

Colestasis Intrahepática del Embarazo

Dr. Carlos Briceño *
 Dr. Gerardo Marcano **
 Dr. Alberto Zamora ***
 Dra. Fanny Fleitas ****

RESUMEN

Se revisaron 29 trabajos científicos publicados en diversas partes del mundo, encontrándose una incidencia de la colestasis intrahepática del embarazo diez veces mayor en Suecia, Finlandia, Polonia y Chile. El rol etiopatogénico principal recae en los estrógenos. Se inicia en el tercer trimestre del embarazo y el prurito es el rasgo más predominante y perturbador de la enfermedad. Se han usado diversos tratamientos farmacológicos como el fenobarbital, la colestiramina, el Secholex, silimarina, y el 5 adenosil 1 metionina, con buenos resultados sobre todo con el uso del último.

SUMMARY

Twenty nine works, published all around the world have been revised, finding an incidence of the disease "Intrahepatic Cholestasis of pregnancy" being ten times greater in Sweden, Finland, Poland and Chile. Estrogen seem to be the main etiopathogenic factor. It begins after the 6th month of pregnancy, and its principal characteristic is the itching (pruritus). Many treatments have been used, e.g. phenobarbital, colestiramine, secholex, silimarine, and 5 adenosil 1 metionine, getting good results, especially with the last one.

Palabras Claves: Obstetricia. Gastroenterología.
 Colelitiasis. Hígado. Embarazo.

HISTORIA-EPIDEMIOLOGIA

También conocida con el nombre de ictericia recurrente del embarazo, ictericia benigna del embarazo avanzado, colestasis idiopática, o hepatitis colestásica, esta entidad fue primeramente descrita por Ahlfeld en 1883 (21). Sin embargo, no es hasta 1954 cuando Svamborg y Thorling delinear los rasgos clínicos y bioquímicos de esta entidad (21). En 1961 Orellana introdujo el término ictericia benigna del embarazo (11), mientras que, son Kater y Mislis los que en 1967 demostraron que el prurito gravídico es una forma más leve de la misma enfermedad (19).

Recientemente (1987) Kauppila y colaboradores han postulado una interesante teoría en cuanto a la etiología de la enfermedad que involucra el déficit de los sistemas antioxidantes de los microsomas hepáticos como causantes de la misma (12).

INCIDENCIA Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA

Inicialmente descrito en embarazadas suecas, ahora esta enfermedad es reconocida en diferentes partes del mundo. Sin embargo, su frecuencia es más de diez veces mayor en Suecia, Finlandia, Polonia y Chile. En este último país su incidencia es de 2,4% para la forma ictericia y de 13,2% para la forma anictérica. En contraste con esto, en Estados Unidos su frecuencia es menor de un caso por mil embarazos (21).

En nuestro país esta entidad ha sido objeto de varios estudios. Sarría y Sosa encontraron una incidencia de quince casos por cien mil embarazos en un estudio retrospectivo efectuado en el Hospital Miguel Pérez Carreño de Caracas en un período de doce años. En un estudio presentado por Fleitas y colaboradores en el Hospital General del Oeste "Dr. José Gregorio Hernández" de Caracas (Min SA5) se encontró en base a un estudio retrospectivo en un lapso

* Residente de Post-Grado de Ginecología y Obstetricia del Hospital General del Oeste.

** Interno de Ginecología y Obstetricia del Hospital General del Oeste.

*** Especialista II del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General del Oeste.

**** Jefe de Sala de Partos del Hospital General del Oeste.

de trece años una incidencia de 0,02% de afección hepática durante el embarazo en una serie de 526 historias revisadas. De este porcentaje la colestasis intrahepática representó un 10,53%.

Terán, Turmero y Ledezma, publicaron la revisión de un caso clínico de colestasis intrahepática del embarazo en la Maternidad Concepción Palacios en 1984.

Numerosos reportes han mostrado una incidencia significativamente alta de prematuridad, sufrimiento fetal intraparto y hemorragia postparto (8). Así mismo muchas comunicaciones han descrito el comienzo de la colestasis antes del último trimestre del embarazo en el 25% de los casos y raramente al inicio de la gestación (8). Muchas pacientes se presentan con prurito y manifestaciones bioquímicas de colestasis pero sin ictericia (11).

Por todo esto, el término de colestasis intrahepática del embarazo es el que refleja con mayor exactitud la diversidad de este síndrome (2).

ETIOLOGIA

El rol etiopatogénico principal recae en los estrógenos, los cuales provocarían un estasis de la función excretora hepática, sin embargo, el mecanismo por el cual actúan los estrógenos permanece desconocido.

Kauppiä y Col., en un interesante trabajo realizado en 1987 han planteado que la clave pudiese estar en la significativa disminución de selenio observados en el último trimestre de la gestación de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Estos autores finlandeses demostraron que la actividad de la selenio-enzima glutatión peroxidasa está proporcionalmente disminuida con respecto a los bajos niveles séricos de selenio. Se sabe que esta enzima juega un importante papel en los mecanismos antioxidantes a nivel celular (12). En pacientes con colestasis intrahepática del embarazo la disminución de la actividad de la glutatión peroxidasa y una alteración de la función del sistema microsomal del citocromo P-450, también controlado por el selenio, puede conducir a la formación de radicales libres, los cuales causan alteración en la membrana de los hepatocitos y reducen la excreción de bilis, todo ello mediado por la acción oxidante de los estrógenos en presencia de un déficit de los sistemas antioxidantes como el explicado (12).

Se ha postulado una respuesta de "hipersensibilidad" parecida a la vista en reacciones idiosincráticas de ciertas mujeres en respuesta a los estrógenos, por lo que se desarrollaría un síndrome similar al que nos ocupa, en mujeres que ingieren anticonceptivos orales. Esto además explicaría el hecho de que solo una pequeña parte de las mujeres expuestas a concentraciones inusuales de estrógenos como las vistas en el embarazo desarrollan el síndrome.

Los factores dietéticos, étnicos y genéticos también han sido involucrados (11). En las regiones geográficas donde la entidad es más frecuente se ha encontrado en

los pacientes una ingesta de alimentos pobres en selenio y oligoelementos (13). Resulta también interesante que hasta el 28% de los casos reportados en Chile pertenecen a la etnia Araucana (22).

Existen autores que han establecido una asociación de este síndrome con el sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). Así, se cree que hay una tendencia a ser más frecuente en individuos portadores de HLA-BW 16 (23). Otros han negado tal asociación y señalan la posibilidad de una transmisión mendeliana ligada al sexo (9).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) suele iniciarse en el tercer trimestre. El prurito es el rasgo más predominante y perturbador de la enfermedad. Puede llegar a ser tan intenso como para provocar insomnio, fatiga, trastornos mentales y lesiones de rascado. Se inicia sin prodromos y, cuando hay ictericia, ésta se presenta una a dos semanas después del prurito. Tanto éste último como la ictericia suelen desaparecer después del parto. No es frecuente la aparición de síntomas generales, aunque se ha descrito aumento de la emesis en los primeros meses de la gestación. No suele haber dolor abdominal o fiebre y el hígado puede llegar a ser palpable en casos severos. La esplenomegalia no es usual y la coluria se presenta en casos de intensa hiperbilirrubinemia (16). Existe un 23% de asociación con litiasis vesicular producida por cálculos de colesterol (11). Más aún, madres y hermanas de enfermas presentan en más de un 50% cálculos biliares de colesterol.

El síndrome puede aparecer en todos los embarazos ulteriores, presentarse en algunos o sólo en uno de ellos.

En Suecia, 18-44% de las mujeres afectadas tienen antecedentes personales o familiares de este síndrome (2).

Aunque la CIHE representa la segunda causa más frecuente de ictericia en el embarazo, es mandatorio la exclusión de otras causas de ictericia y/o colestasis que puedan presentarse en la gestación. Entre ellas, el hígado graso del embarazo, la hepatitis viral, la lesión por drogas hepatotóxicas y las colestasis obstructivas del embarazo (17).

LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio pueden llegar a orientarnos grandemente hacia el diagnóstico de la presente patología. Podemos observar, que las fosfatasas alcalinas pueden presentar aumentos lábiles de sus valores, pero pueden llegar a ser también 7-10 veces mayores de lo normal y a diferencia de otras anomalías bioquímicas pueden persistir elevadas o aumentar todavía más después del parto (2).

Los niveles séricos de 5'nucleotidasa surfen un incremento, indicando que en este síndrome el aumento de las fosfatasas alcalinas es más de origen hepático que placentario.

La bilirrubina sérica rara vez se eleva a más de 5mg/dl correspondiendo la mayor parte a la fracción conjugada por lo que hay bilirrubinuria.

Las transaminasas séricas pueden ser normales o estar un poco elevadas. Cuando éste último ocurre, oscilan en un rango entre 100 y 200 unidades (2).

Hay estudios que revelan que la sensibilidad y la especificidad de la transaminasa glutámica pirúvica (SGPT) es mayor que el de la glutámico oxalacética (SGOT) en este síndrome.

El colesterol suele estar elevado pero su variación en el último trimestre del embarazo muchas veces no permite hacer ninguna interpretación. La lipoproteína X, que suele asociarse a colestasis de cualquier tipo, también está elevada en esta entidad. Los fosfolípidos, los triglicéridos y las vldl se encuentran elevadas. La hdl está disminuida. Hay elevación de las globulinas alfa 1 y 2 así como de las beta globulinas. La globulina gamma y la albúmina están descendidas. Hay retención de bromosulfaleína (BSE) y alteraciones de su tm (22).

Se ha descrito disminución significativa de los niveles de zinc en esta entidad (13).

La malabsorción de las grasas es una consecuencia bien reconocida en la colestasis del embarazo; es más frecuente la esteatorrea en pacientes que desarrollan la forma icterica de la enfermedad y ésta se correlaciona bien con las anormalidades clínicas descritas en el síndrome y puede ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad, pero desaparece después del parto (20).

Ultimamente han sido publicados trabajos que correlacionan una disminución de los índices de talla/peso en las pacientes que presentan esteatorrea en comparación con las que no la presentan (20).

Larrtiraniu realizó un interesante trabajo sobre los diferentes métodos de laboratorio en el diagnóstico de colestasis del embarazo, donde concluye que los criterios más sensibles para el diagnóstico temprano son: un incremento en ácido cólico y una relación ácido cólico/ácido quenodesoxicólico mayor de 1 (determinado por radioinmunoensayo); así como un incremento en la actividad de la transaminasa glutámica pirúvica. Según este autor, son éstos además, los test más útiles y sensibles en el seguimiento de la enfermedad (14). Sin embargo, dada su complejidad y costo, se han excluido las determinaciones de ácidos biliares por radioinmunoensayo del uso clínico rutinario (1).

ANATOMIA PATOLOGICA

Se han observado cambios en la estructura microscópica del tejido hepático que incluye la dilatación de los conductillos centrolobulillares con proliferación de las células de Kupffer. Los macrófagos se tiñen Pas positivo.

Al microscopio electrónico (ME) se aprecia tumefacción, distorsión y atrofia de los canaliculos biliares, alte-

raciones éstas que suelen regresar después del parto y no guardan concordancia con la severidad clínica de la enfermedad (10).

COMPLICACIONES FETALES Y MATERNAS

La afectación del recién nacido producto de madre que sufre esta patología es variable.

Hay reportes que informan una incidencia de hasta el 36% de partos prematuros (1), señalando los estudios de autopsias en estos fetos, signos de hipoxia Intrauterina y una alta asociación con asfixia intraparto (19).

Hay series, donde no se han encontrado aumentos significativos en las tasas de prematuridad ni de mortalidad fetal (2) y en otras sin embargo, se revela un aumento de obitos fetales inexplicables (21).

No existe una explicación veraz que precise la alta incidencia de prematuridad en las series donde se ha producido, y en ello se ha involucrado alteraciones en las síntesis fetales de esteroides.

El hígado fetal tiene una reducida capacidad de convertir el 16-alfa-hidroxiato-dehidroepiandrosterona (DHAS) en el mayor precursor inerte del estriol; así las altas concentraciones de DHAS puede alcanzar la placenta y ser metabolizado en una vía alterna del metabolismo esteroideo a la hormona activa, estradiol, y éste concretamente el 17 beta-estradiol actuaría catalizando el inicio del trabajo de parto (15).

La presencia de niños con líquido meconial aumenta cuatro veces la tendencia a scores de apgar más bajos, y éste ocurre con más frecuencia en fetos de pacientes con colestasis del embarazo.

Los marcadores bioquímicos de la función foto placentaria, el estriol y el lactógeno placentario humano no son efectivos en estos casos para predecir el sufrimiento fetal.

Larrtiraniu y Tulenheimo (14) consideran a los embarazos con colestasis intrahepática de alto riesgo. Así mismo, ellos recalcan que los niveles de ácidos biliares determinados por radioinmunoensayo reflejan bien la severidad de la colestasis y permiten predecir su curso. Concluyen, que es conveniente la inducción del parto una o dos semanas antes del término, aún en casos sin signos de sufrimiento fetal, a fin de reducir los riesgos de muertes fetales (14). Sin embargo, hay autores que no están de acuerdo con la inducción del parto (2).

El principal método con el cual nosotros podemos tener información acerca de la condición fetal es el monitoreo ante e intra parto de la frecuencia cardíaca fetal (2,4).

Veinte por ciento de los pacientes con colestasis del embarazo presentan hemorragia significativa en el postparto inmediato (11) esto se debe a una disminución de la síntesis hepática de los factores dependientes de la

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

vitamina K. Por esta razón, es aconsejable el uso profiláctico de la vitamina K en la madre (1). No está incrementada la incidencia de abortos, ni de retardos de crecimiento intrauterino.

DIAGNOSTICO

La colestasis del embarazo es una entidad clínica poco frecuente, caracterizada por prurito generalizado que aparece en la segunda mitad del embarazo, con hallazgos de laboratorio de colestasis y leve daño hepatocelular. Los casos con hiperbilirrubinemia e ictericia son denominados colestasis intrahepática del embarazo, mientras que las pacientes con bilirrubina normal son clasificadas como prurito gravídico y son una forma más leve de la misma enfermedad (3).

Un riesgo elevado de partos prematuros y muertes fetales así como de sufrimiento fetal intraparto está asociado con ambas formas de la enfermedad (11).

Las alteraciones clínicas y bioquímicas retornan a lo normal poco después del parto y no han sido identificados signos de enfermedad hepática crónica en las madres, a excepción de una exagerada respuesta a los estrógenos (2).

La hemorragia postparto significativa es una complicación materna bien demostrada; la historia familiar, la relación con los síntomas del embarazo y los anticonceptivos orales apoyan el diagnóstico (11).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con todas aquellas causas que provoquen colestasis y/o daño hepatocelular durante el embarazo o coincidente con éste (1).

Entre algunas entidades tenemos la hepatitis vírica, la colelitiasis, la degeneración grasa del hígado, la cirrosis biliar primaria y la colestasis por drogas (1).

En raros casos es necesaria la biopsia para el diagnóstico diferencial aunque la ecosonografía puede ser de gran utilidad en el descarte de ictericia obstructiva extrahepática como la ocasionada por cálculos (asociados a la entidad en una cuarta parte de los casos).

TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a disminuir los niveles séricos y cutáneos de ácidos biliares, para aliviar así el prurito (2).

Ha sido empleado el fenobarbital a dosis de 30 mg por kg. de peso por vía oral fraccionando la dosis en tres tomas. También se ha usado la colestiramina a dosis de 12 gramos por día y además la asociación de ambas, sin embargo, la combinación no ha probado ser más efectiva (11).

Con la colestiramina puede haber náuseas, anorexia, meteorismo y estreñimiento, por lo cual no debe administrarse a dosis mayores de 20-30 gramos por día por el riesgo de esteatorrea y malaabsorción de vitaminas liposolubles (18).

Se ha utilizado un secuestrador de ácidos biliares denominado PDX-Chloride (Secholex) el cual no produce interferencia con la absorción de las grasas y produce desaparición del prurito en hasta un 80% de los casos. Solo se observó constipación con este producto (1).

También se ha utilizado una sustancia natural llamada Silimarina, la cual es extraída del *Silybum marianum*; la dosis es de 140 mg cada 8 horas, es inócua sobre el binomio madre feto, tiene excelente acción sobre la disminución del prurito y se obtuvieron recién nacidos de mayor peso y hubo disminución de partos prematuros (1).

Se ha descrito un caso de reversión completa del síndrome después de una monomacrodosis de 5-adenosil-L-metionina sin aparentes efectos colaterales salvo sensación nauseosa intensa (5).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Abud, Amadeo.- Colestasis intrahepática del embarazo. Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev. Gin. Obst. 2; 20-34, 1984.
- 2 Burrow-Ferris.- Complicaciones médicas durante el embarazo. 2da. Edición. Ed. Médica Panamericana, 314-17, Argentina 1987.
- 3 Chianale, J.- Development of pruritus in cholestasis of pregnancy and its relation to the serum concentration of bile acids. Rev. Med. Child. 110; 538-41, 1982.
- 4 Fuchs, V. et al.- Intrauterine fetus development in the course of cholestatic hepatitis in pregnant women. Cesk Gynecol 45: 619-25, 1980.
- 5 Frezza, M.- Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. Hepatology 4:274-8, 1984.
- 6 Heikkinen, J.- Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J. Obst. et Gynecol. 61:581-87, 1983.
- 7 Heikkinen, J.- Serum bile acids levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or colestiramine. Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 14: 153-62, 1986.
- 8 Holub, Z.- Evaluation of the consequences of cholestatic hepatitis in pregnancy. Cesk Gynecol 48:187-9, 1983.
- 9 Holzbach, R. T.- Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of sex-limited, dominant trait. Gastroenterology 85: 175-9, 1983.
- 10 Jiang, Z.- Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its complications. Analysis of 100 cases in Chonyqing area. Chin. Med. J. 99:957-60, 1986.

- 11 Jonhaston, W.; Baskett, T.- Obstetric cholestasis. A 14 years review. *J. Obst. et Gynecol.* 133:299-01, 1979.
- 12 Kauppila, A.; Korpela, H.; Maija, U.; Yrjanheikki, E.- Low serum selenium concentration and peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. Med. J.* 294(6565): 150-2, 1987.
- 13 Kiiholma, P.- Serum copper and zinc concentrations in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a controlled study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol* 21:207-12, 1986.
- 14 Larrtiranieu, T.; Tulenheimo.- Maternal serum bile acids levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int. Gynecol. Obstet.* 22:91-4, 1982.
- 15 Levitz, M.- Intermediary metabolism of estriol in pregnancy. *J. Steroid Biochem.* 48:187-9, 1984.
- 16 Mordzewska, R.- Diagnostic difficulties in the differentiation between intrahepatic cholestasis in pregnant and initial stage of acute viral hepatitis. *Ginekol. Pol.* 56:321-5, 1985.
- 17 Pereda-Torres, J.- Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A prospective study. *Med. Clin.* 73:376-9, 1982.
- 18 Qui, Z.- Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical analysis and follow up of 22 cases. *Chin. Med. J.* 96:902-6, 1983.
- 19 Reid, R.; Ivery, K.; Rencoret, R.; Storcy, D.- Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br. Med. J.* 1:870-2, 1976.
- 20 Reyes, H.- Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 93:584-90, 1987.
- 21 Reyes, H. et al.- The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann. Int. Med.* 88:487-93, 1978.
- 22 Reyes, H. et al.- The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Lessons from Chile. *Hepatology* 1:87-96, 1982.
- 23 Reyes, H. et al.- HLA in chilcans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 4:403-6, 1982.
- 24 Samelson, K. et al.- Radioimmunoassay of serum bile acids in normal pregnancy and in recurrent cholestasis of pregnancy, and in recurrent cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 5:417-20, 1980.