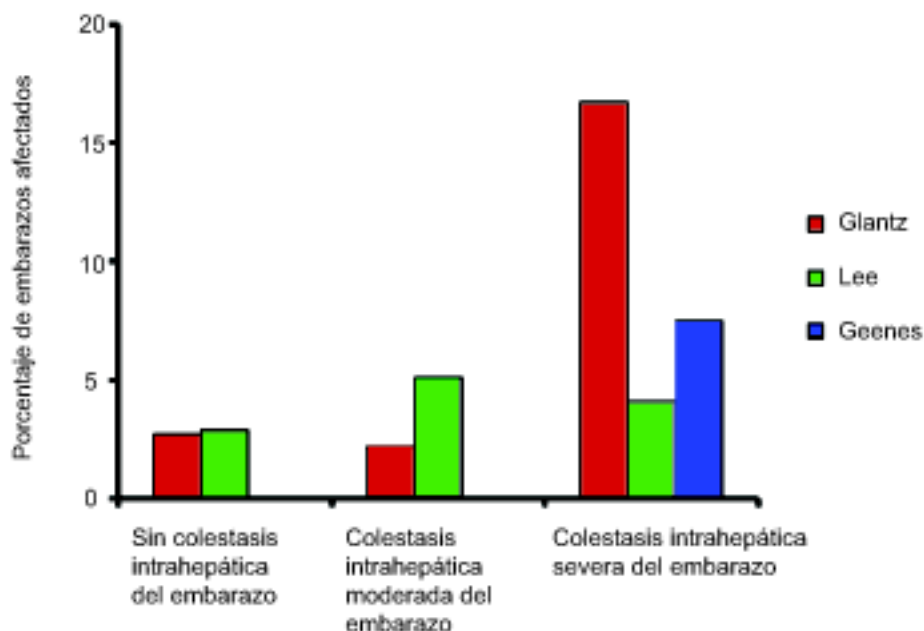


Fig. 3. Gráfica que muestra la incidencia de parto pretérmino espontáneo en estudios que han investigado la relación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y los índices de resultados perinatales adversos.^{7,14,25} La colestasis intrahepática del embarazo se ha clasificado de acuerdo al nivel materno de ácidos biliares; sin colestasis intrahepática del embarazo (menos de 10 micromoles/L), moderada (10–39 micromoles/L), y severa (40 micromoles/L o mayor). Glantz y colaboradores⁷ utilizaron niveles de ácidos biliares maternos en ayuno y Geenes y colaboradores²⁵ usaron niveles de ácidos biliares maternos sin ayuno; Lee y colaboradores⁶ no informaron si las madres estaban en ayuno. Glantz y colaboradores⁷ y Geenes y colaboradores²⁵ usaron niveles pico de ácidos biliares, Geenes y colaboradores²⁵ sólo estudiaron los resultados perinatales en mujeres con colestasis intrahepática severa del embarazo.

Williamson. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol 2014.

Estudios posteriores con poblaciones hispanas, turcas y suecas respaldaron los hallazgos de tasas más elevadas de tinción meconial del líquido amniótico, puntuaciones bajas de Apgar a los 5 minutos y parto pretérmino en pequeñas cantidades de mujeres con colestasis intrahepática severa del embarazo.^{6,8,9,11,12} En conjunto, estos estudios ponen de relieve la importancia de un seguimiento regular de los niveles de ácidos biliares séricos en mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo y sugieren que es posible que las mujeres con niveles de ácidos biliares que no superen los 40 micromoles /L no estén en un riesgo mayor de complicaciones fetales . Esta sugerencia está respaldada por los resultados de un estudio de 713 mujeres en el Reino Unido con colestasis intrahepática severa del embarazo (definida como ácidos biliares séricos sin ayuno superiores a 40 micromoles/L), que fue el primer estudio de resultados perinatales lo suficientemente grande como para evaluar el riesgo de muerte fetal intrauterina en esta condición.¹⁴ Este estudio informó de un aumento significativo de riesgo de parto pretérmino, tanto espontáneo (oportunidad relativa [OR] 2.05, 95% CI: 1.43-2.94) como iatrogénico (OR 7.39, 95% CI: 5.33-10.25), admisión a la unidad neonatal (OR 2.34, 95% CI 1.74-3.15) y muerte fetal (OR 3.05, 95% CI 1.29-7.21), en comparación con mujeres con embarazos saludables de feto único. Al igual que con estudios previos, hubo una relación lineal entre los niveles de ácidos biliares séricos maternos y las tasas de resultados adversos (Fig. 4).¹⁴ Por otra parte, se

informaron mayores tasas de tinción meconial del líquido amniótico asociadas con colestasis intrahepática del embarazo y esto ocurrió en semanas más tempranas de la gestación en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, en comparación con mujeres en un grupo de control.

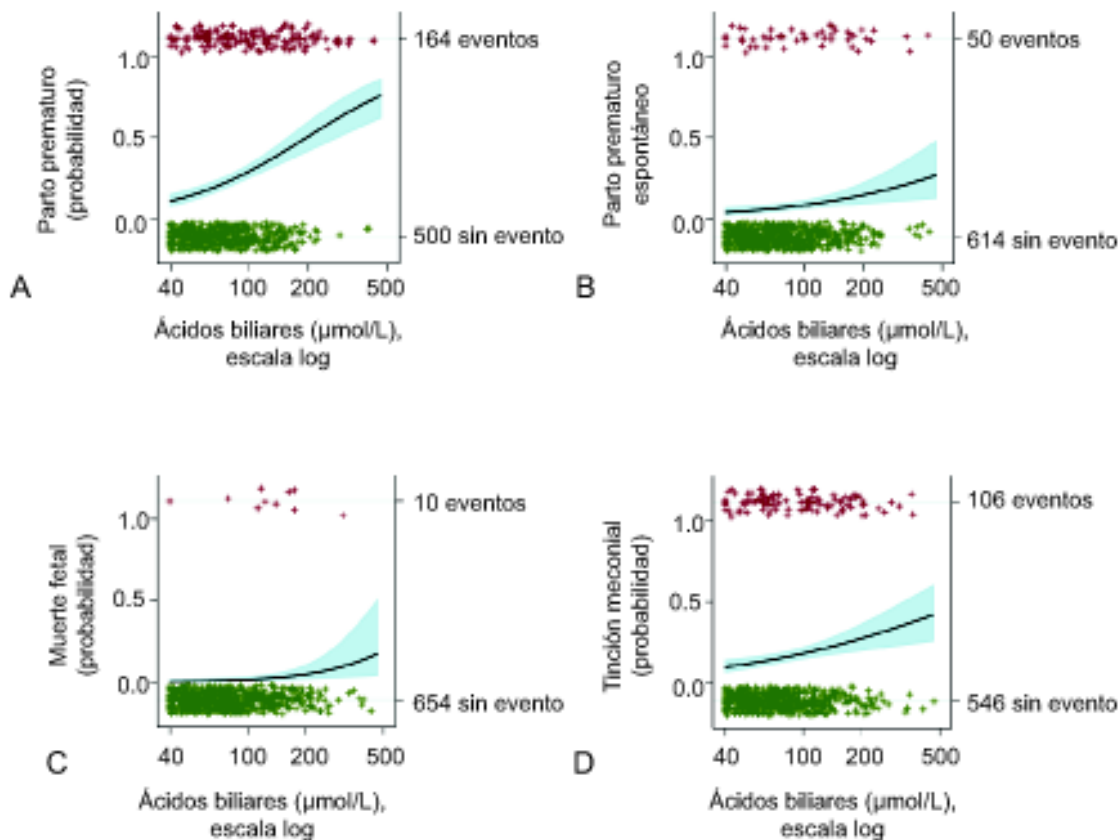


Fig. 4. Gráficos que muestran la relación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y resultados perinatales adversos en una cohorte del Reino Unido en mujeres con colestasis intrahepática severa del embarazo. Se muestra la probabilidad estimada y 95% de intervalos de confianza de parto pretérmino (A), parto pretérmino espontáneo (B), muerte fetal intrauterina (C) y tinción meconial del líquido amniótico (D) en relación con el nivel sérico materno de ácidos biliares. Reimpreso de Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482–91.

Williamson. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2014.

Mecanismos Propuestos para Explicar Resultados Adversos del Embarazo en la Colestasis Intrahepática del Embarazo

Se han informado tasas más altas tanto de diabetes gestacional como de preeclampsia en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.^{12,35,80,81} Curiosamente, de los 10 mortinatos descritos en un estudio reciente de población del Reino Unido, en siete se presentaron complicaciones coexistentes adicionales del embarazo, incluyendo tres casos con diabetes gestacional y dos con preeclampsia.¹⁴ Estos datos sugieren que

las complicaciones maternas coexistentes del embarazo pueden empeorar el pronóstico fetal de la colestasis intrahepática del embarazo.

En estudios con animales, se ha mostrado que los ácidos biliares estimulan la motilidad intestinal y se observó tinción meconial de líquido amniótico en 100% de los corderos que recibieron infusión de ácido cólico.⁸² La infusión de ácido cólico en ovejas también dio lugar a una mayor incidencia de trabajo de parto pretérmino.⁸² Estos hallazgos son respaldados por estudios con roedores, que han mostrado una respuesta en la contractilidad miometrial dependiente de la dosis de ácido cólico.⁸³ Los ácidos biliares causan aumento de la expresión y respuesta de los receptores de oxitocina en las células miometriales humanas y estudios de contractilidad en tiras del miometrio mostraron que se requería menos oxitocina para producir contracción en tiras que habían sido incubadas en ácidos biliares en comparación con los controles.^{84,85}

Con respecto a un mecanismo de muerte intrauterina súbita en la colestasis intrahepática del embarazo, los estudios post mortem de los neonatos con muerte fetal intrauterina de los embarazos con colestasis intrahepática del embarazo han mostrado que la mayoría de los neonatos son de peso adecuado y no presentan signos de insuficiencia útero-placentaria crónica, pero sí muestran evidencias de anoxia aguda.¹⁰ Por tanto, una hipótesis es que los ácidos biliares causan muerte cardíaca súbita secundaria a arritmia. Existen informes de casos de arritmia fetal en colestasis intrahepática del embarazo⁸⁶ y en neonatos con colestasis. Un mayor respaldo para esta hipótesis se da a partir de experimentos *in vitro* en los que la administración de ácidos biliares a cardiomiocitos neonatales de roedores y a cardiomiocitos derivados de células madre embrionarias humanas y murinas provoca arritmias, efecto que se mejora mediante la coadministración de ácido ursodesoxicólico.⁸⁷ Los ácidos biliares también han mostrado que causan marcada vasoconstricción de los vasos coriónicos de la placenta, lo cual puede conducir a anoxia aguda y muerte súbita.⁸⁸

SEGUIMIENTO

A todas las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo se les deben revisar la función hepática y ácidos biliares séricos 6 a 8 semanas después del parto para asegurar la resolución. Las anomalías bioquímicas asociadas a la colestasis intrahepática del embarazo suelen resolverse rápidamente después del parto, pero existen informes de deficiencia hepática persistente en algunas mujeres.^{89,90} A las mujeres con trastorno de la función hepática que se prolonga o con ácidos biliares séricos persistentemente elevados, se les debe investigar plenamente y descartar otras causas de deficiencia hepática, tales como cirrosis biliar primaria e infección por hepatitis C.

Un gran estudio reciente de cohorte de más de 11,000 mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo en uno o más embarazos ha identificado una mayor incidencia de enfermedad hepatobiliar más adelante en el transcurso de la vida.²⁰ Por otra parte, la hepatitis C, la hepatitis crónica, la fibrosis o cirrosis hepática y los cálculos biliares o la colangitis fueron más comunes en mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo en comparación con una población de control. Además de estos hallazgos, se informa que los niños nacidos de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo están en mayor riesgo de índice de masa corporal elevado y dislipidemia a la edad de 16 años.⁹¹

La colestasis y el prurito pueden recurrir en algunas mujeres cuando se enfrentan a la administración de anticonceptivos orales.¹³ Estas mujeres deben recibir orientación sobre métodos alternativos de anticoncepción.

Hasta 90% de las pacientes tienen una recurrencia de colestasis intrahepática del embarazo en embarazos subsiguientes.¹⁶ Se cree que el riesgo de recurrencia es más bajo si el embarazo índice fue un embarazo múltiple. Las mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo deben recibir asesoramiento antes de futuras gestaciones para que puedan estar informadas sobre el riesgo de recurrencia.

CONCLUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno hepático común del embarazo. Se diagnostica en mujeres que presentan prurito e incremento en los niveles de ácidos biliares séricos. Las pacientes afectadas tienen tasas elevadas de trastornos hepatobiliares en etapas posteriores de la vida, pero por lo general presentan colestasis gestacional transitoria. Los niveles de ácidos biliares deben ser monitoreados durante todo el embarazo, ya que hay una creciente evidencia de que los niveles más altos se asocian a un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo la muerte fetal intrauterina. El riesgo de complicaciones fetales aumenta en las mujeres cuyo nivel de ácidos biliares séricos supera los 40 micromoles/L y puede incrementar aún más si la mujer tiene otras complicaciones coexistentes del embarazo tales como diabetes gestacional o preeclampsia. La colestasis intrahepática del embarazo se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico, que reduce el prurito materno y mejora la función hepática. Las políticas de manejo activo con una mayor vigilancia prenatal y parto temprano electivo son comunes y tienen como objetivo reducir el riesgo de muerte fetal tardía. Sin embargo, existe una falta de evidencia sólida ya sea para respaldar o refutar estas prácticas y debe hacerse un juicio individualizado para determinar si los riesgos de un parto pretérmino o temprano superan aquellos de permitir la continuación del embarazo ante la colestasis intrahepática del embarazo. La inducción del trabajo de parto pretérmino en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo no aumenta el riesgo de parto por cesárea de emergencia. Hasta la fecha, no existe evidencia sólida de que el ácido ursodesoxicólico mejore los resultados perinatales o la salud a largo plazo de las madres con colestasis intrahepática del embarazo y sus hijos. Si la investigación futura puede abordar estos problemas, los obstetras tendrán datos que serán muy útiles como base para tomar decisiones de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1137–43.
2. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–74.
3. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282–8.
4. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975;64:155–64.
5. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984;22:91–4.
6. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341–5.
7. Lo TK, Lau WL, Lam HS, Leung WC, Chin RK. Obstetric cholestasis in Hong Kong—local experience with eight consecutive cases. *Hong Kong Med J* 2007;13:387–91.
8. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:975–9.
9. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:602–5.

10. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976;1:870–2.
11. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One* 2012;7:e28343.
12. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120:717–23.
13. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676–81.
14. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482–91.
15. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:313–8.
16. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84–90.
17. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890–5.
18. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod* 2002;17:2897–903.
19. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189–93.
20. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385–91.
21. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999;353:210–1.
22. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:358–64.
23. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit FXR resulting in a pro-cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013;57:716–26.
24. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542–9.
25. Wikström Shemer E, Marschall HU. Decreased 1,25-dihydroxy vitamin D levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1420–3.

26. Brites D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: changes in maternal-fetal bile acid balance and improvement by ursodeoxycholic acid. *Ann Hepatol* 2002;1:20-8.
27. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492-501.
28. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344:e3799.
29. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001;108:1190-2.
30. Kremer AE, Martens JJ, Kulik W, Rueff F, Kuiper EM, van Buuren HR, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology* 2010;139:1008-18,1018.e1.
31. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012;56:1391-400.
32. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:105-13.
33. Tribe RM, Dann AT, Kenyon AP, Seed P, Shennan AH, Mallet A. Longitudinal profiles of 15 serum bile acids in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:585-95.
34. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61:581-7.
35. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:621-5.
36. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28:172-6.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top Guideline No. 43. 2011. Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG43obstetriccholestasis.pdf>. Retrieved October 10, 2013.
38. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ* 2013;347:f6055.
39. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1283-6.
40. Jiang ZH, Qiu ZD, Liu WW, Liu YH, Wang QN, Miao HZ, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its complications. Analysis of 100 cases in Chongqing area. *Chin Med J (Engl)* 1986;99:957-60.

41. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:106–14.
42. Kirkinen P, Ylöstalo P, Heikkinen J, Mäentausta O. Gallbladder function and maternal bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984;18:29–34.
43. Ylöstalo P, Kirkinen P, Heikkinen J, Mäentausta O. Gallbladder volume in cholestasis of pregnancy. *N Engl J Med* 1981;304:359.
44. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, Saarikoski S. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. *Clin Genet* 2001;60:42–5.
45. Reyes H, Ribalta J, González-Cerón M. Idiopathic cholestasis of pregnancy in a large kindred. *Gut* 1976;17:709–13.
46. Dixon PH, Williamson C. The molecular genetics of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med* 2009;2009:65–71.
47. Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, et al. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T.C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol* 2008;14:38–45.
48. Dixon PH, Van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, Thompson RJ, Lammert F, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2009;58:537–44.
49. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008;48:125–32.
50. Castaño G, Burgueño A, Fernández Gianotti T, Pirola CJ, Sookoian S. The influence of common gene variants of the xenobiotic receptor (PXR) in genetic susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:583–92.
51. Owen BM, Van Mil SW, Boudjelal M, McLay I, Cairns W, Elias E, et al. Sequencing and functional assessment of hPXR (NR1I2) variants in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Xenobiotica* 2008;38:1289–97.
52. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, Geenes VL, Chambers J, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007;133:507–16.
53. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383–91.
54. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:133–40.

55. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:109–13.
56. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894–901.
57. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006;26:350–2.
58. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1205–7.
59. 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.
60. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17–21.
61. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399–405.
62. Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;289:541–7
63. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005;129:476–85.
64. Brites D, El-Mir Y, Oliviera N, Marin JJG. Amniotic fluid bile acid changes in the course of ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy [abstract]. *J Hepatol* 1997;26:164A.
65. Brites D, El-Mir Y, Rodrigues CMP, van Zeller H, Marin JJG. Bile acid composition of amniotic fluid and maternal serum in cholestasis of pregnancy and effect of ursodeoxycholic acid [abstract]. *J Hepatol* 1998;28:127A.
66. Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy [see comments]. *J Hepatol* 1998;29:743–51.
67. Geenes VL, Lim YH, Bowman N, Taylor H, Dixon PH, Chambers J, et al. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2011;32:1026–32.
68. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998;28:829–39.

69. Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990;37(suppl 2):122-5.
70. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984;4:274-8.
71. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991;13:1084-9.
72. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:109-11.
73. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:110-4.
74. Kretowicz E, McIntyre HD. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994;34:211-3.
75. 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;37:580-4.
76. Wikström Shemer EA, Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc* 2013;4:17-22.
77. Webster J, Chappell L, Cheng F, Breeze ACG, Lucas N, Plaat F, et al. Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2011;4:66-9.
78. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics* 2004;114:269-72.
79. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:852-6.
80. Atabey S, Duvan CI, Eren U, Turhan NO. Intrahepatic cholestasis and eclampsia: a case report. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:363-9.
81. Goulis DG, Walker IA, de Swiet M, Redman CW, Williamson C. Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:19-27.
82. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:23-6.
83. Campos GA, Castillo RJ, Toro FG. Effect of bile acids on the myometrial contractility of the isolated pregnant uterus [in Spanish]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1988;53:229-33.
84. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:577-82.

85. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:581-2.
86. Al Inizi S, Gupta R, Gale A. Fetal tachyarrhythmia with atrial flutter in obstetric cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:53-4.
87. Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, Salvarani N, Virta M, Wells S, et al. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology* 2011;54:1282-92.
88. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:211-5.
89. Aytaç S, Kargili A, Türkay C. A prolonged gestational intrahepatic cholestasis: a case report. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:206-8.
90. Olsson R, Tysk C, Aldenborg F, Holm B. Prolonged postpartum course of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1993;105:267-71.
91. Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, et al. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013;123:3172-81.