UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

Acta Individual de Graduación No. 18679

DEPENDENCIA FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA MEDICINA

APROBACION DEL PROGRAMA Resolución 10469 de octubre de 1973 del Ministerio de Educación Nacional

FECHA Febrero 24 de 1995

LUGAR Teatro Camilo Torres

En la fecha y lugar señalados se reunieron los doctores Samuel Alberto Arango Rico, Decano, Jaime Bedoya Restrepo, Vicedecano, Ana Eugenia Arango Restrepo, Asistente Asuntos Estudiantiles ,de con el propósito de conferir el título de MEDICO Y CIRUJANO a JADER DE JESUS GOMEZ GALLEGO identificado con cédula de ciudadanía No. 70.903.160 de Marinilla (Ant)

El secretario leyó la providencia por la cual el señor Rector autorizó la ceremonia de graduación y el Presidente tomó al graduando, este juramento.

"JURAIS A DIOS Y PROMETEIS A LA PATRIA ACATAR Y CUMPLIR LA CONSTITUCION Y LAS LEYES DE LA REPUBLICA, SOSTENER SU INDEPENDENCIA Y LIBERTAD, PRACTICAR VUESTRA PROFESION DE ACUERDO CON LAS NORMAS DE MORAL PROFESIONAL Y TRABAJAR POR EL PROGRESO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA? A lo cual contestó el graduando: SI JURO.

El Presidente agregó: SI ASI LO HICIEREIS, DIOS Y LA PATRIA OS LO PREMIEN, SI NO, EL Y ELLA OS LO DEMANDEN."

Seguidamente el Señor Presidente entregó al graduando el Diploma por medio del cual la Universidad en nombre de la República, lo declara idóneo para el ejercicio de la profesión de MEDICO Y CIRUJANO

Finalmente se leyó la presente acta y se suscribió por:

SAMUEL A. ARANGO RICO
Presidente

JAIME BEDOYA RESTREPO
Secretario

Titular JADER DE JESUS GOMEZ GALLEGO.

Para luego ser refrendada por

JAIME RESTREPO CUARTAS
Rector de la Universidad

LUIS FERNANDO MEJIA VELEZ
Secretario General de la Universidad

RE 170214

Firmado por: JAIME RESTREPO CUARTAS
Universidad De Antioquia
2019/02/15 04:09:38.085

Firmado digitalmente conforme la legislación colombiana vigente. Para verificar la autenticidad del documento, diríjase a www.udea.edu.co, Servicios en línea, Verificación de actas y diplomas, e ingrese el código: **ZX70903160**, o escanee el código QR.

EN NOMBRE DE

LA REPUBLICA DE COLOMBIA

Y POR AUTORIZACION
DEL MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL

LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

EN ATENCION A QUE

Jader de Jesús Gómez Gallego

HA COMPLETADO TODOS LOS REQUISITOS QUE LOS ESTATUTOS UNIVERSITARIOS EXIGEN PARA OPTAR AL TITULO DE

MEDICO Y CIRUJANO

LE EXPIDE EL PRESENTE DIPLOMA. EN TESTIMONIO DE ELLO, SE FIRMA Y REFRENDA CON LOS SELLOS RESPECTIVOS EN MEDELLIN, EL DIA 24 DEL MES DE FEBRERO DE 1995

RECTOR DE LA UNIVERSIDAD

RECTORIA

Jader de Jesús Gómez Gallego.
TITULAR
C.C. Nº 70.903.160 DE Marinilla (Ant.)

DECANO DE LA FACULTAD

FACULTAD DE MEDICINA
DECANO

SECRETARIO GENERAL

REGISTRADO AL FOLIO Nº DEL LIBRO DE REGISTROS DE DIPLOMAS Nº
GOBERNACION DE ANTIOQUIA - SECRETARIA DE EDUCACION

17890

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION SECCIONAL DE SALUD DE ANTIOQUIA
Reconócese este título para todos los efectos legales 5-1380 - 8 NOV. 1996
Resolución Nº _____ Fecha _____

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

1803

PERSONERÍA JURÍDICA LEY 71 DE 1878 DEL ESTADO SOBERANO DE ANTIOQUIA Y LEY 153 DE 1887

Acta de Graduación 38820

DEPENDENCIA: Facultad de Medicina
APROBACION DEL PROGRAMA: Acuerdo Académico 0148 de Ago 04 de 1999
PROGRAMA: Especialización en Ginecología y Obstetricia

El 07 de Septiembre de 2001, se reunieron las Directivas de la Universidad de Antioquia, con el propósito de conferir el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

a:

Jader de Jesús Gómez Gallego

identificado con cédula de ciudadanía 70903160

El secretario de la ceremonia leyó la providencia por la cual el Sr. Vicerrector de Docencia autorizó esta graduación. A continuación el presidente de la ceremonia tomó al graduando el juramento correspondiente y procedió a la entrega del Diploma y el Acta de Grado.

En constancia se firma esta acta en la ciudad de Medellín, República de Colombia.

JAIME RESTREPO CUARTAS
RECTOR

MARTA NORA PALACIO ESCOBAR
SECRETARIA GENERAL

ALBERTO URIBE CORREA
DECANO

08575

LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

1803

PERSONERÍA JURÍDICA LEY 71 DE 1878 DEL ESTADO SOBERANO DE ANTIOQUIA Y LEY 153 DE 1887

EN ATENCIÓN A QUE

Jader de Jesús Gómez Gallego

identificado con cédula de ciudadanía 70903160

HA COMPLETADO TODOS LOS REQUISITOS QUE LOS ESTATUTOS UNIVERSITARIOS

EXIGEN PARA OPTAR AL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

LE EXPIDE EL PRESENTE DIPLOMA. EN TESTIMONIO DE ELLO, SE FIRMA EN MEDELLÍN

REPÚBLICA DE COLOMBIA, EL 07 DE SEPTIEMBRE DE 2001

JAIME RESTREPO CUARTAS
RECTOR

MARTA NORA PALACIO ESCOBAR
SECRETARIA GENERAL

ALBERTO URIBE CORREA
DECANO

16358

THOMAS GREG & SONS.

Universidad de Antioquia – Facultad de Medicina
Departamento de Ginecología y Obstetricia

JADER DE JESÚS GÓMEZ GALLEGÓ

HOJA DE VIDA:

FORMACIÓN ACADÉMICA

Especialización en Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, 2001.

Pregrado Medicina. Faculta de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, 1995

ASISTENCIA A CONGRESOS Y ACTUALIZACIONES:

Curso Taller Paciente Obstétrica de Alto Riesgo - Anestesia y Cuidado Crítico materno. Realizado en el Centro de Convenciones Hotel Las Américas, Cartagena de Indias, 21 y 22 de julio 2006.

Curso Reanimación Cardiopulmonar Básica y Avanzada en Escenarios Ginecoobstétricos. Salamandra, Medellín, 23 y 24 de julio 2005.

Curso ALSO (Advance Life Support in Obstetrics) American Academy of Family Physicians. Medellín, 16 de julio 2009.

Código Azul Ginecoobstétrico. Salamandra. Centro Internacional de Entrenamiento en Urgencias y Emergencias. Medellín, septiembre 2011.

II Simposio Motivos de Consulta Frecuentes en Ginecología y Obstetricia. Medellín, 25 de noviembre 2011.

Curso Taller Soporte Avanzado de Vida. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, julio 2012.

Expert Meeting en Infecciones del Tracto Urinario No complicadas. Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas – CIDEIM. Santiago de Calí: 11 y 12 de julio de 2013.

WSC Spotligh: Maternal and Neonatal Sepsis. A Free Online Congress by WHO and GSA. 12 de septiembre de 2017.

Curso de Soporte Vital Avanzado. Hospital Universitario San Vicente Fundación Medellín. Proveedor de SVB/BLS. 12 de junio de 2.019.

PUBLICACIONES

Libro de memorias IX Curso de Actualización en Ginecología y Obstetricia para médicos generales. "**Cardiopatías y Embarazo**". Universidad de Antioquia. 2001. Pág. 95-132.

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. "**Preeclampsia y Anticuerpos Antifosfolipidos**". Vol. 51. # 3. Pág. 179-183. 2001.

"**Hipertensión inducida por el embarazo**". Primer curso de actualización en conocimientos médicos generales realizado por la ANIR seccional Antioquia. Memorias del curso que se encuentran en medios digitales CD ROM.

Libro de memorias del XI Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Hemorragia Posparto**". Universidad de Antioquia. 2003. Pág. 139-155.

Libro de memorias del XII curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Tromboprofilaxis en cirugía ginecológica y Obstétrica**". Universidad de Antioquia. 2004. Pág. 235-256.

Libro de memorias del XIV Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Síndrome febril del puerperio**". Universidad de Antioquia. 2006. Pág.75-92.

Libro de memorias del XV curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Crisis hipertensiva durante la gestación**". Universidad de Antioquia. 2007. Pág. 93-112.

Libro de memorias del XVI curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Infección Urinaria durante el embarazo**". Universidad de Antioquia. 2008. Pág. 131-144.

Libro de memorias del XVII curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Complicaciones Médicas de la Preeclampsia**". Universidad de Antioquia. 2009. Pág. 83-103.

Libro de memorias del XVIII curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Diagnóstico diferencial de la amenaza de parto pretérmino**". Universidad de Antioquia. 2010. Pág.103-113.

Libro de memorias del XIX curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Infección Urinaria durante el embarazo**". Universidad de Antioquia. 2011. Pág. 55-70.

Libro de memorias del XX curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Infección por VIH durante la gestación**". Universidad de Antioquia. 2012. Pág. 59-70.

Libro de memorias del Curso Regional de Medicina Interna - Salud en la Mujer. "**Anticoncepción para el Internista**". Asociación Colombiana de Medicina Interna. 2011. Pág. 47-67.

Libro de texto de Ginecología y Obstetricia del departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia: **Obstetricia y Ginecología Texto Integrado.** Octava edición. Capítulo "**Asma y Neumonía durante la gestación**". Pág. 287-292.

Libro de texto de Ginecología y Obstetricia del departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia: **Obstetricia y Ginecología Texto Integrado.** Novena edición. Actualmente en imprenta; capítulos: Náuseas y vómitos durante la gestación, neumonía durante la gestación, asma durante la gestación e inducción del trabajo de parto.

Coautor del libro: "**Aspectos Claves en Obstetricia**". Colección Aspecto Claves de la CIB (Corporación para Investigaciones Biológicas). Primeredición. Año 2013.

Autor del capítulo: "**Hemorragia Obstétrica**". Guía Práctica de Urgencias Tomo III. Urgente Saber de Urgencias 2012-2013. Pág. 25-37.

Autor de dos guías de atención obstétricas de la Universidad de Antioquia con los siguientes temas: Fiebre puerperal y Diabetes durante la gestación.

Autor del artículo: "**Signos de alarma en el posparto inmediato y patologías posparto, cómo detectarlas oportunamente**". Publicado en el cuaderno número 4 de 2008 del programa de Educación continua EDUCON ASCOFAME Y SUSALUD.

Memorias Digitales del XXVI Curso de actualización en Ginecología y Obstetricia del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia. Ponencia: VIH durante la Gestación. Páginas: 20 – 35.

PONENCIAS

Expositor IX Curso de Actualización en Obstetricia y Ginecología. "**Cardiopatías y Embarazo**". Universidad de Antioquia. Medellín, 2001.

Expositor en el Primer Curso de Actualización en Conocimientos Médicos Generales realizado por la ANIR Seccional Antioquia. Medellín, 22 y 23 de febrero 2001. Ponencia: "**Hipertensión Inducida por el Embarazo**".

Expositor en los Cursos de Actualización en Obstetricia y Ginecología del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia en sus versiones: IX, XI, XII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX. Medellín.

Expositor en la actividad Sábados del Hospital, realizado por el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Ponencia: "**Hemorragias del Tercer Trimestre**". Auditorio de Vizcaya. Envigado, 26 de octubre 2002.

Expositor en la actividad Sábados del Hospital, realizado por el Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Ponencia: "**Síndrome hipertensivo asociado al embarazo**". Auditorio del Hospital Infantil. Medellín, septiembre 2006.

Conferencista en el X C**ongreso Colombiano de Perinatología**. Módulo de reanimación cardio cerebro pulmonar en la embarazada. Medellín, 28 al 30 de junio 2007.

Expositor en la Diplomatura en Áreas Clínicas y Quirúrgicas. Cohorte V. Septiembre 2 de 2016. Tema: Preeclampsia. Lugar: Auditorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Expositor en la Diplomatura en Áreas Clínicas y Quirúrgicas. Cohorte VI. Año 2017. Tema: Preeclampsia. Lugar: Auditorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Expositor en el XXVI Curso de actualización en Ginecología y Obstetricia del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia. Ponencia: VIH durante la Gestación. Páginas: 20 – 35. Año 2018.

Expositor en la Diplomatura en Áreas Clínicas y Quirúrgicas. Cohorte VII. Noviembre 9 de 2018. Tema: Preeclampsia. Lugar: Auditorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Expositor en la Diplomatura en Áreas Clínica y Quirúrgicas. Cohorte VIII. Tema: Tromboembolismo Pulmonar durante la Gestación. Universidad de Antioquia.

RECONOCIMIENTOS OBTENIDOS:

PRIMER PUESTO en el **VII CONGRESO DE MEDICINA PERINATAL**. Medellín, 22 al 24 de febrero 2001. Premio al trabajo "**ASOCIACIÓN ENTRE ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA Y ANTI B2 GLICOPROTEÍNA I CON PREECLAMPSIA ANTES DE LAS 35 SEMANAS DE GESTACIÓN**". Trabajo realizado para optar por el título de especialista en Ginecología y Obstetricia, coordinado por Dr. Jorge Mario Gómez Jiménez, profesor del Departamento de Obstetricia y Ginecología.

PREMIO AL MAESTRO. Otorgado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, según consta en el acta No. 155 del 23 de agosto 2006. Este reconocimiento se entrega al profesor que se haya destacado en sus labores docentes y que haya sido evaluado como excelente por el mayor número de estudiantes, en criterios relacionados con el dominio del saber, la utilización de

metodologías innovadoras, el respeto, la capacidad de motivación, el liderazgo, la objetividad, la imparcialidad, la producción de material docente, la creatividad, el logro de los objetivos propuestos, y la articulación en mayor o menor grado de la docencia con la investigación y la extensión.

PREMIO AL MEJOR PROFESOR del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Antioquia. Otorgado por los residentes del departamento el 21 de junio 2006; en reconocimiento a la dedicación y excelencia en la labor docente.

Documento Nº 1

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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 pedigríes 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 fernesoide. 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 fernesoide, 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 excoriación. 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 pruritógeno 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 ictéricas, 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 Erupción máculopapular
Enfermedad sistémica	Historia de enfermedad hepática, renal o tiroidea	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
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, nausea, 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 pedigríes 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 flopasa 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.

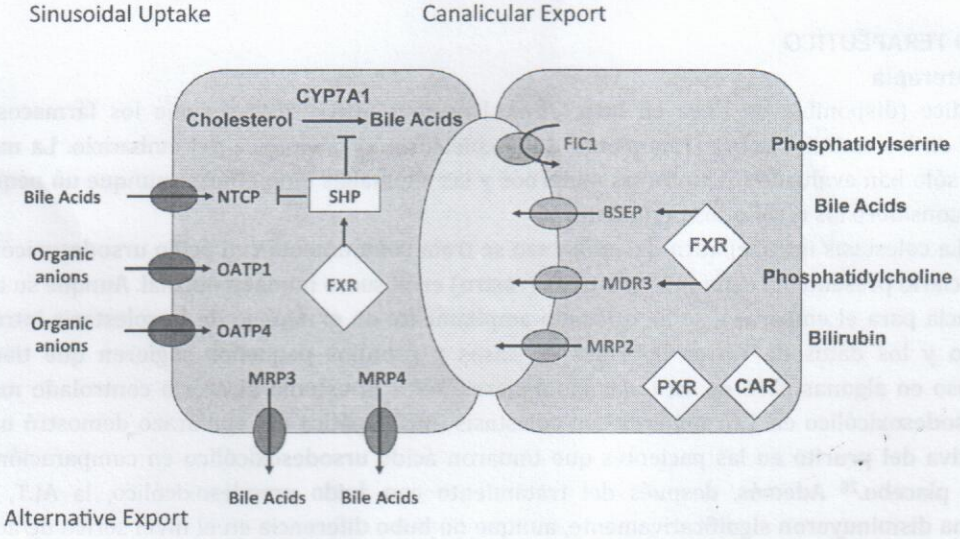

Fig. 1. Esquema que muestra las principales de proteínas hepatobiliares de absorción y exportación que participan en la homeostasis de ácidos biliares y sus especificidades de substrato. La síntesis y homeostasis de ácidos biliares están rigurosamente reguladas por el receptor nuclear de hormonas, receptor X fernesoide (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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 fernesoide, codificado por *NR1H4*. Cuatro variantes heterocigóticas poco comunes del receptor X fernesoide 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 (rastro) 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 ursodesoxicólico[63] (Fig. 2). Se ha sugerido, por tanto, que los dos fármacos utilizados en combinación pueden ser más eficaces que sólo la monoterapia.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

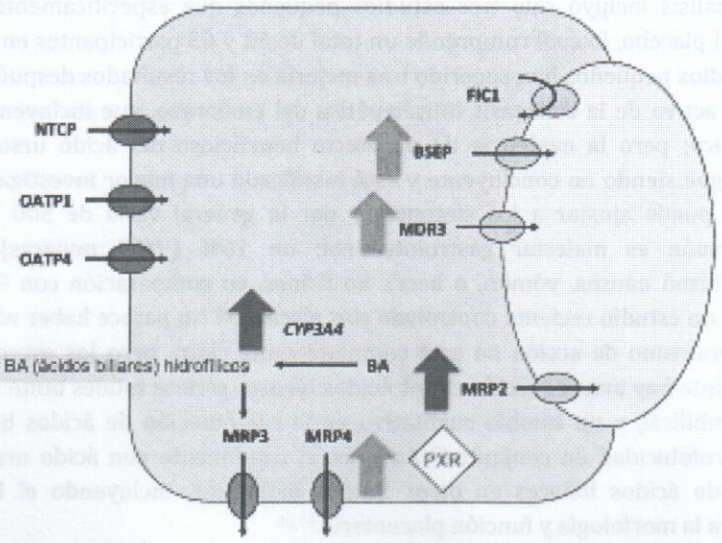

Fig. 2. Esquema que muestra los efectos complementarios del ácido ursodesoxicólico (flechas color naranja) y rifampicina (flechas moradas) en el tratamiento de la enfermedad hepática colestática. El ácido ursodesoxicólico incrementa la excreción canalicular de ácidos biliares y fosfatidilcolina mediante 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

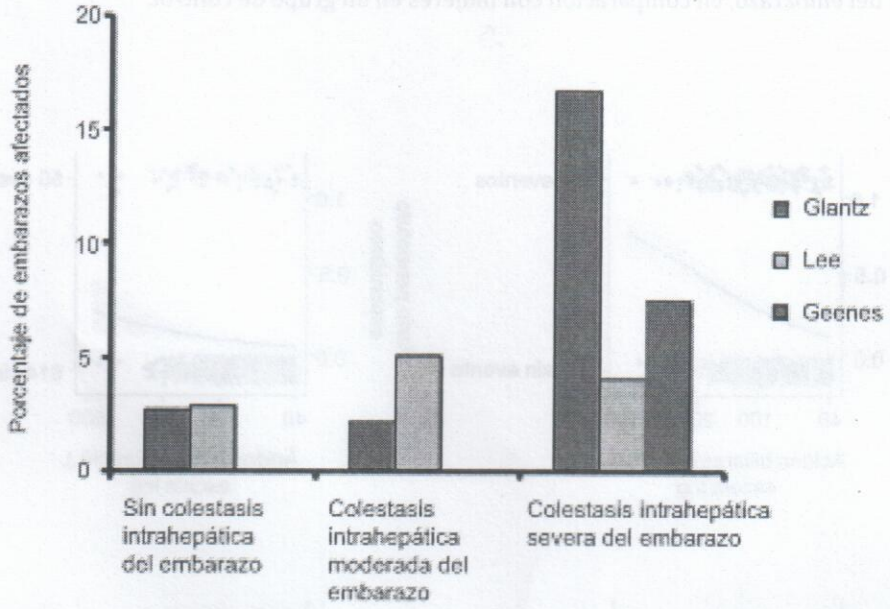

Fig. 3. Gráfica que muestra la incidencia de parto pretérmino espontáneo en estudios que han investigado la relación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y los índices de resultados perinatales adversos.[7,14,25] La colestasis intrahepática del embarazo se ha clasificado de acuerdo al 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 colaboradores[7] utilizaron niveles de ácidos biliares maternos en ayuno y Geenes y colaboradores[25] usaron niveles de ácidos biliares maternos sin ayuno; Lee y colaboradores[6] no informaron si las madres estaban en ayuno. Glantz y colaboradores[7] y Geenes y colaboradores[25] usaron niveles pico de ácidos biliares, Geenes y colaboradores[25] 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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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.

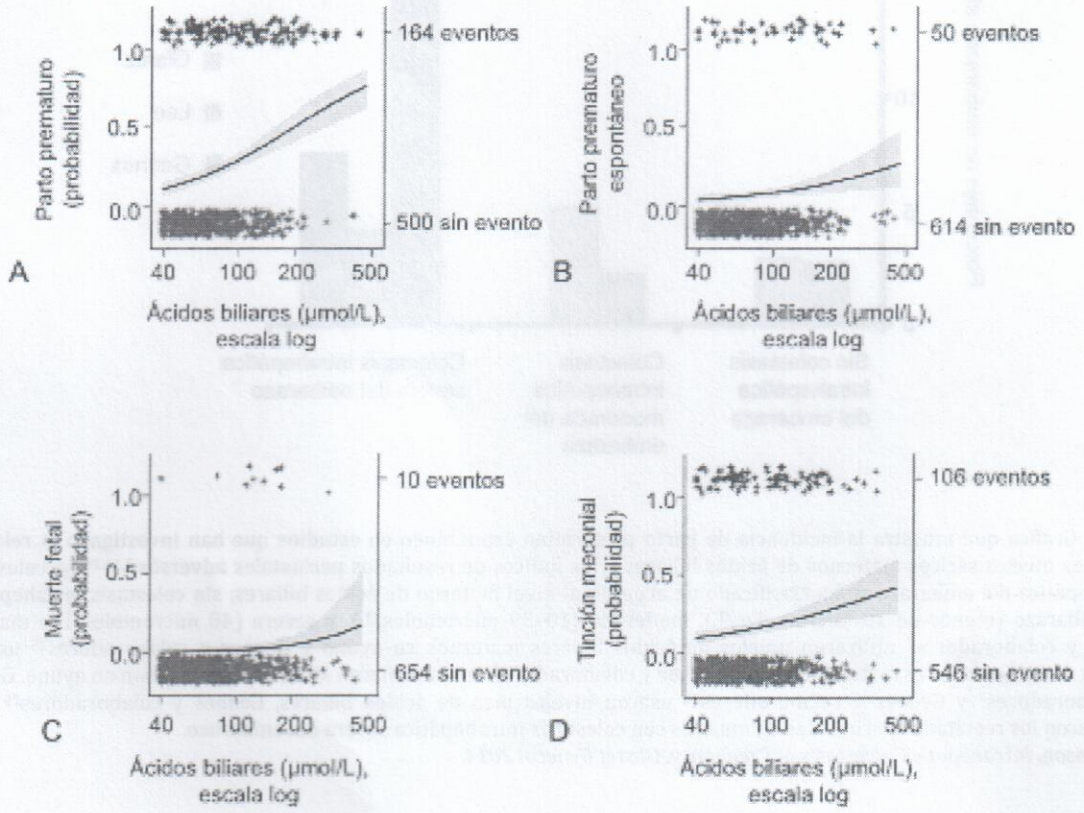

Fig. 4. Gráficos que muestran la relación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y resultados perinatales adversos en una cohorte del Reino Unido en mujeres con colestasis intrahepática severa del embarazo. Se muestra la probabilidad estimada y 95% de intervalos de confianza de parto pretérmino (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

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 intestina 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 embarazo[86] 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 las 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 hepatosis. 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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. Wikstron 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, Bréchot 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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. Ylötalo 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-Lmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Perinat Med 2006;34:383–91.

54. Diaferia A, Nicastri 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 Technolog Med Sci 2006;26:350–2.

58. Nicastri 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, Tailor 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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 myometral 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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

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.

© 2014 The American College of Obstetricians and Gynecologists
www.greenjournal.org

Documento Nº 2.

E – 4-0369

EMC

Hepatopatías gravídicas

Y. Bacq

La aparición de una hepatopatía durante el embarazo debe evocarse fácilmente y confirmarse con rapidez mediante la realización de pruebas hepáticas. La hiperémesis gravídica, que corresponde a los vómitos incoercibles del embarazo, puede acompañarse de perturbaciones de las pruebas hepáticas y, a veces, de ictericia. La colestasis intrahepática gravídica se manifiesta por un prurito en la segunda parte del embarazo. El prurito es un síntoma invalidante para la madre, y la aparición de la colestasis representa un embarazo de riesgo para el feto. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico es eficaz sobre el prurito y las pruebas hepáticas. Es el tratamiento propuesto de entrada después de la confirmación del diagnóstico. Una colestasis también puede tener relación con una infección bacteriana o vírica intercurrente. La aparición de una colestasis durante el embarazo puede ser la primera manifestación de una colestasis crónica, que puede producir una fibrosis hepática a largo plazo. Por lo tanto, en todos los casos, es conveniente verificar la normalización de las pruebas hepáticas a distancia del parto. Los principales síntomas de la esteatosis hepática aguda gravídica son náuseas o vómitos, dolor abdominal o un síndrome poliuropolidípsico durante el tercer trimestre. La extracción del feto de urgencia es el principal tratamiento. En las mujeres que padecen hipertensión arterial gravídica, la aparición de un síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia) es un elemento de mal pronóstico que induce a considerar la extracción del feto.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Colestasis; Embarazo; Esteatosis hepática; Hepatopatía; Vómitos

Plan

- **Introducción** 1
- **Hígado y embarazo normal** 2
- **Afectación hepática asociada a hiperémesis gravídica** 2
- **Colestasis intrahepática gravídica** 3
  - Prevalencia 3
  - Clínica 3
  - Diagnóstico diferencial de la CIG 3
  - Pronóstico materno 4
  - Pronóstico fetal 4
  - Tratamiento médico 4
  - Conducta práctica obstétrica 4
  - Seguimiento durante el embarazo 4
  - Recomendaciones para los embarazos posteriores y la anticoncepción 5
  - Seguimiento de la madre a distancia del parto 5
  - Fisiopatología 5
- **Esteatosis hepática aguda gravídica** 5
  - Incidencia 5
  - Clínica 5
  - Histología 6
  - Pronóstico 6
  - Tratamiento 6
  - Fisiopatología 6
- **Lesiones hepáticas de la preeclampsia** 7
- **Conclusión** 7

Introducción

Las hepatopatías observadas durante el embarazo pueden clasificarse en tres grupos [1]:

- las hepatopatías gravídicas relacionadas con el embarazo de manera específica;
- las hepatopatías agudas intercurrentes que aparecen de manera fortuita durante el embarazo;
- las hepatopatías crónicas (preexistentes al embarazo) que pueden ponerse de manifiesto por el embarazo o diagnosticarse fortuitamente durante el embarazo.

El grupo de las hepatopatías gravídicas comprende clásicamente cuatro enfermedades [2]:

- la afectación hepática relacionada con la hiperémesis gravídica;
- la colestasis intrahepática gravídica (CIG);
- la esteatosis hepática aguda gravídica (EHAG);
- las lesiones hepáticas de la preeclampsia.

Hay que considerar aparte el excepcional embarazo intrahepático, que no es en sí mismo una autentica hepatopatía, sino una localización ectópica del embarazo [2].

Cuando se sospecha una hepatopatía durante el embarazo, deben solicitarse rápidamente unas pruebas hepáticas, en particular una determinación de las transaminasas y, si es posible, una determinación de los ácidos biliares séricos. Las pruebas hepáticas deben interpretarse en función del embarazo (Cuadro 1). En caso de anomalías de las pruebas hepáticas durante el embarazo, debe efectuarse sistemáticamente un estudio etiológico (Cuadro 2).

De manera general, la aparición de una hepatopatía durante el embarazo corresponde casi siempre a una hepatopatía gravídica

http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(17)86038-4

Cuadro 1.
Interpretación de las principales pruebas hepáticas durante el embarazo.

Pruebas no modificadas por el embarazo
Transaminasas o aminotransferasas (ALAT, ASAT)
Tiempo de protrombina
Concentración sérica de ácidos biliares totales (en suspensión de la vía oral)
Pruebas modificadas por el embarazo [a]
Fosfatasas alcalinas (aumento en el 3.er trimestre)
Bilirrubinemia (disminución a partir del 1.er trimestre)
GGT (disminución al final del embarazo)
Albuminemia (disminución a partir del 1.er trimestre)

ALAT: alanina-aminotransferasa; ASAT: aspartato-aminotransferasa; GGT: gamma-glutamiltranspeptidasa.
[a] Disminución o aumento con respecto a los valores observados en mujeres no embarazadas.

Cuadro 2.
Principales elementos del diagnóstico de una hepatopatía durante el embarazo.

Anamnesis
Término del embarazo actual
Antecedentes personales y familiares: colestasis intrahepática gravídica, hepatopatía ligada a la anticoncepción oral, litiasis biliar
Toma de medicamentos
Prurito generalizado
Dolor abdominal
Náuseas-vómitos
Poliuria-polidipsia
Exploración física
Temperatura
Presión arterial
Proteinuria
Dolor a la palpación del hipocondrio derecho
Vesículas herpéticas (piel y mucosas)
Exámenes biológicos sanguíneos
Hemograma con plaquetas
Pruebas hepáticas de rutina [a]
Tiempo de protrombina
Creatininemia
Uricemia
Glucemia
Ionograma
Serologías de hepatitis víricas (A, B y D si Ag HBs positivo, C y E)
Serología de citomegalovirus
Si es posible, determinación de la concentración sérica de ácidos biliares totales [b]
Examen citobacteriológico de la orina
Ecografía abdominal (hígado, vías biliares, vasos hepáticos)
Control de las pruebas hepáticas a distancia del parto (por ejemplo, a los 3 meses)

[a] Las pruebas hepáticas de rutina incluyen habitualmente: transaminasas o aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALAT], aspartato-aminotransferasa [ASAT]), bilirrubina total y directa, gamma-glutamiltranspeptidasa y fosfatasas alcalinas. Debe añadirse la determinación del tiempo de protrombina.
[b] La medición de la concentración sérica de ácidos biliares totales no está inscrita en la nomenclatura de los actos de biología médica y, por lo tanto, no está financiada en Francia. Esta prueba es útil sobre todo en caso de colestasis intrahepática gravídica sospechosa o confirmada.

(al menos en Francia), pero hay que descartar una hepatopatía aguda intercurrente, en particular de origen infeccioso o medicamentoso. Más raramente, puede tratarse de una hepatitis crónica vírica, una hepatitis o una colangiopatía autoinmunitaria o una enfermedad vascular del hígado manifestada durante el embarazo. Una enfermedad crónica del hígado o de las vías biliares puede asociarse a una verdadera hepatopatía gravídica. En este caso, el diagnóstico se hace habitualmente a distancia del parto ante la persistencia de anomalías biológicas hepáticas.

Antes de abordar la patología hepática relacionada con el embarazo, es útil recordar las principales modificaciones fisiológicas debidas al embarazo [3].

Punto fundamental

Principales circunstancias de detección de una hepatopatía gravídica

- Prurito generalizado sin lesión cutánea específica
- Náuseas o vómitos
- Hipertensión arterial o proteinuria
- Dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho
- Poliuria-polidipsia sin diabetes mellitus
- Ictericia
- Trombocitopenia

■ Hígado y embarazo normal

Los vómitos son frecuentes al inicio del embarazo y se consideran fisiológicos cuando no dan lugar a alteraciones del estado general ni a anomalías biológicas. Los vómitos y las náuseas deben considerarse como patológicos cuando se inician después del primer trimestre o en caso de anomalías biológicas asociadas. Los angiomas estrellados y la eritrosis palmar que aparecen durante el embarazo no tienen relación con una insuficiencia hepatocelular y suelen desaparecer después del parto.

Hay que tener en cuenta las modificaciones fisiológicas ligadas al propio embrazo en la interpretación de las pruebas hepáticas en una mujer embarazada [4]. Estas modificaciones se resumen en el Cuadro 1. La actividad sérica de las fosfatasas alcalinas se eleva progresivamente debido al paso a la circulación materna de una isoenzima de origen placentario y de una hiperproducción de la isoenzima ósea. La concentración sérica de proteínas totales y de albúmina disminuye progresivamente durante el embarazo debido a la hemodilución. La actividad sérica de la gamma-glutamiltranspeptidasa (GGT) disminuye moderadamente al final del embarazo.

En cambio, otras pruebas hepáticas se modifican poco o nada durante el embarazo. La actividad sérica de las aminotransferasas (o transaminasas), en particular de la alanina-aminotransferasa (ALAT), se mantiene habitualmente en los límites de los valores normales establecidos fuera del embarazo. El tiempo de protrombina (TP), que se utiliza de rutina para evaluar el pronóstico de las hepatopatías, no disminuye durante el embarazo normal.

La concentración sérica de ácidos biliares totales, medida en suspensión de la vía oral, no se modifica de manera significativa durante el embarazo.

La concentración sérica de colesterol total es normal o disminuye en el primer trimestre y después aumenta progresivamente hasta el tercer trimestre. La concentración sérica de triglicéridos y fosfolípidos aumenta en el segundo y el tercer trimestre. En la práctica, la determinación de lípidos raramente es útil durante el embarazo, excepto en caso de pancreatitis aguda.

En el examen ecográfico, las vías biliares no se modifican durante el embarazo normal. El vaciado vesicular se ralentiza y persiste un residuo vesicular después de la comida y a lo largo del día. Se observa un sedimento vesicular en alrededor del 30% de las mujeres embarazadas. Desaparece casi siempre a lo largo del año que sigue al parto. Los cálculos vesiculares que aparecen durante el embarazo pueden desaparecer después del parto. Es inútil examinar sistemáticamente la vesícula biliar con motivo de ecografías obstétricas de vigilancia, porque la litiasis vesicular asintomática no requiere ningún tratamiento.

■ Afectación hepática asociada a hiperémesis gravídica

La hiperémesis gravídica corresponde a los vómitos gravídicos incoercibles del primer trimestre. Estos vómitos dan lugar a una pérdida de peso (por definición superior al 5% del peso inicial) y a

> **Punto fundamental**
>
> **Pruebas hepáticas durante el embarazo**
>
> Las pruebas hepáticas de rutina no forman parte de los exámenes sistemáticos durante la vigilancia del embarazo. Por lo tanto, los médicos y las comadronas deben pensar en solicitar pruebas hepáticas y, en particular, una determinación de transaminasas (ALAT, aspartato-aminotransferasa [ASAT]) ante síntomas o ante anomalías biológicas que sugieran una hepatopatía.
>
> Una elevación de las transaminasas siempre debe considerarse como patológica y ser objeto de un estudio biológico, sin olvidar la determinación del TP y la creatininemia.
>
> No hay que olvidar que una hipertransaminasemia puede ser de origen muscular, confirmada por la elevación de la creatina-cinasa o creatina-fosfocinasa.
>
> Una elevación de las fosfatasas alcalinas es habitualmente fisiológica al final del embrazo.

trastornos electrolíticos que suelen motivar una hospitalización. La prevalencia de la hiperémesis gravídica es del 0,3-1% de embarazos y se ha evaluado en un 3,9 por 1.000 partos en un estudio francés [5]. Se trata de una enfermedad compleja y multifactorial. En el curso de esta afección, se observan con frecuencia anomalías de las pruebas hepáticas, a veces con una hipertransaminasemia importante y en ocasiones una ictericia [5]. En este caso, hay que descartar una hepatitis vírica aguda mediante serologías específicas. La ictericia aparece después de la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y la detención de los vómitos. Se han observado casos de encefalopatía de Gayet-Wernicke secundarios a una carencia de vitamina B1 y hemorragias debidas a una carencia de vitamina K. El tratamiento comporta esencialmente la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, la nutrición parenteral con aporte de vitamina B1 y un tratamiento antiemético por vía intravenosa [6, 7]. En caso de disminución del tiempo de protrombina, la carencia de vitamina K debe corregirse por vía parenteral. Se recomienda una consulta psiquiátrica [8].

> **Punto fundamental**
>
> **Hiperémesis gravídica**
>
> La hiperémesis gravídica se manifiesta en el primer trimestre del embarazo y se define por vómitos que producen una pérdida de peso superior al 5% del peso inicial o que requieren una hospitalización.
>
> Hay que descartar una hepatitis vírica aguda mediante serologías específicas.
>
> El TP puede disminuir debido a una carencia de vitamina K (factor V normal).
>
> La carencia de vitamina B1 debe prevenirse (en particular cuando se administra suero glucosado).
>
> Se recomienda una consulta psiquiátrica.

■ Colestasis intrahepática gravídica

Prevalencia

La prevalencia de la CIG varía según los países [9]. Las prevalencias más elevadas se han observado en Bolivia y Chile. De manera general, la CIG es más frecuente en caso de embarazo gemelar. Por ejemplo en Francia, la prevalencia se ha evaluado entre dos y siete casos por 1.000 partos.

Clínica

La CIG se manifiesta por un prurito que aparece habitualmente durante el segundo o tercer trimestre [10]. Casi siempre, el prurito es generalizado, pero predomina en el tronco, la palma de las manos y la planta de los pies. El prurito es un síntoma muy desagradable para la madre y comporta con frecuencia trastornos del sueño. Desaparece en los días que siguen al parto. En el 10% de los casos aproximadamente, aparece una ictericia después del prurito. La exploración física es normal, aparte de lesiones cutáneas por rascado.

La actividad sérica de la ALAT suele estar aumentada y a menudo es superior a 10 veces el valor superior de la normalidad [11]. Esto puede hacer sospechar una hepatitis vírica aguda, pero este diagnóstico se descarta fácilmente con las serologías específicas, que se solicitan sistemáticamente (Cuadro 2). Por otra parte, la CIG sería más frecuente en las mujeres infectadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y se ha observado que la frecuencia de la hepatitis C es más elevada en las mujeres que tienen antecedentes de CIG [12]. Por lo tanto, debe efectuarse una serología anti-VHC en las mujeres que presentan una CIG.

La concentración sérica de ácidos biliares (medidos en suspensión de la vía oral) suele estar aumentada y es particularmente útil determinarla para el diagnóstico cuando existe un prurito y la actividad sérica de las transaminasas está en los límites de la normalidad (Fig. 1). La medición de la concentración sérica de ácidos biliares también tiene interés para el pronóstico fetal. Sin embargo, no se trata de una prueba de rutina y no suele estar financiada en Francia. La concentración sérica de los ácidos biliares y la actividad sérica de la ALAT disminuyen rápidamente después del parto. A pesar de la colestasis, la actividad sérica de la GGT está moderadamente aumentada e incluso es normal. La bilirrubinemia total y conjugada es normal o está aumentada según la intensidad de la colestasis. El recuento de plaquetas es normal en ausencia de enfermedad asociada. El TP suele ser normal. Puede disminuir cuando existe una ictericia o en las pacientes tratadas con colestiramina. En este caso, la concentración de factor V es normal y el TP se corrige unas horas después de la administración de vitamina K por vía parenteral.

El examen ecográfico del hígado y las vías biliares, efectuado en suspensión de la vía oral, suele ser normal. La vesícula biliar puede ser litiásica, pero no existen signos de complicaciones y las vías biliares no están dilatadas.

Diagnóstico diferencial de la CIG

Un colestasis durante el embarazo raramente tiene relación con una enfermedad litiásica, en particular cuando se manifiesta por un prurito. La litiasis biliar raramente se complica durante el propio embarazo, pero casi siempre es sintomática durante el año que sigue al parto. Debe efectuarse una ecografía del hígado y las vías biliares ante la menor duda y, en la práctica, se solicita sistemáticamente una ecografía hepatobiliar (realizada en suspensión de la vía oral) en caso de hepatopatía durante el embarazo (Cuadro 2). Una colestasis puede tener relación con una infección urinaria, y una CIG puede empeorar debido a una infección urinaria [13]. Por lo tanto, debe detectarse y tratarse sistemáticamente una infección urinaria. Una primoinfección por citomegalovirus (CMV) durante el embarazo puede simular una CIG, es decir, manifestarse por un prurito y por anomalías de las pruebas hepáticas. El diagnóstico se basa habitualmente en la detección de las inmunoglobulinas M (IgM) específicas y, sobre todo, en la seroconversión anti-CMV.

Cuando existe un prurito y la actividad sérica de la ALAT y la concentración sérica de ácidos biliares son normales, es necesaria la consulta a un dermatólogo (Fig. 1). En efecto, algunas dermatosis pruriginosas del embarazo requieren un tratamiento específico. En ausencia de dermatosis, hay que continuar vigilando las pruebas hepáticas, por ejemplo una vez a la semana,

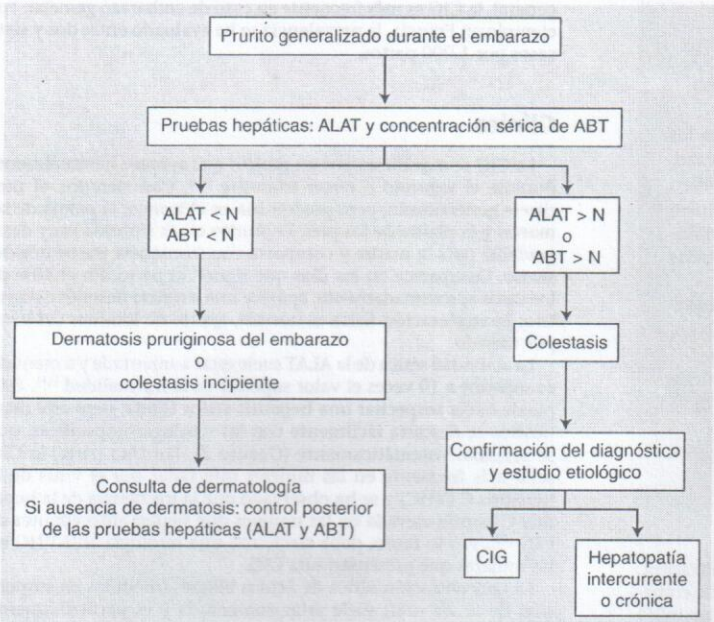

Figura 1. Árbol de decisiones. Conducta práctica ante un prurito durante el embarazo. En caso de prurito debido a una dermatosis, existen lesiones cutáneas específicas, y la actividad sérica de la alanina-aminotransferasa (ALAT) así como la concentración sérica de los ácidos biliares (medida en suspensión de la vía oral) se mantienen en los límites de los valores normales establecidos fuera del embarazo. Es necesaria una consulta especializada de dermatología. En caso de prurito debido a una colestasis, no existen lesiones cutáneas, excepto las lesiones de rascado, y la actividad sérica de la ALAT o la concentración sérica de ácidos biliares suelen estar aumentadas. Sin embargo, estas dos pruebas pueden estar dentro de los límites de la normalidad en la fase inicial de una colestasis intrahepática gravídica (CIG), aunque ya existe prurito. Por lo tanto, en ausencia de dermatosis específica, deben controlarse a distancia (por ejemplo, al cabo de 1 semana). La determinación de la concentración sérica de ácidos biliares no es una prueba hepática de rutina y no siempre se puede realizar rápidamente. En la actualidad, esta prueba no está inscrita en la nomenclatura de actos de biología médica y, por lo tanto, no está financiada en Francia. A pesar de ello, cuando existe un prurito sin dermatosis específica y la actividad sérica de la ALAT es normal, hay que solicitar rápidamente una determinación de la concentración sérica de ácidos biliares para confirmar o no el diagnóstico de colestasis. En caso de colestasis, el riesgo fetal depende de la concentración sérica de los ácidos biliares. ABT: ácidos biliares totales.

porque las anomalías de las pruebas hepáticas pueden aparecer varias semanas después del prurito.

Pronóstico materno

El pronóstico materno durante el embarazo suele ser favorable. La hemorragia del parto por hipovitaminosis K que se observa principalmente en las mujeres ictéricas o tratadas con colestiramina debe prevenirse mediante la administración parenteral de vitamina K.

Pronóstico fetal

El pronóstico fetal es reservado, y la mortalidad perinatal está aumentada [9]. Las principales complicaciones son la prematuridad y la muerte fetal in utero (MFIU) brusca. La frecuencia de la prematuridad también está aumentada, debido al hecho de que se trata con frecuencia de embarazos múltiples y en ocasiones a causa de la inducción del parto prescrita para disminuir el riesgo de MFIU. La mortalidad in utero se evalúa actualmente en un 1 o 2% [14].

Tratamiento médico

El tratamiento médico de la CIG comporta el tratamiento sintomático del prurito, el tratamiento de la colestasis y el tratamiento de la carencia de vitamina K. La toma de 25-50 mg de hidroxizina por la noche puede mejorar la tolerancia al prurito. El tratamiento de la colestasis se basa actualmente sobre todo en el ácido ursodesoxicólico [15-17]. El ácido ursodesoxicólico es bien tolerado y ha obtenido recientemente autorización de comercialización en Francia para la CIG sintomática. La posología recomendada por la autorización de comercialización es de 15 mg/kg al día, sin superar 1 g/día. El plazo de acción del ácido ursodesoxicólico sobre las pruebas hepáticas es de 1 o 2 semanas. El ácido ursodesoxicólico puede prescribirse en dos tomas al día, hasta el final del embarazo. La extracción de sangre para la determinación de los ácidos biliares debe efectuarse antes de la toma de la mañana. El tratamiento se suspende en el momento del parto y la madre puede dar de mamar al niño.

Desde la aparición del tratamiento con ácido ursodesoxicólico, la colestiramina se utiliza poco. En caso de asociación al ácido ursodesoxicólico, las tomas deben separarse varias horas (en teoría 5 horas) durante la jornada.

Una carencia de vitamina K (detectada por determinación del TP) debe tratarse rápidamente por vía parenteral, en particular antes del parto.

Conducta práctica obstétrica

No existe consenso, y la conducta práctica debe discutirse caso por caso [16]. En la práctica, habitualmente se propone desencadenar el parto antes del término teórico, en particular en las formas graves [10, 14, 18, 19]. El objetivo de esta actitud pragmática es disminuir la frecuencia de MFIU brusca. En la indicación de inducción del parto, hay que poner en la balanza esta reducción de la MFIU con respecto a la morbilidad asociada a la prematuridad [18].

Seguimiento durante el embarazo

La intensidad del prurito puede evaluarse de manera semicuantitativa en cinco estadios (de 0 a 4):

- estadio 0: ausencia de prurito;
- estadio 1: prurito ocasional (no todos los días);
- estadio 2: prurito moderado (presente todos los días de manera discontinua y menos del 50% del tiempo);
- estadio 3: prurito grave (más del 50% del tiempo);
- estadio 4: prurito continuo de día y de noche [20, 21].

Como se hace con el dolor, el prurito también puede evaluarse mediante una escala visual analógica [22, 23]. En la práctica, estos métodos de evaluación del prurito se utilizan sobre todo en los ensayos terapéuticos.

El seguimiento de las pruebas hepáticas se basa esencialmente en el TP, las transaminasas, la bilirrubinemia y la determinación de la concentración sérica de ácidos biliares. En efecto, la elevación de la concentración sérica de ácidos biliares se asocia al riego de complicaciones fetales [24, 25]. Una concentración de ácidos biliares superior a 40 µmol/l corresponde a una colestasis grave [25]. En cambio, la concentración sérica de los ácidos biliares no siempre correlaciona con la intensidad del prurito. Conviene saber que la determinación de la concentración de ácidos biliares totales medida con la técnica enzimática habitual puede verse influida por la toma de ácido ursodesoxicólico.

La vigilancia fetal se basa principalmente en los movimientos activos fetales, el registro del ritmo cardíaco fetal y el perfil biofísico de Manning [14].

Recomendaciones para los embarazos posteriores y la anticoncepción

La CIG recidiva frecuentemente (en alrededor de dos tercios de los casos) en embarazos posteriores.

La colestasis puede manifestarse durante una anticoncepción oral (menos del 10% de los casos). Si la mujer quiere reanudar la anticoncepción oral, es preferible esperar que se normalicen las pruebas hepáticas antes de empezar. Es mejor una anticoncepción oral con dosis bajas de estrógenos o progestágenos puros, y la paciente debe conocer el riego de colestasis durante esta anticoncepción. Se realiza un control de las pruebas hepáticas de rutina a los 3-6 meses de la anticoncepción oral.

Seguimiento de la madre a distancia del parto

En algunos casos, la CIG puede ser la primera manifestación de una hepatopatía colestásica crónica. Por lo tanto, hay que controlar las pruebas hepáticas en la madre a distancia del parto (por ejemplo, a los 3 meses). Casi siempre, las pruebas hepáticas vuelven a la normalidad. Cuando persisten anomalías, conviene realizar un estudio etiológico y una vigilancia como en toda enfermedad crónica del hígado, lo cual requiere la consulta a un hepatólogo. Puede tratarse de una hepatopatía crónica asociada fortuitamente a la CIG (por ejemplo, una esteatosis en caso de sobrecarga ponderal) o una colestasis crónica latente agravada y revelada por el embarazo [26]. Se han descrito raros casos de fibrosis o cirrosis relacionados con una colestasis crónica en mujeres que padecieron un colestasis durante el embarazo [12, 27]. Esto se ha observado en especial en caso de una anomalía de un transportador biliar [28]. La litiasis biliar y las complicaciones asociadas son más frecuentes en las mujeres que han sufrido una CIG [12, 27].

Fisiopatología

La CIG es una enfermedad compleja y multifactorial [29, 30]. Los dos principales factores son genéticos y hormonales, pero probablemente existan factores exógenos o medioambientales que modifican la expresión de los factores genéticos.

Entre los genes implicados en la colestasis o la litogénesis, el gen *ABCB4 (ATP binding cassette B4)* que codifica la proteína MDR3 *(multidrug resistance 3)* es el que se ha estudiado más en la CIG [31, 32]. El gen *ABCB4*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7, codifica la proteína MDR3, situada en el polo canalicular de los hepatocitos. Esta proteína MDR3 permite la translocación de la fosfatidilcolina a través de la membrana canalicular. Un déficit funcional de la proteína MDR3 da lugar a una disminución de la concentración de fosfatidilcolina (principal fosfolípido) en la bilis y favorece la aparición de una litiasis biliar colesterólica y de una colestasis. Las mutaciones del gen *ABCB4* en estado homocigótico son responsables de la colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 3 (CIFP3), que se manifiesta en la infancia [33]. La detección de una mutación del gen *ABCB4* (en estado heterocigótico) en mujeres que han padecido una colestasis durante el embarazo en una familia de afectados por CIFP3 ha permitido sospechar el papel de este gen en la CIG [34]. Este papel se ha confirmado después y se han evidenciado diferentes mutaciones del gen *ABCB4* (habitualmente en estado heterocigótico) en mujeres con un fenotipo de CIG. La prevalencia de las mutaciones del gen *ABCB4* en mujeres con una CIG y de origen caucásico se ha evaluado en un 16% [35]. Otros transportadores canaliculares, en particular el transportador de los ácidos biliares (*bile salt export pump* [BSEP]) codificado por el gen *ABCB11*, pueden estar implicados en la CIG [30]. Actualmente, la búsqueda de mutaciones de estos genes no se utiliza de rutina para el diagnóstico de CIG [16]. Sin embargo, el gen *ABCB4* también está implicado en el síndrome de colelitiasis asociada a baja concentración de fosfolípidos (LPAC, *low phospholipid associated cholelithiasis*), que es una forma particular de litiasis intrahepática de colesterol del adulto joven [36]. Las mujeres que presentan este síndrome pueden haber sufrido una colestasis durante el embarazo o durante la anticoncepción oral. Diferentes enfermedades asociadas a una mutación del gen *ABCB4* pueden expresarse sucesivamente en la misma persona [28]. Esto subraya la importancia de verificar la normalización de las pruebas hepáticas en las mujeres que tienen una CIG y buscar un antecedente de CIG en mujeres que sufren una colestasis crónica inexplicada o una litiasis biliar, en particular en las formas recidivantes después de colecistectomía.

En lo referente a los factores hormonales, el papel de los estrógenos estaba bien establecido en las pacientes con CIG, pero también se han evidenciado en estas pacientes anomalías del metabolismo de la progesterona [37]. También se ha demostrado que un tratamiento con progesterona natural prescrito durante el embarazo por una amenaza de parto prematuro podía favorecer la aparición de una CIG [11].

Las variaciones de la frecuencia de la CIG a lo largo de las estaciones y los años, observadas en los países escandinavos y en Chile, sugieren la existencia de factores exógenos.

“ *Punto fundamental*

Colestasis intrahepática gravídica

La CIG se manifiesta casi siempre por un prurito generalizado que predomina en las extremidades durante el segundo o tercer trimestre.

Una colestasis durante el embarazo puede deberse a una primoinfección por CMV o a una infección urinaria.

El tratamiento médico de la CIG se basa principalmente en el ácido ursodesoxicólico.

La conducta obstétrica a seguir y la vigilancia de las mujeres que presentan una CIG deben discutirse caso por caso.

Las pruebas hepáticas deben controlarse a distancia del parto.

■ Esteatosis hepática aguda gravídica

Incidencia

La EHAG es la hepatopatía gravídica más rara, y resulta evidente que su incidencia es mucho más baja que la de la CIG o la preeclampsia. La incidencia de la EHAG se había estimado en un caso por cada 15.900 embarazos en Santiago de Chile y en un caso por cada 6.659 embarazos en Los Ángeles [38, 39]. Más recientemente, la incidencia se ha estimado en un caso por cada 20.000 embarazos en Reino Unido [40] y en un caso por cada 7.568 nacimientos en Taiwán [41].

Clínica

La EHAG puede aparecer en una paciente que ya ha pasado varios embarazos normales. Los síntomas iniciales más frecuentes son náuseas o vómitos, dolor abdominal, en particular epigástrico, o una poliuropolidipsia, que es particularmente sugestiva. La ictericia, que antaño era casi constante, en la actualidad puede estar ausente en las formas diagnosticadas precozmente. La hipertensión arterial y/o la proteinuria son frecuentes y plantean la cuestión del diagnóstico diferencial con las lesiones hepáticas de una preeclampsia. En ausencia de tratamiento, la enfermedad puede evolucionar hacia una encefalopatía hepática y el fallecimiento. La actividad sérica de las aminotransferasas habitualmente está aumentada de manera moderada, pero en

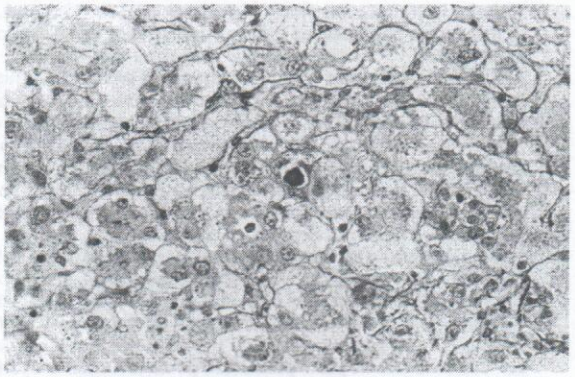

Figura 2. Examen histológico del hígado en una mujer con una esteatosis hepática aguda gravídica: la esteatosis microvacuolar deja al núcleo en el centro del hepatocito.

ocasiones es superior a 10 veces los valores normales, como en una hepatitis vírica aguda, rápidamente descartada por las serologías específicas (Cuadro 2). La bilirrubinemia casi siempre está aumentada. En las formas graves, el tiempo de protrombina, la concentración del factor V y la fibrinogenemia están disminuidas y puede existir una hipoglucemia, que, en este contexto, es característica. Es frecuente una trombocitopenia, asociada o no a otros signos de coagulopatía de consumo, y puede ser un signo inicial. También son frecuentes una insuficiencia renal, casi siempre funcional, y una hiperuricemia.

La ecografía muestra de forma inconstante un hígado hiperecogénico. El examen tomográfico del hígado, efectuado sin inyección de producto de contraste, es útil para el diagnóstico de esteatosis y muestra una densidad hepática igual o inferior a la del bazo [42]. Sin embargo, un examen tomográfico normal no descarta el diagnóstico. Por otra parte, la hipodensidad no siempre es evidente en la primera tomografía, que puede considerarse erróneamente como normal. Por lo tanto, es útil repetir el examen tomográfico a distancia del parto a modo de comparación, lo cual a veces permite confirmar el diagnóstico retrospectivamente. Como en las esteatosis macrovacuolares de origen nutricional, la esteatosis microvacuolar relacionada con el embarazo a menudo es heterogénea, lo cual impone realizar varias determinaciones de densidad en el hígado para compararlas con las del bazo [42]. El examen por resonancia magnética todavía no se ha validado claramente para el diagnóstico de este tipo de esteatosis y a menudo es difícil realizarlo de urgencia.

Histología

El examen histológico del hígado (durante un examen autópsico o por biopsia hepática) ha sido durante mucho tiempo el patrón oro para hacer el diagnóstico de EHAG y ha permitido individualizar y describir la enfermedad [43, 44]. Teniendo en cuenta su carácter invasivo, la biopsia hepática se realiza cada vez menos y el diagnostico se basa ahora casi siempre en criterios bioclínicos asociados a las pruebas de imagen [40, 45]. La indicación de una biopsia hepática debe plantearse en las formas atípicas, en particular cuando las pruebas de imagen no permitan confirmar la esteatosis, y el diagnóstico de EHAG tendrá consecuencias sobre la conducta práctica [42]. Esto puede ocurrir cuando el diagnóstico se sospecha al inicio del tercer trimestre. En caso de trastornos de la hemostasia, la biopsia hepática debe efectuarse por vía transvenosa. Si la paciente está al final del embarazo y la biopsia es necesaria, parece preferible su realización después del parto y también por vía transvenosa. La principal característica histológica es la esteatosis microvacuolar que deja al núcleo en su lugar en el centro del hepatocito [43] (Fig. 2). La esteatosis desaparece rápidamente después del parto. Cuando la esteatosis es mínima, pueden ser útiles una tinción específica de la grasas o un estudio ultraestructural, por lo que hay que prever un fijador adecuado en el momento de la toma de la muestra [46].

Pronóstico

Antes de 1970, la EHAG se consideraba una enfermedad casi siempre mortal para la madre y el niño. En efecto, la mortalidad materna era elevada, del orden del 90% en los casos publicados [44]. El pronóstico se ha transformado gracias al parto precoz [46, 47]. Actualmente, el pronóstico materno es mucho mejor, siempre que el diagnóstico no se retrase. No obstante, persiste una mortalidad materna y, sobre todo, fetal [40, 48]. La enfermedad regresa espontáneamente después del parto y la madre cura sin secuelas hepáticas. De manera general, los síntomas desaparecen en los días que siguen al parto y las anomalías biológicas regresan en unas 2 semanas [49]. Puede observarse un empeoramiento transitorio de las pruebas hepáticas y del recuento de plaquetas en el posparto.

Cuando la EHAG se asocia a un trastorno de la betaoxidación, el pronóstico del niño a distancia es reservado, porque existe un riesgo de muerte súbita (cf infra) [50, 51].

La EHAG puede recidivar en embarazos posteriores [52]. Las pacientes que han sufrido una EHAG deben conocer el riesgo de recidiva y controlarse regularmente, a la vez en el plano clínico y, sobre todo, en el plano biológico (pruebas hepáticas y recuento de plaquetas), durante el tercer trimestre [52].

Tratamiento

La extracción fetal precoz es el principal tratamiento de la EHAG. De manera general, si la paciente está en trabajo de parto y no existen signos de sufrimiento fetal, puede intentarse el parto por vía vaginal, vigilando cuidadosamente a la madre y al niño. Cuando la paciente no está en trabajo de parto y la enfermedad es poco grave, es decir, sin trastornos de la coagulación, puede intentarse desencadenar el parto. En cambio, cuando la enfermedad es grave, en particular en caso de muerte fetal in utero, habitualmente está indicada una cesárea de urgencia.

En caso de trombocitopenia grave, es necesaria una transfusión de plaquetas antes del parto. Las pacientes que presentan una insuficiencia hepatocelular grave deben vigilarse en un servicio de cuidados intensivos después del parto. Debe controlarse la glucemia y tratarse la hipoglucemia mediante una perfusión continua de suero glucosado. Las complicaciones infecciosas y hemorrágicas, que son actualmente la principal causa de mortalidad, deben prevenirse.

Fisiopatología

La causa exacta de la EHAG no se conoce, pero se han descrito casos de esteatosis aguda durante el embarazo asociadas a un déficit de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), una enzima de la betaoxidación mitocondrial de los ácidos grasos [50]. En estos casos, el feto casi siempre es homocigoto para el déficit y los dos padres son heterocigotos. Así pues, el déficit de la betaoxidación en el feto es lo que da lugar a una esteatosis hepática aguda en la madre al final del embarazo. Estas anomalías genéticas asociadas a la EHAG se han descrito recientemente en Francia [51]. En la práctica, en caso de esteatosis aguda durante el embarazo, se recomienda la detección de la principal mutación (mutación c.1528G>C, o GLU474-GLn, o p.E474Q) en el gen *HADHA* que codifica la subunidad alfa de la LCHAD en el niño y la madre y, si es posible, en el padre del niño [50]. Este estudio de genética molecular requiere disponer de la autorización de los padres después de haberlos informado. Los pediatras también deben estar informados de la posibilidad de una anomalía de la betaoxidación y, si el déficit se confirma, el niño debe recibir tratamiento por un pediatra especializado en metabolismo [51]. El tratamiento precoz de estos niños, con medidas dietéticas específicas, permite disminuir el riesgo de muerte súbita en la infancia [51, 53]. Los niños nacidos de una madre que ha padecido una EHAG y que no son portadores de la principal mutación c.1528G>C habitualmente tienen un buen pronóstico a largo plazo [52].

“ *Punto fundamental*

Esteatosis hepática aguda gravídica

La EHAG es una causa de insuficiencia hepatocelular aguda del tercer trimestre.

El pronóstico materno y fetal depende de la rapidez del diagnóstico y de la extracción fetal.

El diagnóstico debe sospecharse fácilmente a partir de los elementos clínicos y biológicos (vómitos, dolor epigástrico, poliuria-polidipsia, trombocitopenia, hipoglucemia).

La EHAG puede recidivar en un embarazo posterior.

La EHAG puede tener relación con un trastorno de la betaoxidación de los ácidos grasos, que se asocia a un riesgo de muerte súbita en el niño después del nacimiento. Esto justifica una vigilancia específica del niño y un estudio de genética molecular (estudio del gen *HADHA*) en la madre y el niño y, en ocasiones, el padre del niño.

■ Lesiones hepáticas de la preeclampsia

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica del segundo o tercer trimestre que afecta en especial al sistema nervioso central, al riñón y al hígado. Por definición, los dos principales signos son la hipertensión arterial y la proteinuria. La preeclampsia complicaría el 1-10% de los embarazos. Es más frecuente en las nulíparas y no recidiva sistemáticamente en embarazos posteriores. Las complicaciones hepáticas de la preeclampsia pueden comprometer el pronóstico vital de la madre y del niño [54]. Las lesiones hepáticas de la preeclampsia son secundarias a depósitos intravasculares de fibrina situados principalmente en los sinusoides periportales. Estas lesiones están constituidas por focos de necrosis de los hepatocitos, infartos y hemorragias intrahepáticas. Pueden evolucionar hacia la formación de un hematoma intrahepático, casi siempre subcapsular y en el lóbulo derecho. La ruptura de este hematoma es la principal complicación de la afectación hepática y suele deberse a un retraso del diagnóstico. El diagnóstico de esta afección hepática puede ser difícil cuando la hipertensión arterial es moderada e incluso está ausente. El dolor epigástrico, típicamente en barra o en el hipocondrio derecho, puede ser sugestivo. La ictericia es rara, en contra de lo que se observa en la EHAG. El diagnóstico del hematoma intrahepático se basa habitualmente en la ecografía o el examen tomográfico del hígado. El tratamiento de estas lesiones hepáticas se basa en el tratamiento médico de la preeclampsia asociado a la extracción del feto. Los infartos hepáticos y los hematomas no rotos curan habitualmente sin secuelas. El tratamiento de la ruptura de un hematoma asocia la corrección del shock hemorrágico, la extracción del feto de urgencia y una embolización arterial o una laparotomía. La hemostasia de la hemorragia hepática puede requerir una exéresis hepática o una ligadura arterial.

El síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y trombocitopenia) es un elemento de mal pronóstico en las pacientes con una preeclampsia. Su presencia justifica el traslado de la paciente a una unidad especializada para enfrentarse a las diferentes complicaciones maternofetales y plantear rápidamente las modalidades de extracción del feto [54]. El diagnóstico diferencial entre un síndrome HELLP y una EHAG puede ser difícil [55]. La existencia de una insuficiencia hepatocelular grave, una hipoglucemia y, sobre todo, una poliuria asociada a una polidipsia (sin diabetes mellitus) son elementos a favor de una EHAG. En la práctica, en ambos casos habitualmente es necesario realizar una extracción rápida del niño.

“ *Punto fundamental*

Lesiones hepáticas de la preeclampsia

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica de la segunda parte del embarazo que se define por la asociación de una hipertensión arterial y una proteinuria.

La afectación hepática debe sospecharse ante una hipertransaminasemia o dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho.

La principal complicación de la afectación hepática es la aparición de un hematoma subcapsular. La ruptura del hematoma pone en juego el pronóstico vital y habitualmente se relaciona con un retraso del diagnóstico.

Aparte del tratamiento de la ruptura de un hematoma, el tratamiento de las lesiones hepáticas se basa principalmente en el tratamiento médico de la preeclampsia y la extracción del feto.

La aparición de un síndrome HELLP es un elemento de mal pronóstico en las mujeres que presentan una preeclampsia.

■ Conclusión

La aparición de una hepatopatía durante el embarazo lo convierte en un embarazo de riesgo. El pronóstico de las hepatopatías gravídicas depende principalmente de la causa de la hepatopatía y de la precocidad del diagnóstico. Los médicos generales y los equipos obstétricos que realizan regularmente la vigilancia de las mujeres embarazadas deben conocer la existencia de estas enfermedades y los principales síntomas sugestivos, para que no se produzca un retraso en el tratamiento.

■ Bibliografía

[1] Bacq Y. Foie et grossesse. *EMC Hépatologie* 2016;**11**:1–12.

[2] Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;**35**:182–93.

[3] Bacq Y, Zarka O. Le foie au cours de la grossesse normale. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;**18**:767–74.

[4] Bacq Y, Zarka O, Brechot JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;**23**:1030–4.

[5] Chraibi Z, Ouldamer L, Body G, Bacq Y. Hyperemesis gravidarum: étude de cohorte rétrospective française (109 patientes). *Presse Med* 2015;**44**:e13–22.

[6] Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;**23**:549–64.

[7] Pasternak B, Svanstrom H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013;**368**:814–23.

[8] Uguz F, Gezginc K, Kayhan F, Cicek E, Kantarci AH. Is hyperemesis gravidarum associated with mood, anxiety and personality disorders: a case-control study. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;**34**:398–402.

[9] Bacq Y, Sapey T. Cholestase intrahépatique gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;**22**:705–13.

[10] Pusl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007;**2**:26.

[11] Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;**26**:358–64.

[12] Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;**43**:723–8.

[13] Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007;**45**:230–41.

[14] Sentilhes L, Bacq Y. La cholestase intrahépatique gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;**37**:118–26.

[15] Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, 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.
[16] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;**51**:237–67.
[17] Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;**124**:120–33.
[18] Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015;**212**, 667 e1–5.
[19] Arlicot C, Le Louarn A, Bacq Y, Potin J, Denis C, Perrotin F. Prise en charge de la cholestase intrahépatique gravidique en France : enquête nationale des pratiques auprès des gynécologues-obstétriciens. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2012;**41**:182–93.
[20] 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.
[21] Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992;**15**:1043–7.
[22] Stander S, Blome C, Breil B, Bruland P, Darsow U, Dugas M, et al. Assessment of pruritus - current standards and implications for clinical practice : consensus paper of the Action Group Pruritus Parameter of the International Working Group on Pruritus Research (AGP). *Hautarzt* 2012;**63**:521–2, 24-31.
[23] Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *Br Med J* 2012;**344**:e3799.
[24] Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;**212**, 100 e1–7.
[25] Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;**40**:467–74.
[26] Arrese M. Cholestasis during pregnancy: rare hepatic diseases unmasked by pregnancy. *Ann Hepatol* 2006;**5**:216–8.
[27] Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;**58**:1385–91.
[28] Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Garcia-Foncillas J, Zabalegui N, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;**124**:1037–42.
[29] Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008;**10**:e9.
[30] Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;**40**: 141–53.
[31] Poupon R. Hyperbilirubinémies et cholestases génétiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de médecine Akos, 4-0310, 2010.
[32] Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 2007;**27**:77–98.
[33] Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, Buffet C, Maurice M, Jacquemin E. Liver diseases related to *MDR3* (ABCB4) gene deficiency. *Front Biosci* 2009;**14**:4242–56.
[34] 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.
[35] Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, Lefrou L, Chretien S, Vie-Buret V, et al. *ABCB4* gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009;**46**:711–5.
[36] Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;**125**:452–9.
[37] Reyes H, Sjovall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med* 2000;**32**:94–106.
[38] Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999;**181**:389–95.
[39] Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, et al. Acute fatty liver of pregnancy: a clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994;**35**:101–6.
[40] Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;**57**:951–6.
[41] Lau HH, Chen YY, Huang JP, Chen CY, Su TH, Chen CP. Acute fatty liver of pregnancy in a Taiwanese tertiary care center: a retrospective review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;**49**:156–9.
[42] Homer L, Hebert T, Nousbaum JB, Bacq Y, Collet M. Comment confirmer le dignostic de stéatose hépatique aiguë gravidique en urgence? *Gynecol Obstet Fertil* 2009;**37**:246–51.
[43] Sheehan HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol* 1940;**47**:49–62.
[44] Bacq Y, Constans T, Body G, Choutet P, Lamisse F. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986;**15**:851–61.
[45] Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;**51**:876–80.
[46] Bacq Y. La stéatose hépatique aiguë gravidique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;**21**:109–15.
[47] Bernuau J, Degott C, Nouel O, Rueff B, Benhamou JP. Non-fatal acute fatty liver of pregnancy. *Gut* 1983;**24**:340–4.
[48] Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, Gong YH, Zhou R. Acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis of 56 cases. *Chin Med J* 2016;**129**:1208–14.
[49] Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;**209**, 456.e1–7.
[50] Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000;**71**:182–9.
[51] Lamireau D, Feghali H, Redonnet-Vernhet I, Mesli S, Carles D, Brissaud O. Atteinte hépatique gravidique : mode de révélation d'une anomalie de la bêta-oxydation des acides gras chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2012;**19**:277–81.
[52] Bacq Y, Assor P, Gendrot C, Perrotin F, Scotto B, Andres C. Stéatose hépatique aiguë gravidique récidivante. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;**31**:1135–8.
[53] Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010;**15**:122–8.
[54] Barton JR, Sibai BM. Gastrointestinal complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;**33**:179–88.
[55] Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:956–66.

Y. Bacq, Docteur, praticien hospitalier (bacq@med.univ-tours.fr).
Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Trousseau, 37044 Tours cedex, France.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Bacq Y. Hepatopatías gravídicas. EMC - Tratado de medicina 2017;21(3):1-8 [Artículo E – 4-0369].

Disponibles en www.em-consulte.com/es

Algoritmos | Ilustraciones complementarias | Videos/ Animaciones | Aspectos legales | Información al paciente | Informaciones complementarias | Auto-evaluación | Caso clínico

Documento Nº 3

Localizador web
Artículo 179.665

Colestasis gravídica

Sara Lorente[a] y Miguel A. Montoro[a,b]

[a]Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge de Huesca. Huesca. España.
[b]Universidad de Zaragoza. Zaragoza. España.

RESUMEN

La colestasis gravídica, o colestasis intrahepática del embarazo (CIE), es una enfermedad colestásica reversible de frecuencia variable, que se desarrolla durante el segundo o tercer trimestre de la gestación y se resuelve rápidamente tras el parto. El síntoma principal de este trastorno es el prurito. Las pruebas de laboratorio muestran una colestasis moderada con elevación de las sales biliares en el suero (≥ 10 µmol/l) y un incremento de las transaminasas. La patogenia de la CIE es multifactorial, e incluye factores genéticos que modulan los efectos de los metabolitos de estrógenos y progesterona sobre la secreción biliar y factores ambientales. La CIE puede causar distrés fetal con nacidos muertos o partos prematuros, ocasionando una mayor morbimortalidad perinatal. Aunque se han utilizado múltiples fármacos en el tratamiento de la CIE, la evidencia disponible hasta la fecha sugiere que el ácido ursodesoxicólico es el más eficaz, ya que mejora el prurito y los parámetros bioquímicos, sin efectos adversos para la madre ni el niño.

CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a reversible cholestatic liver disease that may develop during the second or third trimester of pregnancy and resolves rapidly after delivery. The chief complaint is pruritus. Serum liver tests reveal moderate cholestasis with increased levels of bile salts (≥ 10 µmol/l) and aminotransferases. The pathogenesis of ICP is multifactorial. Potential contributors include a genetic predisposition interacting with the effects of estrogen and progesterone metabolites on bile secretory mechanisms, as well as environmental factors.

ICP may cause fetal distress, with stillbirths or premature deliveries, leading to increased perinatal morbidity and mortality. Several drugs have been used for ICP treatment. The available evidence suggests that the most effective therapy is ursodeoxycholic acid, since this drug improves pruritus and liver function tests without maternal or fetal toxicity.

Correspondencia: S. Lorente.
Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge de Huesca.
Avda. Martínez de Velasco, 36. 20004 Huesca. España.
Correo electrónico: slorente@salud.aragon.es

Recibido el 31-1-2007; aceptado para su publicación el 16-1-2007.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad hepática propia de la gestación caracterizada por prurito y colestasis. Habitualmente se presenta en el segundo o tercer trimestre, y se resuelve tras el parto.

La primera descripción de la asociación entre embarazo y colestasis fue realizada por Ahlfeld[1] en 1883 y posteriormente por Eppinger[2] en 1937. Sin embargo, es en la década de los años cincuenta cuando empiezan a aparecer publicaciones en las que se describen con detalle las características clínicas de esta entidad. Se han propuesto diversas denominaciones para nombrar a esta enfermedad: ictericia de la gestación tardía, ictericia recurrente del embarazo o colestasis obstétrica. El término CIE es el más utilizado en el momento actual. A pesar de la intensa investigación clínica y experimental llevada a cabo para discernir los mecanismos implicados en su patogenia, ésta sigue siendo desconocida.

INCIDENCIA

La incidencia de la CIE es variable según el área geográfica estudiada y oscila entre tasas tan bajas como 1-2/10.000 embarazos en Estados Unidos, Asia y Australia, y tan altas como 10-200/10.000 embarazos en Europa[3,4]. Estas variaciones podrían reflejar diferencias en la susceptibilidad entre distintos grupos étnicos. La incidencia más alta se encuentra en Chile y Bolivia, con un 5-15% de los embarazos, especialmente entre los indios Auracanos (24%), así como en Escandinavia y los países Bálticos (1-2%)[4-6]. En algunos países, como Suecia y Chile, se ha descrito incluso una influencia estacional, con tasas más elevadas en el mes de noviembre. Todo ello sugiere la influencia de factores ambientales no bien conocidos[5,7]. La CIE aparece en mujeres de todas las edades, tanto primíparas como multíparas, especialmente en embarazos múltiples, y puede recurrir en gestaciones posteriores.

Hay un cierto componente familiar: se ha descrito un riesgo 12 veces mayor para desarrollar la enfermedad en las hermanas de las pacientes afectadas[8].

PATOGENIA

La etiopatogenia de la CIE todavía no está totalmente esclarecida. La asociación familiar de la enfermedad, y su incidencia variable en diferentes regiones geográficas, sugieren efectivamente la interacción de factores genéticos y ambientales.

Factores genéticos

La intervención de factores genéticos en el desarrollo de la CIE se sustenta en diversos fenómenos bien constatados. Éstos incluyen la elevada incidencia de este trastorno en determinados grupos étnicos de Chile y Bolivia[9,10], el carácter recidivante del trastorno[8,11] y la susceptibilidad de las mujeres afectadas a la progesterona (ver más adelante). La secreción normal de bilis depende de la integridad de un conjunto de sistemas transportadores de membrana en los hepatocitos y los colangiocitos (tabla 1)[6,12,13]. El transporte de los 3 principales lípidos biliares (ácidos biliares, fostatidilcolina y colesterol) a través de la membrana canalicular de los hepatocitos hacia la bilis está mediado por bombas adenosín-trifosfato (ATP)-dependientes, conocidas como transportadores del *ATP-binding cassette* (ABC)[14]. Los dos transportadores principales son el ABCB4 (anteriormente conocido como *multidrug resistance gene 3*, *MDR3*), responsable de la translocación de la fosfatidilcolina (el principal fosfolípido) a través de la membrana hepatocanalicular[15], y la bomba transportadora de ácidos biliares ABCB11 (antiguamente conocida como BSEP), que es el principal sistema canalicular implicado en el transporte de ácidos biliares conjugados[16] (fig. 1).
Hace casi una década se describieron las primeras mutaciones del gen *ABCB4* en estado heterocigoto en una amplia familia consanguínea en la que algunas mujeres tuvieron episodios de colestasis durante el embarazo[17,18].
Desde entonces, la implicación del gen *ABCB4* en la patogenia de la enfermedad se ha ido confirmando en múltiples estudios; se han descrito más de 10 mutaciones heterocigotas en pacientes con CIE de diferentes áreas geográficas[18,19-24].
Los estudios realizados no han identificado ningún patrón de herencia específico, ni tampoco asociaciones de esta entidad con el sistema de histocompatibilidad (HLA).

Factores hormonales

– *Estrógenos.* Constituyen una causa conocida de colestasis tanto en condiciones clínicas como experimentales, y

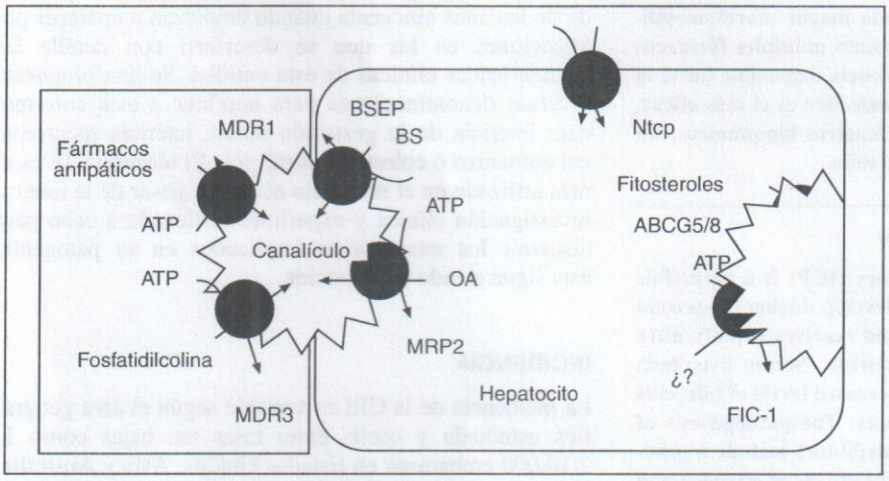

Fig. 1. Transportadores que intervienen en la formación canalicular de la bilis. En la membrana canalicular de la izquierda se representan los transportadores ABC, cuya función está bien establecida. En la membrana canalicular de la derecha se representan el heterodímero de ABCG5 y ABCG8. (Tomado de Oude Elferink[13].)

TABLA I. **Transportadores implicados en la formación primaria de bilis**

Nombre del transportador	Gen	Sustrato(s)	Asociación
FIC1	*ATP8B1*	¿?	
BSEP (sPgp)	*ABCB11*	Sales biliares	PFIC tipo 1
MDR3 Pgp (en ratón: Mdr2 Pgp)	*ABCB4*	Fosfatidilcolina	PFIC tipo 2
MDR1 Pgp (en ratón: Mdr1a y 1b Pgp)	*ABCB1*	Fármacos anfipáticos (neutros y catiónicos)	PFIC tipo 3
MRP2 (cMOAT)	*ABCC2*	Fármacos anfipáticos (aniónicos y neutros)	¿?
BCRP (MXR, ABCP)	*ABCG2*	Fármacos antipáticos	Dubin Johnson
ABCG5	*ABCG5*	Fitosteroles	Sitosterolemia
ABCG8	*ABCG8*	Sin evidencia	

BSEP: bomba transportadora de ácidos biliares; MDR: *multidrug resistance*; PFIC: colestasis intrahepática familiar progresiva.

su papel patogénico en la CIE es muy probable[25]. La CIE ocurre principalmente durante el tercer trimestre, cuando las concentraciones séricas de estrógenos alcanzan sus valores más elevados. Por otra parte, esta entidad es más frecuente en embarazos gemelares o múltiples, que se asocian con unos valores circulantes de estrógenos más altos que los embarazos no múltiples[26]. Además, se ha demostrado que la colestasis se puede inducir experimentalmente mediante la administración de estrógenos, principalmente etinilestradiol, en mujeres no gestantes que habían padecido previamente una CIE durante un embarazo[27,28]. Algunas pacientes pueden ser más susceptibles a los efectos colestásicos de los estrógenos, o bien pueden tener defectos específicos en el metabolismo estrogénico determinados genéticamente[25].

– *Progesterona*. La CIE también puede estar asociada con alteraciones en el metabolismo de la progesterona, y la administración de ésta puede ser un factor de riesgo para esta enfermedad[29-31]. Algunas pacientes genéticamente predispuestas con CIE presentan valores elevados de metabolitos sulfatados de la progesterona, posiblemente en relación con un mayor proceso de reducción por un metabolismo alterado. Estos metabolitos pueden saturar los sistemas transportadores hepáticos utilizados para la excreción biliar de estos compuestos.
Un estudio demostró que la administración oral de progesterona (900-1.200 mg/día) en el tercer trimestre de embarazo se asociaba con una elevada concentración de ácidos biliares y alanina-aminotransferasa (ALT)[31]. En otro estudio de Back et al[32], que incluyó a 50 mujeres francesas con CIE, se demostró que el 64% (32 pacientes) habían sido tratadas con progesterona oral para prevenir un parto prematuro. De los resultados de estos estudios se desprende que el tratamiento con progesterona debería evitarse en mujeres con historia previa de CIE, y el fármaco debe retirarse inmediatamente si aparece colestasis durante la gestación.

Factores ambientales

Algunas características de la CIE sugieren que, además de los factores genéticos, debe de haber uno o más factores exógenos o ambientales implicados en la enfermedad. Así, aunque la recidiva de la CIE es un hecho frecuente en mujeres multíparas (45-70%), no se produce de forma sistemática[30,33]. Además, aunque el riesgo de recurrencia es mayor en pacientes que presentaron la enfermedad en su primera gestación, en algunas mujeres el trastorno puede aparecer después de embarazos asintomáticos[34]. Por otra parte, la expresión clínica y bioquímica de la CIE puede fluctuar durante un mismo embarazo y también puede variar en gestaciones posteriores[35,36]. Finalmente, como se ha mencionado, se han descrito variaciones estacionales en la incidencia de la CIE en Suecia y Finlandia, con mayor frecuencia en los meses de invierno[7,37], y se ha observado un descenso de ésta en los últimos años en Suecia y Chile[7,33].

Otros factores implicados

En un estudio reciente, Reyes et al[38] evaluaron la posible influencia de factores nutricionales en la fisiopatología de la CIE, y describieron el déficit de selenio como posible cofactor en el desarrollo de esta enfermedad.
Este mismo grupo chileno ha publicado muy recientemente un trabajo en el que se describe un aumento en la permeabilidad intestinal como otro posible factor patogénico[39]. Los autores evaluaron la permeabilidad intestinal en 20 gestantes con CIE mediante la determinación de la excreción urinaria de sucrosa y el cociente lactulosa/manitol en orina tras una sobrecarga oral estándar; y la compararon con la de 22 gestantes normales y 29 mujeres no embarazadas. La permeabilidad intestinal fue significativamente mayor en las mujeres gestantes con CIE que en los otros grupos ($p < 0,01$). Los autores concluyen que este factor puede participar en la patogenia de la enfermedad a través del incremento en la absorción de endotoxinas bacterianas y la circulación enterohepática de los metabolitos de hormonas sexuales y ácidos biliares que inducen colestasis.
En definitiva, estos hallazgos sugieren que la CIE representa un síndrome colestásico con un trasfondo patogénico heterogéneo y aún no completamente esclarecido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal de la CIE es el prurito, que puede preceder a las alteraciones de laboratorio[40]. Generalmente, aparece en el tercer trimestre de la gestación, después de la semana 30, pero en ocasiones puede iniciarse de forma más precoz, incluso a la sexta semana[41,42]. El prurito afecta sobre todo a las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque puede extenderse al tronco, las extremidades, los párpados e incluso, en casos graves, afectar también a la cavidad oral. Además, empeora por la noche, deteriorando la calidad del sueño.
El dolor abdominal en el hipocondrio derecho, las náuseas y los vómitos son raros. De igual modo, la encefalopatía y otros estigmas de fallo hepático son inusuales y su presencia debe alertar sobre otras causas de enfermedad hepática.
La exploración física no es específica, pero puede mostrar en ocasiones lesiones de rascado por el prurito. La ictericia ocurre en un 10-15% de los casos[30], aparece unas 2 semanas después del comienzo del prurito, y se resuelve rápidamente entre uno y 40 días tras el parto. La ictericia aislada, sin prurito, es rara, y obliga a descartar con prontitud otras etiologías.

Datos de laboratorio

Las concentraciones séricas de ácidos biliares totales en ayuno –medidas por un método enzimático– están aumentadas en la CIE respecto a las encontradas en una mujer con embarazo normal o no gestante (> 10 µmol/ l),

y pueden ser la primera y única anormalidad analítica[32,33,43]. El ácido cólico está más aumentado que otros ácidos quenodeoxicólicos, y ello condiciona un aumento del cociente ácido cólico/quenodesoxicólico comparado con el encontrado en mujeres embarazadas sin CIE[44]. De hecho, los predictores más sensibles antes del comienzo de los síntomas son el valor sérico aumentado de ácido cólico o un cociente ácido cólico/ácido quenodesoxicólico > 1[45]. El cociente de glicina/taurina está disminuido.

Otros hallazgos de laboratorio no específicos son las alteraciones que reflejan la colestasis. La bilirrubina total está moderadamente aumentada (< 6 mg/dl), a expensas de la fracción directa o conjugada. Los valores séricos de fosfatasa alcalina están también aumentados unas 4 veces su valor normal, pero son difíciles de interpretar debido a su incremento fisiológico durante la gestación por la producción de la isoenzima placentaria. Las concentraciones séricas de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) suelen estar normales o poco elevados, hecho que es inusual en la mayoría de las otras enfermedades colestásicas.

También aparecen elevados el colesterol y otros lípidos y la actividad aminotransferasa con valores de transaminasas que oscilan generalmente entre 2 y 10 veces el límite superior de la normalidad. En raras ocasiones se han comunicado casos con valores de ALT por encima de 500 veces el valor de la normalidad[46]. En tal caso resulta obligado considerar el diagnóstico diferencial con la hepatitis aguda viral o la hepatitis isquémica secundaria a un síndrome de Budd-Chiari agudo.

Por último, el tiempo de protrombina, aunque suele ser normal, puede alterarse por el déficit de vitamina K debido a la colestasis o al uso de quelantes de ácidos biliares, como la colestiramina[47].

DIAGNÓSTICO

La mayoría de las mujeres se diagnostican durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. El diagnóstico de la CIE se basa en la presencia de prurito asociado a valores elevados de ácidos biliares (> 10 µmol/l) y/o transaminasas, y la ausencia de enfermedades que puedan provocar síntomas similares. El síntoma cardinal del prurito ayuda a distinguir la CIE de otros tipos de enfermedad hepática que pueden mostrar datos de laboratorio similares (como el síndrome HELLP o la preeclampsia). Además, la desaparición completa del prurito y las alteraciones bioquímicas tras el parto es crucial para establecer el diagnóstico de CIE.

La ecografía abdominal revela un parénquima hepático normal y una vía biliar no dilatada.

La biopsia hepática sólo es necesaria en casos excepcionales para confirmar el diagnóstico. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes son la presencia de pigmento biliar en los hepatocitos y en los canalículos, especialmente en el área centrolobulillar, con escasa infiltración inflamatoria en los espacios porta e hiperplasia de las células de Küpffer.

El diagnóstico diferencial se debe realizar especialmente con las hepatitis agudas virales y medicamentosas con componente colestásico. En los casos que cursan sin ictericia, hay que descartar otras causas de prurito cutáneo primario, como el herpes gestacional, el impétigo herpetiforme, la dermatitis papular del embarazo y la foliculitis pruriginosa, para lo que es imprescindible la consulta al dermatólogo[48].

EVOLUCIÓN

Pronóstico materno

La gravedad del prurito y de las alteraciones bioquímicas puede oscilar durante las últimas semanas de la gestación. Si la colestasis es intensa, puede haber esteatorrea, que ocasiona un déficit de vitamina K por malabsorción de vitaminas liposolubles. Ello puede verse agravado por la administración de resinas de intercambio aniónico, como la colestiramina. Este hecho tiene importancia por el riesgo de hemorragia tras el parto que comporta y obliga a corregir la hipoprotrombinemia.

El pronóstico materno es bueno en la CIE. El prurito mejora inmediatamente tras el parto y generalmente desaparece por completo en pocos días, aunque excepcionalmente puede persistir algunas semanas más. Las alteraciones bioquímicas también retornan a la normalidad en menos de un mes tras el parto[35,36]. La CIE no contraindica la lactancia materna.

Las madres que han sufrido CIE pueden presentar colestasis recidivante de gravedad variable en las gestaciones posteriores hasta en un 60-70% de los casos. El riesgo de colelitiasis por cálculos de colesterol es 2-7 veces superior[3,5,49].

A excepción de estas asociaciones, hasta la fecha se consideraba que la CIE no ocasionaba secuelas hepáticas o biliares importantes para la madre. Sin embargo, muy recientemente se ha publicado un trabajo que pone en entredicho esta creencia. Ropponen et al[50] evaluaron en este estudio retrospectivo de casos y controles el riesgo de enfermedades hepatobiliares en una cohorte de 21.008 mujeres; 10.504 con historia de CIE durante los años 1972 y 2000 (casos), y 10.504 con un embarazo normal (controles). Los resultados del estudio mostraron una incidencia significativamente mayor de cirrosis no alcohólica, litiasis biliar, colecistitis y pancreatitis no alcohólica entre las mujeres con CIE frente a los controles. Los autores concluyen que algunas pacientes con CIE tienen riesgo de desarrollar cirrosis y otras enfermedades crónicas graves, lo que obliga, por consiguiente, a realizar un seguimiento de su evolución.

La administración de anticonceptivos orales a las mujeres con historia de CIE, aunque puede ocasionar prurito, provoca colestasis recurrente en raras ocasiones y, por tanto, tras la normalización del perfil hepático, puede iniciarse la contracepción con dosis bajas de estrógenos. No obstante, es necesario realizar un seguimiento de las pruebas de la función hepática a los 3-6 meses del inicio del tratamiento.

Pronóstico fetal

En contraste con el pronóstico favorable de las madres, la CIE conlleva un riesgo significativo para el feto[5,32]. Las principales complicaciones son la prematuridad, el distrés fetal, la tinción meconial del líquido amniótico y la muerte intrauterina.

La incidencia de prematuridad varía ampliamente en los diferentes estudios (6-60%), y puede reflejar en parte la elevada tasa de embarazos múltiples observada en mujeres con CIE[32]. En una serie de 61 niños nacidos de madres con CIE[51], la incidencia de prematuridad fue del 100% en gestaciones múltiples y del 41% en embarazos no múltiples. Tres niños (5%) fallecieron. El riesgo de prematuridad parece relacionarse de forma inversa con la edad gestacional y el comienzo del prurito.

La muerte fetal raramente ocurre antes del último mes de embarazo[51] y su incidencia es más baja en los estudios (0,4-1,6% de los casos)[5,32,43,52]. La causa de este fenómeno es desconocida y no se ha podido relacionar con la gravedad de los síntomas maternos, los signos tradicionales de hipoxia intrauterina o la mala perfusión placentaria crónica, ya que el peso de los recién nacidos es acorde a su edad gestacional[7].

No hay un método ideal para la vigilancia fetal en la CIE. Algunos obstetras recomiendan realizar tests no estresantes o vigilancia biofísica. Sin embargo, no hay pruebas que sean capaces de predecir de forma real el riesgo de muerte fetal[40,53].

Se ha sugerido la hipotética utilidad de medir la concentración total de ácidos biliares séricos para la vigilancia fetal en la CIE[52,54]. En un estudio de 693 mujeres con CIE, la probabilidad de complicaciones fetales (definidas como parto pretérmino, acontecimientos asfícticos, tinción meconial del líquido amniótico, placenta y membranas) estuvo directamente relacionada con la concentración de ácidos biliares, incluso después de controlar otros factores de riesgo[52]. En este estudio, las complicaciones fetales no se observaron hasta que los valores de ácidos biliares fueron $\geq$ 40 μmol/l. Sin embargo, es necesaria la validación de estos resultados para determinar la seguridad de este punto de corte. Además, esta determinación puede tardar varios días incluso en laboratorios de referencia, lo que la convierte en una herramienta poco práctica para la estratificación inmediata del riesgo.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico

Se han empleado múltiples fármacos para el tratamiento de la CIE. Los objetivos del tratamiento farmacológico incluyen reducir los síntomas de la madre (especialmente el prurito) y prevenir las complicaciones tanto de la madre como del feto.

El tratamiento ideal debería conseguir los efectos beneficiosos de forma precoz (1-2 semanas), ya que en la mayoría de los casos la enfermedad se inicia al final de la gestación, y además no debería tener efectos deletéreos para la madre ni para el recién nacido. Hasta la fecha, ningún fármaco cumple todos estos requisitos.

El empleo de antihistamínicos (p. ej., hidroxicina) y benzodiacepinas para el tratamiento del prurito proporciona un escaso alivio sintomático, no mejora las alteraciones bioquímicas y no modifica el pronóstico para el feto. Además, los antihistamínicos pueden agravar las dificultades respiratorias de los recién nacidos pretérmino. El fenobarbital en dosis bajas (2-5 mg/kg) logra mejorar la intensidad del prurito en el 50% de las pacientes, pero su efecto sobre la colestasis bioquímica es variable[4,5,55].

La dexametasona suprime la producción fetoplacentaria de estrógenos, y en un estudio se demostró que su administración durante una semana en dosis de 12 mg/día consigue reducir el prurito y disminuir la concentración plasmática de los ácidos biliares. Estos resultados, sin embargo, no se han reproducido en otros trabajos[56,57]. En un estudio controlado más reciente[58], la dexametasona no mejoró el prurito ni los valores de ALT, y fue menos efectiva que el ácido ursodesoxicólico (AUDC) para reducir la bilirrubina y los ácidos biliares.

La colestiramina (8-16 g/día) es una resina de intercambio aniónico que se une a los ácidos biliares en el intestino, reduciendo su absorción ileal e incrementando su excreción fecal. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, que deben incrementarse gradualmente. La evidencia disponible pone de manifiesto que, aunque reduce el prurito en la madre, su efecto es limitado y no mejora los parámetros bioquímicos ni la evolución del feto[5,59]. Es más, la colestiramina puede empeorar el pronóstico maternofetal porque provoca esteatorrea, exacerbando la deficiencia de vitamina K, con el riesgo subsiguiente de coagulopatía y en algún caso de hemorragia cerebral fetal[60]. Por consiguiente, cuando se administra durante períodos largos es preciso realizar un seguimiento de la coagulación en la madre y, si es necesario, administrar vitamina K por vía parenteral. Como se indica más adelante, un ensayo controlado ha demostrado que su eficacia es inferior a la del AUDC.

La eficacia del precursor del glutatión S-adenosil-metionina (SAMe) es controvertida[41,42]. Los estudios iniciales, en los que se demostró revertir la colestasis inducida por estrógenos en modelos de rata, propiciaron su utilización en humanos. Su mecanismo de acción consiste en reducir la inhibición del flujo biliar por el etinil-estradiol e incrementar la sulfuración de los ácidos biliares para su detoxificación.

En una serie inicial no controlada, 18 mujeres con CIE recibieron tratamiento durante 20 días con SAMe (800 mg/día por vía intravenosa), con lo que se consiguió una mejoría clínica y bioquímica[61]. Sin embargo, algunos estudios posteriores, incluido un pequeño ensayo controlado con 18 pacientes[62], no han reproducido estos resultados. Un ensayo controlado que compara SAMe con AUDC concluye que ambos son igual de eficaces para reducir el prurito, pero el AUDC es significativamente más

eficaz para mejorar la concentración de ácidos biliares y otras pruebas bioquímicas hepáticas[63].

El AUDC es un ácido biliar terciario que modifica la composición biliar de ácidos biliares reemplazando el ácido litocólico, que es moderamente citotóxico para la membrana del hepatocito, y disminuyendo la absorción de ácido cólico y quenodesoxicólico. Además, el AUDC incrementa el flujo biliar y se ha utilizado para aliviar el prurito y mejorar las pruebas hepáticas en enfermedades colestásicas crónicas, como la cirrosis biliar primaria.

Los estudios iniciales en CIE, así como los ensayos controlados, han demostrado que el AUDC mejora el prurito y los parámetros bioquímicos sin efectos adversos para la madre o el niño[28,62].

Un ensayo reciente incluyó 84 pacientes sintomáticas que fueron aleatorizadas para recibir AUDC (8-10 mg/kg/día) o colestiramina (8 g/día) durante 14 días[64]. El comienzo del prurito aconteció aproximadamente a las 31-32 semanas de gestación, y el tratamiento se inició aproximadamente a la semana 34. El grupo que recibió AUDC obtuvo una mejoría del prurito significativamente mayor y un descenso mayor en los niveles séricos de transaminasas y ácidos biliares. Además, los recién nacidos del grupo de madres que recibió AUDC nacieron a término con una frecuencia significativamente mayor. No hubo efectos adversos en el grupo que recibió AUDC, mientras que 12 pacientes del grupo tratado con colestiramina mostraron efectos secundarios (especialmente náuseas).

Un segundo ensayo[58] comparó la eficacia del AUDC frente a placebo y desametaxona. Se incluyeron 130 pacientes con CIE que fueron aleatorizadas para recibir AUDC (1 g/día durante 3 semanas) o dexametasona (12 mg/día durante una semana y placebo durante las semanas 2 y 3), o placebo durante 3 semanas. El uso de AUDC se asoció con una mejora de algunos parámetros bioquímicos (ALT, bilirrubina), con independencia de la gravedad de la enfermedad, mientras que la mejora del prurito y la notable reducción de los ácidos biliares séricos sólo se observó en pacientes con CIE grave (ácidos biliares ≥ 40 μmol/l en el momento de la inclusión).

Por último, un tercer trabajo proporcionó información sobre la evolución perinatal y a largo plazo asociadas con el tratamiento con AUDC[65]; 32 pacientes que habían sido tratadas con AUDC (15 mg/kg/día) durante al menos 3 semanas antes del parto fueron observadas durante un período de seguimiento de 12 años, y se compararon con 16 controles históricos que no habían recibido AUDC. El tratamiento con AUDC se asoció con una mejoría del prurito, un descenso de los valores de bilirrubina, ALT y sales biliares, así como con un mayor peso al nacer y una mayor tasa de partos a término; 26 niños cuyas madres habían recibido AUDC se reexaminaron después de 1 y 12 años de seguimiento y todos ellos se encontraban sanos.

Otros tratamientos utilizados en grupos reducidos de pacientes, como el carbón vegetal (charcoal), la luz ultravioleta y los emolientes tópicos, tienen una eficacia incierta.

Manejo obstétrico

El principal objetivo de los obstetras y las pacientes es finalizar con éxito la gestación. El pronóstico fetal mejora si se realiza un diagnóstico temprano y un manejo adecuado. Éste incluye el estrecho seguimiento fetal, la inducción del parto cuando se haya conseguido la madurez pulmonar del feto, y la administración de fármacos que disminuyan los ácidos biliares. Un estudio demostró que la mortalidad perinatal con un manejo agresivo es menor cuando se compara con la obtenida con el manejo habitual[66].

La decisión de finalizar la gestación debe hacerse sopesando el riesgo de prematuridad asociado a un parto temprano frente al riesgo de muerte intrauterina. El momento del parto debería guiarse por los síntomas de la paciente (principalmente el prurito), la edad gestacional y las condiciones del cuello uterino[53,67]. En la mayoría de las pacientes el momento idóneo para el parto se estima hacia la semana 38. Sin embargo, cuando la colestasis es grave (especialmente si hay ictericia), debería considerarse la inducción del parto en la semana 36 si se ha alcanzado la madurez pulmonar, o tan pronto como ésta se consiga[5]. Ya se ha mencionado que puede producirse la muerte fetal súbita y que el riesgo de este desenlace es difícil de predecir con un seguimiento convencional[5,43].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlfeld F: Berichte und Arbeiten aus der Geburtshilflich –Gynaekologischen Klinik zu Huyesen 1881-1882, mit Beiträgen von F. Marchand. Leipzig: Grunow; 1883. p. 148.
2. Eppinger H: Die Leberkrankheiten, Berlin: Springer-Verlag, 1937.
3. Davidson KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Semin Perinatol 1998;22:104-11.
4. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65:107-13.
5. 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.
6. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol 2000;33:1012-21.
7. Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis 1999;3:603-32.
8. Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, et al. Risk of obstetric cholestasis in sisters of index patients. Clin Genet 2001;60:42-5.
9. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. Gastroenterology 1997;113:966.
10. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. Ann Intern Med 1978;88: 487-93.
11. Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. J Chron Dis 1979;32: 499-504.
12. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. N Engl J Med 1998;339:1217-27.
13. Oude Elferink RP. Cholestasis. Gut 2003;52 (Suppl II):ii42-ii48.
14. Small DM. Role of ABC transporters in secretion of cholesterol from liver into bile. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:4-6.
15. Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, Groen AK, Wagenaar E, Van Deemter L, et al. Homozygous disruption of the

murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. Cell 1993;75: 451-62.
16. Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B, Madon J, Landmann L, Roth J, et al. The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. J Biol Chem 1998;273:1046-50.
17. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:282-7.
18. Jacquemin E, Cresteil D, Manoivrier S et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. Lancet 1999;353:210.
19. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. Hum Mol Genet 2000;9:1209.
20. Lucena JF, Herrero JI, Quiroga J, et al. A multidrug resistance 3 gene mutation causing cholelithiasis, cholestasis of pregnancy, and adulthood biliary cirrosis. Gastroenterology 2003;124:1037-42.
21. Gendrot C, Bacq Y, Brechot MC et al. A second heterozygous MDR3 nonsense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Med Genet 2003;40:e32.
22. Mullenbach R, Linton KJ, Wiltshire S, et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Med Genet 2003;40:e70.
23. Pauli-Magnus C, Lang T, Meier Y, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Pharmacogenetics 2004;14:91.
24. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. Gastroenterology 2001;120:1459-67.
25. Reyes H, Simon F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An estrogen-related disease. Semin Liver Dis 1993;13:289.
26. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. J Hepatol 1989;9:84.
27. Bacq Y. Acute fatty liver in pregnancy. Gastroenterol Clin Biol 1997;21:109-15.
28. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, et al. Progesterona metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeosycholic acid therapy. Hepatology 1997;26:1573-1579.
29. Meng LJ, Reyes H, Palma J, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterona metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1997;27:1029.
30. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, et al. Effects de la progesterone naturelle micronisee sur le foie au cours du troisième trimestre de la grossesse. Contrcept Fertil Sex 1997;25:165.
31. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:211-6.
32. Bacq Y, Sapey T, Bréchot M, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A French prospective study. Hepatology 1997;26:358.
33. Axten X. Obstetric cholestasis. Modern Midwives 1996;6:32-3.
34. Reyes H: The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Lessons form Chile. Hepatology 1982;2:87-96.
35. Glasinovic JC, Marinovic I, Vela P, et al. Variations in serum levels of biliary acids in cholestasis of pregnancy. Rev Med Chile 1982;110:640-3.
36. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, et al. Cholestasis of pregnancy: Clinical and biochemical variability. Rev Med Chile 1982;110:631-9.
37. Raiford DS. Pruritus of chronic cholestasis. QJM 1995;88:603-7.
38. Reyes H, Baez ME, Gonzalez 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.
39. Reyes H, Zapata R, Hernandez I, Gotteland M, Sandoval L, Jiron ML, Palma J, Almuna R, Silva JJ. Is a leaky gut envolved in the patogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? Hepatology 2006;43:715-22.
40. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG 2002;109:282.
41. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez M, 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.
42. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella P. 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.
43. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:957-60.
44. Brites D, Rodriguez CM, Oiveira N et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1998;28:91.
45. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. Histopathology 1986;10:555-70.
46. Burrows R, Kilby M. Cholestasis in pregnancy (Cochrane Review). The Cochrane Library 1988;4:1-4.
47. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F, et al. Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Hepatol 1995;22:66-70.
48. Salmerón J, Ruiz Extremera A. Enfermedades hepáticas propias del embarazo. GH Continuada 2006;5:107-12.
49. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. Clin Genet 1993;43:315.
50. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology 2006;43:723-8.
51. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG 2004;111:676.
52. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004;40:467-74.
53. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. Obstet Gynecol 1999;94:189.
54. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1984;22:91.
55. Matos A, Bernardes J, Aryes-de Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. Obstet Gynaecol 1997;89:803-4.
56. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. Br J Obstet Gynaecol 1992;99:109.
57. Kretowicz E, McIntyre H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy worsening after dexamethasone. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994;24:211.
58. 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.
59. McDonald JA. Cholestasis of pregnancy. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:515-8.
60. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial hemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:169-70.
61. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. Hepatology 1984;4:274.
62. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy–a randomized, double-blind study controlled with placebo. J Hepatol 1997;27:1022.
63. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomized controlled trial of urosdeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestacional cholestasis. BJOG 2004;111:17.
64. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Gastroenterology 2005;129:894.
65. Zapata R, Sandoval L, Palma J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. Liver Int 2005;25:548.
66. Svanborg A, Ohlsson S. Recurrent jaundice of pregnancy; a clinical study of twenty-two cases. Am J Med 1959;27:40-9.
67. Nichols AA. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. J Perinat Neonatal Nurs 2005;19:217-25.

Documento Nº 5.

Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo

Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Diagnosis and management

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

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

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

Fecha de recepción: 4/02/04
Aceptado para su publicación: 24/05/04

RESUMEN

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

PALABRAS CLAVE

Colestasis intrahepática. Gestación. Ácidos biliares. Ácido ursodeoxicólico.

ABSTRACT

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

KEY WORDS

Intrahepatic cholestasis. Pregnancy. Bile acids. Ursodeoxycholic acid.

INTRODUCCIÓN

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

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es de 10-100 casos por 10.000 embarazadas (4% de las embarazadas en Chile[7], 1% en escandinavas y 0,1% en norteamericanas[8-10]).

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

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

Ciertos factores exógenos como el invierno[12] o el déficit de selenio en la alimentación provocan una mayor incidencia de CIE.

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

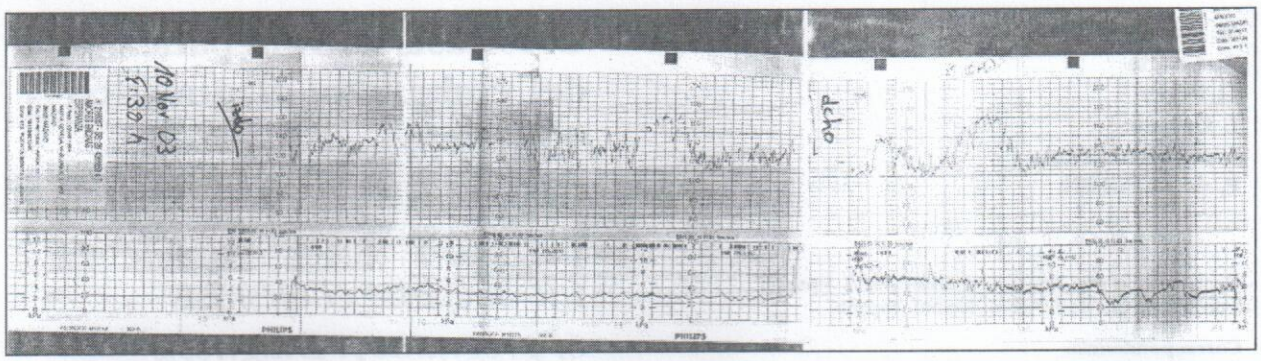

Figura 1. *Registro cardiotocográfico realizado antes de la cesárea.*

Podemos encontrar aumento de las transaminasas (20-60%), bilirrubina (10-20%) y tiempo de protrombina (con aumento en la incidencia de la hemorragia posparto[8,10,15]), aunque la confirmación diagnóstica se realiza por la elevación de los ácidos biliares en sangre (> 11 µmol/l). Dicha elevación favorece la contractilidad uterina aumentando los partos pretérmino (19-60%)[2,14,16], estimula la motilidad colónica aumentando el meconio (26-58%)[2] y aparece vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias con hipoxia aguda (muerte fetal intraútero o durante el parto del 10% sin tratamiento[17] y del 0-2% cuando se inicia el parto antes de llegar a término)[8,18].

En estos fetos el Doppler en la arteria umbilical es normal y el peso es adecuado para su edad gestacional, ya que la insuficiencia placentaria crónica no es la causa primaria de la muerte fetal[2].

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

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

CASO CLÍNICO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Como hallazgos, destacar la presencia de 2 quistes de 2 cm en el ovario derecho con aspecto macroscópico de endometriomas que fueron extirpados. El diagnóstico inicial de endometriosis fue confirmado con el estudio anatomopatológico.

DISCUSIÓN

No está claro que elevaciones importantes de los ácidos biliares se correlacionen con un empeoramiento en el pronóstico perinatal[2].

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:282-7.
2. Lammert F, Marschall H-U, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol. 2000;33:1012-21.
3. Borst P, Oude Elferink RP. Gen MDR 3: heterocigoto mutation. M ABC transporters in health and disease. Review of Biochemistry. Palo Alto 2002;71:537, 56 p.
4. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasi of pregnancy. Gut. 2003;52:1025-9.
5. Sttautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-especific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. Nature Genet. 1998;20:233-8.
6. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J, et al. Mutations in the MDR 3 gene cause progressive familial intraepatic cholestasis. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:282-7.
7. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. Hepatology. 1982;2:87-96.
8. Wilson B, Haverkam A. Cholestatic jaundice of pregnancy: new perspectives. Obstet Gynecol. 1979;54:650-2.
9. Jhonston E, Baskett T. Obstetric cholestasis. Am J Obstet Gynecol. 1979;133:299-301.
10. Larson D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Yale Medical Student. 1999;3(3).
11. Ter Borg PC, Van Buuren HR, Visser W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ned Tijdschr Geneeskd. 2003;147:1056-9.
12. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Chikestasus if oregbabct: clinical and laboratory studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 1986;65:107-13.
13. Feldmam M, Reily C, Portis M. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology/diagnosis/management. B. Saundres Co.; 1998. p. 1253-7.
14. 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.
15. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage ot predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 1997;89:803-4.
16. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology. 1997;26:358-64.
17. Fisk N, Storey B. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Br J Obstet Gynecol. 1988;95:1137-43.
18. Lengyel G, Feher R, Gardo S, Feher J. Ursodeoxycholic acid treatment in intrahepatic cholestasis of pregnancy. A case report. Orc Hetil. 2002;143:2885-8.
19. 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.
20. Lammert F, Marschall HU, Matern S. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. Curr Treat Options Gastroenterol. 2003;6:123-32.

www.medigraphic.org.mx

Documento Nº 4

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones,* Daniel Silverio Zúñiga Lara,‡ José Luis Maya Quiñones§

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible de colestasis que se presenta durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Se caracteriza por prurito generalizado que predomina en palmas y plantas, acompañado de una elevación en los niveles séricos de ácidos biliares. No implica un riesgo materno; sin embargo, existe un aumento en el riesgo de desenlaces fetales adversos, principalmente el nacimiento pretérmino, líquido amniótico meconial y muerte *in utero*. A pesar de que el ácido ursodesoxicólico ha demostrado ser eficaz, no se ha logrado la disminución de estos desenlaces y tampoco existe un método de vigilancia fetal ideal para estos casos. El presente artículo tiene como propósito la revisión de la literatura, así como la presentación de un caso de una paciente de 32 años con antecedente de dos óbitos fetales de etiología desconocida. Durante la semana 30.2 de la última gestación presentó prurito en palmas y plantas acompañado de discreta ictericia generalizada. Se tuvo sospecha de colestasis intrahepática del embarazo por el cuadro clínico y las cifras séricas de ácidos biliares elevadas.

Palabras clave: Colestasis, embarazo, muerte fetal, prurito, ácido ursodesoxicólico, óbito.

Summary

The intrahepatic cholestasis of pregnancy is a reversible form of cholestasis which occurs during the second and third trimesters. It is characterized by generalized pruritus prevailing in palms and soles accompanied by an elevation in serum levels of bile acids. It does not involves maternal risk, however there is an increased risk of adverse fetal outcomes, mainly preterm birth, amniotic meconium staining and death *in utero*. Although the ursodeoxycholic acid has proven effective, it has not achieved the decrease of these outcomes and is nor there an ideal method of fetal monitoring for these cases. The purpose of this article is a review of the literature and case report of a patient of 32 years with a history of two fetal deaths of unknown etiology. During the last 30.2 weeks of gestation she presented pruritus in palms and soles accompanied by discrete generalized jaundice. It was suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy by clinical manifestations and figures of elevated serum bile acids.

Key words: Cholestasis, pregnancy, fetal death, pruritus, ursodeoxycholic acid, stillbirth.

* Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal. Residente de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

‡ Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal.

§ Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Medicina Crítica en Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

Correspondencia:
Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones
Correo electrónico: j.jhoann@yahoo.com.mx

Aceptado: 28-11-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en http://www.medigraphic.com/actamedica

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una forma reversible de colestasis que ocurre durante el segundo y tercer trimestres de la gestación, se caracteriza por prurito y elevación en las concentraciones séricas de ácidos biliares.[1-3] Es una condición de causa desconocida, asociada a un aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad perinatal. El ácido ursodesoxicólico es el fármaco que ha demostrado ser el más efectivo en este padecimiento; sin embargo, no existe un método de vigilancia fetal ideal que logre mejorar los desenlaces perinatales.[1]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo varía ampliamente de acuerdo a los reportes en la literatura (con un rango de 0.1 a 15.6%), por razones que aún no se comprenden por completo.[1] Las variaciones geográficas (con diferentes grupos étnicos) influyen sobre las diversas tasas de la enfermedad. La incidencia de la CIE es mayor en Bolivia y en las montañas más frías de Chile (entre los indios araucanos) y Escandinavia, por razones aún desconocidas.[2] En Estados Unidos se reporta una incidencia de 5.6%, predominando en población hispana.[4] México no cuenta con datos en este sentido.

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La causa de la colestasis intrahepática del embarazo es desconocida; sin embargo, se involucran factores hormonales, genéticos y ambientales. Se han reportado algunos factores de riesgo como la etnicidad, una historia familiar de enfermedades biliares, hepatitis C, CIE en embarazos previos, gestación múltiple y edad materna mayor a 35 años.[3,4]

Los factores genéticos pueden explicar los casos familiares y la alta incidencia en ciertos grupos étnicos. El ABCB4 (cinta de unión de adenosín trifosfato, subfamilia B, miembro 4), gen que codifica para la proteína de resistencia multidroga 3 (MDR3), se involucra de forma primaria en un subtipo de colestasis intrahepática familiar progresiva llamada PFIC3.[4] Las mutaciones heterocigotas en este gen se han encontrado en familias consanguíneas en las cuales hay mujeres con episodios de colestasis durante el embarazo.[5,6]

Las bases genéticas de la CIE son complejas, y algunos genes que codifican para otros transportadores canaliculares o sus reguladores pueden estar potencialmente involucrados en la patogénesis.[7-9]

Los estrógenos ahora se conocen como causa de colestasis tanto en condiciones experimentales como clínicas; el rol es similar en los casos de colestasis intrahepática del embarazo.[10] Un factor que apoya esto es que esta entidad ocurre principalmente durante el tercer trimestre de la gestación, cuando las concentraciones de estrógeno alcanzan su pico máximo. Otro factor que apoya esta teoría es que la CIE se presenta con mayor frecuencia en embarazos gemelares, asociados a niveles de estrógenos circulantes mayores que en las gestaciones únicas.[11].

La colestasis intrahepática del embarazo también puede estar relacionada con alteraciones en el metabolismo de progesterona, por lo que su administración es considerada como un factor de riesgo.[12] Por ello, se recomienda evitar el uso de esta hormona en mujeres con historia previa de CIE, así también debe ser inmediatamente retirado en caso de presentarse algún evento con sospecha de colestasis durante el embarazo.

Algunos autores han propuesto la fertilización *in vitro* como factor de riesgo para CIE, pero hasta el momento no está claro si los métodos de reproducción asistida afectan la incidencia o la severidad.[13]

La variación estacional que se ha observado en países como Finlandia, Suiza y Chile sugieren que los factores ambientales pueden modular la expresión de la enfermedad; sin embargo, aún no se ha logrado identificar con claridad cuáles son los factores específicos que pueden verse involucrados.[14]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es típicamente anunciado por un desarrollo de prurito, el cual puede llegar a ser en ocasiones intolerable. Éste es, a menudo, generalizado y predomina en región palmar y plantar de manos y pies; empeora durante las noches. El depósito de ácidos biliares en las terminaciones nerviosas de la piel se ha propuesto como un mecanismo causal de este síntoma. Otra de las teorías sugiere que el acúmulo de las sales en los hepatocitos causa una liberación de sustancias pruriginosas.[15] Aunque la causa es desconocida, el prurito precede a las anormalidades en las pruebas de laboratorio.[16]

El examen físico es inespecífico, puede mostrar escoriaciones secundarias al rascado. La ictericia es rara, ocurre en menos del 10% de los casos, y a menudo es posterior al prurito. Otro síntoma, aunque menos frecuente, es la esteatorrea.[17]

Hallazgos de laboratorio: las concentraciones totales séricas de ácidos biliares incrementan en los casos de CIE y pueden ser la primera y única anormalidad en los exámenes de laboratorio.[18-20] El ácido cólico sérico incrementa

más que el ácido quenodesoxicólico, resultando en una marcada elevación en el índice ácido cólico/quenodesoxicólico comparada con mujeres embarazadas sin CIE.[21]

DIAGNÓSTICO

Toda mujer embarazada que presente prurito requiere de exámenes de laboratorio complementarios.

La mayoría de las pacientes son diagnosticadas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. El diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se basa en la presencia de prurito asociada a concentraciones elevadas de ácidos biliares séricos totales y de aminotransferasas, así como a ausencia de alguna patología que produzca síntomas y hallazgos de laboratorio similares, como preeclampsia o síndrome de HELLP.[22]

Aún no existe consenso sobre el valor ideal en los niveles séricos de ácidos biliares que permita hacer el diagnóstico de CIE; la literatura recomienda el empleo de un punto de corte de 10 a 14 µmol/L.[17]

Se han encontrado otras alteraciones en la pruebas de función hepática en casos de CIE; sin embargo, todas ellas con pobre valor diagnóstico, como elevación de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubinas totales, disminución de albúmina, acentuación en el incremento normal, que ocurre durante la gestación, de colesterol LDL y triglicéridos.[3]

El ultrasonido de hígado y vías biliares no es necesario para el diagnóstico, ya que demuestra hallazgos normales (vías biliares no dilatadas y parénquima hepático de aspecto habitual). Sin embargo, es de utilidad para poder descartar alguna otra patología, sobre todo si el prurito se acompaña de síntomas abdominales.[3]

Generalmente no se requiere de la toma de biopsia de tejido hepático para el diagnóstico. Cuando es realizado el estudio histopatológico, se pueden encontrar datos de colestasis sin inflamación.[23]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales del prurito de la colestasis intrahepática del embarazo sin ictericia son algunas dermatosis como: eccema, escabiasis, pápulas y placas urticariginosas del embarazo; reacciones alérgicas y prurito secundario a estrías abdominales.

El hígado graso del embarazo se presenta con elevación de transferasas por arriba de 500 U/L, hipoglucemia severa, encefalopatía hepática y coagulación intravascular diseminada.

Otros de los diagnósticos diferenciales de la CIE son: preeclampsia, síndrome de HELLP, hepatitis viral, coledocolitiasis e ingesta de fármacos hepatotóxicos.[3]

MANEJO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo se enfoca en la reducción de síntomas, así como en la prevención de complicaciones principalmente fetales. Se han estudiado varios fármacos y hasta el momento el ácido ursodesoxicólico ha sido el más prometedor y el que ha mostrado mayor efectividad en los ensayos clínicos aleatorizados.[17]

El ácido ursodesoxicólico tiene diferentes mecanismos de acción: incrementa el flujo biliar, protege a los hepatocitos de la apoptosis causada por los ácidos biliares y disminuye la secreción endógena de estos ácidos.[4] Este ácido ha sido empleado para el alivio de los síntomas, así también para mejorar las pruebas bioquímicas a nivel hepático. Además, no se han encontrado efectos adversos fetales o maternos.[17,24,25] La dosis óptima aún no ha sido establecida; usualmente se prescriben 500 mg dos veces al día o 300 mg tres veces al día (15 mg/kg/día) por vía oral hasta el nacimiento. La mayoría de las pacientes presenta mejoría de los síntomas, del mismo modo que en los exámenes de laboratorio una a dos semanas posteriores al inicio del fármaco.[17] Respecto de los desenlaces perinatales adversos, los efectos de este fármaco son menos claros, se ha propuesto que mediante su empleo se ha logrado un aumento de peso de los recién nacidos comparados con aquellos que no lo recibieron, así como edad gestacional mayor al nacimiento.[4]

Se han estudiado otros fármacos; sin embargo, no se han tenido resultados alentadores. La hidroxizina mejora el prurito, pero puede agravar la dificultad respiratoria en recién nacidos pretérmino. La colestiramina incrementa la excreción fecal de sales biliares al disminuir su absorción a nivel de íleon, con menor eficacia en la mejoría del prurito que el ácido ursodesoxicólico y con efectos maternos secundarios, como esteatorrea. La eficacia del precursor de glutatión S-adenosilmetionina es controversial y no se recomienda su uso.[26-29]

El mecanismo propuesto de la dexametasona en casos de CIE es una reducción en los niveles de estriol en la circulación tanto materna como fetal. Estudios pequeños en este sentido han demostrado una reducción en el prurito sin efectos adversos maternos o fetales. Sin embargo, en estudios más grandes no se demostró dicha reducción de la sintomatología comparada con placebo, concluyendo que este fármaco no mejora ninguno de los desenlaces perinatales adversos conocidos, y que incluso puede presentarse un agravamiento del cuadro clínico.[4]

Se han empleado otros tratamientos como el carbón activado, luz ultravioleta, emolientes tópicos y fenobarbital, pero los resultados han sido poco claros y, por lo tanto, no recomendados en la práctica clínica.[4]

www.medigraphic.org.mx

PRONÓSTICO MATERNO

Si la colestasis es severa, puede ocurrir deficiencia de vitaminas liposolubles, que además puede ser agravada por la administración de colestiramina.

El pronóstico materno en casos de colestasis intrahepática del embarazo es bueno en general.[18] El prurito suele desaparecer en los primeros días después del nacimiento, acompañado de normalización en las concentraciones séricas de los ácidos biliares y otras pruebas hepáticas. Las mujeres que se vieron afectadas durante la gestación no muestran posteriormente secuelas a nivel hepático.

La CIE tiene una recurrencia durante los siguientes embarazos, de 60 a 70%, siendo los eventos variables en severidad. Las pacientes que cursaron con CIE tienen un riesgo aumentado (2.7 veces) para el desarrollo de cálculos biliares en etapas posteriores.[30,31]

Los CDC *(Centers for Disease Control)* consideran que los estrógenos y las progestinas son una opción aceptable para ser empleada como método anticonceptivo en aquellas mujeres con historia previa de CIE, esto debido a que los beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, en las pacientes donde la presentación de CIE fue relacionada con el uso de hormonales, se prefiere evitarlos, ya que aumenta el riesgo de volver a presentarla.[32]

DESENLACES PERINATALES Y SEGUIMIENTO FETAL

En contraste con el favorable pronóstico materno, la colestasis intrahepática del embarazo para el feto conlleva un riesgo significativo, llegando en ocasiones hasta la letalidad. Las principales complicaciones son los nacimientos pretérmino, líquido amniótico meconial, muerte fetal y aumento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio neonatal (asociado a la entrada de ácidos biliares a las vías respiratorias).[33,34]

La incidencia de partos pretérmino en casos de CIE varía ampliamente, de acuerdo con los diversos estudios (6 a 60%). El riesgo de prematuridad parece estar relacionado inversamente con la edad gestacional de presentación del prurito. El mecanismo es poco claro, se ha asociado con un aumento en la respuesta de las células miometriales a la oxitocina.[34] El tinte meconial del líquido amniótico, placenta o membranas se relaciona a un aumento en la motilidad del colon fetal, secundario a los niveles aumentados de ácidos biliares en la circulación; éste se presenta en un 17 a 24% de los casos de CIE.

La incidencia de muerte fetal es menor (1 a 3%). Ésta ocurre raramente antes de la semana 37 de gestación. Diversos estudios muestran que la edad media de presentación es durante las 38 semanas de gestación (SDG).[35] El mecanismo de este desenlace, hasta el momento, se conoce de manera pobre, pero se ha relacionado con el desarrollo súbito de una arritmia fetal por depósito de ácidos biliares en las células miocárdicas, o con un espasmo de los vasos placentarios secundario a altos niveles de ácidos biliares en la circulación, provocando disminución de flujos sanguíneos hacia el feto y, por lo tanto, alteraciones en la oxigenación, finalmente la muerte.[3,36]

Hasta el momento no contamos con un método de vigilancia fetal ideal para los casos de CIE, el cual haya mostrado una reducción en la presentación o severidad de los desenlaces perinatales adversos. Algunos autores recomiendan el empleo rutinario de la prueba sin estrés (PSS) o del perfil biofísico (PBF) hasta dos veces por semana; sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente que apoye este tipo de práctica de manera habitual, ya que hasta el momento, estos métodos no han sido capaces de predecir el riesgo de muerte fetal, incluso se han presentado muertes horas después de una prueba negativa, apoyando la idea de que la muerte fetal ocurre de manera súbita.[4,37,38]

Algunos autores han propuesto que los niveles séricos de ácidos biliares totales pueden ser empleados como predictores de muerte fetal; sin embargo, hasta el momento no hay resultados concluyentes, sino contradictorios. Éstos sugieren un incremento de riesgo de 1 a 2% por cada µmol/L de ácido biliar sérico, para desenlaces fetales adversos como nacimiento pretérmino, eventos de asfixia y líquido amniótico meconial. Sin embargo, otros autores consideran que sólo podrían ser de utilidad hasta que los niveles séricos de estos ácidos sean mayores a 40 µmol/L; no obstante, se han reportado complicaciones fetales, incluso letales, con niveles mucho menores a éste.[39,40]

No existe consenso sobre el momento ideal de nacimiento en casos de CIE. Algunos obstetras recomiendan el nacimiento antes de la semana 38, otros antes de la 37, y otros incluso de manera más temprana. Sin embargo, la mayoría concluye que el momento ideal de interrupción es la semana 37, debido a que el 90% de los óbitos fetales ocurren después de esta edad gestacional.[35,41]

La espera de parto espontáneo se ha asociado con un aumento en las tasas de muerte *in utero*, así como con eventos de asfixia.[29] Sin embargo, la interrupción del embarazo de forma temprana aumenta las tasas de nacimiento por cesárea y admisión a cuidados intensivos neonatales.[16]

Si se decide el nacimiento, se sugiere la toma, previamente, de amniocentesis, para confirmar la madurez pulmonar necesaria para la posterior interrupción, así como para descartar o confirmar la presencia de meconio y evaluar la posibilidad de iniciar con madurez cervical.[4,17]

www.medigraphic.org.mx

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente femenino sano de 32 años de edad; niega toxicomanías; sin antecedentes personales patológicos de importancia; grupo y Rh A positivo. Con antecedente de dos óbitos fetales hace cinco y tres años, obtenidos por vía vaginal; los pesos al nacimiento fueron de 3,000 y 2,954 g, de 39 y 38 semanas de edad gestacional, respectivamente. Ambos embarazos, aparentemente normoevolutivos, fueron atendidos en medio privado, en el Estado de San Luis Potosí. El primer feto carecía de alteraciones estructurales aparentes durante el ultrasonido de segundo nivel y al nacimiento, no contó con estudio histopatológico o citogenético. El feto de la segunda gesta tampoco tenía alteraciones estructurales; el estudio histopatológico no presentaba alteraciones alteraciones; cariotipo reportado como 46, XX normal. Durante este embarazo, debido a antecedente de muerte fetal, solicitaron biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, cultivos cervicovaginales y urinarios, perfil TORCH, curva de tolerancia oral a la glucosa en la semana 14 y 28 de gestación, perfil tiroideo, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina: ninguno presentó alteraciones.

La paciente acudió al Servicio de Urgencias con embarazo de 30.2 semanas de gestación, refiriendo prurito generalizado, de predominio en manos y pies, el cual le impedía conciliar el sueño. A la exploración física, presentaba discreta ictericia como único hallazgo. Se solicitaron pruebas de función hepática y ultrasonido hepático, con resultados dentro de los parámetros normales. Posteriormente se solicitaron niveles séricos de ácidos biliares, siendo de 35 µmol/L. Ante la sospecha diagnóstica de colestasis intrahepática del embarazo, se inició ácido ursodesoxicólico, 500 mg cada 12 horas, con mejoría sintomática a las 48 horas posteriores. Se aplicó esquema de maduración pulmonar a las 28 SDG. En la semana 37 se realizó amniocentesis, corroborándose madurez pulmonar; se decidió la inducción de trabajo de parto con misoprostol. Por vía vaginal fue obtenido el recién nacido masculino de 3.015 g, Apgar 8/9, Capurro 37.2 SDG. El binomio madre-hijo es egresado al segundo día del puerperio.

CONCLUSIONES

En toda paciente que durante el embarazo presente prurito, se deberá sospechar y descartar la colestasis intrahepática del embarazo, debido al impacto que esta entidad presenta sobre los desenlaces fetales y neonatales, considerada, por tanto, como una condición de alto riesgo fetal. Hacer un diagnóstico oportuno, como en nuestro caso, permite iniciar un manejo adecuado, así como la interrupción del embarazo de manera oportuna, ya que es la única medida que hasta el momento ha demostrado disminución en la tasa de muerte fetal secundaria a este padecimiento.

Desafortunadamente la gran mayoría de los médicos que se enfrentan a esta patología no la sospechan, y la pequeña proporción que logra el diagnóstico continúa recurriendo al manejo expectante, a pesar de la magnitud de los resultados fetales y neonatales que conlleva.

Hasta el momento no se ha logrado establecer un método de vigilancia fetal ideal que ayude en la disminución de las muertes fetales secundarias a la CIE. Se han propuesto varios protocolos de vigilancia antenatal, no obstante sin éxito evidente.

Para evitar los desenlaces perinatales secundarios a la CIE, principalmente la muerte fetal, no basta con reducir los niveles séricos de ácidos biliares mediante el empleo de ácido ursodesoxicólico o realizar pruebas fetales antenatales como PSS o PBF de rutina. No contamos con la evidencia suficiente o concluyente que haya logrado correlacionar los niveles séricos de ácidos biliares con la severidad de la enfermedad o con los desenlaces perinatales, por lo que su medición no puede ser utilizada en la práctica clínica como método de vigilancia o seguimiento fetal, tampoco como predictores de muerte o cualquier otro desenlace adverso fetal o neonatal.

El mayor reto para el médico que se enfrenta a este padecimiento consiste en otorgarle mayor valor a las complicaciones que, por su naturaleza, conlleva el nacimiento pretérmino *versus* el riesgo de óbito que implica la espera de un parto espontáneo.

Debido a que el manejo activo aumenta las complicaciones relacionadas con la inducción de parto, pero que sí ha mostrado una clara reducción en la tasa de muerte fetal, nosotros, como varios autores, proponemos, del mismo modo que en el caso presentado, iniciar con un esquema de madurez pulmonar en el momento pertinente, así como corroborar este dato mediante amniocentesis en la semana 36 o 37 de gestación, con la consiguiente inducción de trabajo de parto. Esta conducta tendrá como propósito tratar de evitar, en lo mayor posible, las probables complicaciones asociadas a la prematurez y, a su vez, disminuir el riesgo de óbito con la interrupción del embarazo de manera oportuna, ya que, como se comentó previamente, el 90% de las muertes fetales ocurre a partir de la semana 38 de gestación.

www.medigraphic.org.mx

REFERENCIAS

1. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 1.

2. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
3. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.
4. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 269-282.
5. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282-287.
6. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210-211.
7. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 624-629.
8. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 133: 507-516.
9. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48: 125-132.
10. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
11. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84-90.
12. Meng LJ, Reyes H, Palma J et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 1029-1040.
13. Wånggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 228-229.
14. Arrese M, Macias RI, Briz O et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e9.
15. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 833-841.
16. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282-288.
17. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Gynecol Obstet* 2010; 22: 100-103.
18. Bacq Y, Sapey T, Bréchot MC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
19. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 240-245.
20. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91: 825-829.
21. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28: 91-98.
22. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-1125.
23. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10: 555-570.
24. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
25. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid *versus* cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
26. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC 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: 1084-1089.
27. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
28. 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: 109-113.
29. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
30. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43: 315-317.
31. Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-728.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th ed. *MMWR Recomm Rep* 2010: 59(RR-4): 1-86.
33. Zecca E, De Luca D, Marras M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669-1672.
34. Williamson C, Hems LM, Goulis DG et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676-681.
35. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-1143.
36. 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: 211-215.
37. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
38. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-960.
39. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 975-979.
40. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M et al. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol* 2007; 143: 757-762.
41. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-170.

DFM-18897

Medellín, 29 de marzo de 2023

DOCTORA
ELIANA MARIA GUERRERO BARRERO
SECRETARIA
TRIBUNAL SUPERIOR DE BUCARAMANGA
SALA 001 CIVIL- FAMILIA
E. S. D.

Ref: Ordinario de Responsabilidad Civil Extracontractual
Demandante: Laura Andrea Correa Ocampo
Demandados: Clínica Chicamocha S.A.
Radicado: 2019-00234-01
Radiado interno 028/2022

Asunto: Se allega dictamen pericial

En atención a la solicitud elevada a esta facultad a través del oficio No. 5.626, proveniente de su despacho, en el cual solicita la práctica de un dictamen pericial para que sea realizado por un médico especialista en GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA y/o PERINATOLOGÍA. Se informa que después de que se cumplieron los requisitos, el jefe del departamento procedió a designar al doctor. JADER DE JESUS GOMEZ GALLEGO, docente de la facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, el cual rindió el peritaje, que se allega con los soportes académicos.

Atentamente,

CARLOS ALBERTO PALACIO ACOSTA
DECANO

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

Medellín, 28 de marzo de 2023

Doctor (a)
ELIANA MARÍA GUERRERO BARRERO
Secretaria
TRIBUNAL SUPERIOR DE BUCARAMANGA
SALA CIVIL- FAMILIA
E. S. D.

Referencia: proceso Ordinario de Responsabilidad Civil Extracontractual
Accionante: Laura Andrea Correa Ocampo
Accionado: Clínica Chicamocha S.A.
Radicado: 2019-00234-01

Asunto: Rendición de dictamen pericial.

En atención a la solicitud presentada por Usted en el cual solicita dar respuesta a los interrogantes formulados a través del Oficio No. 5.626 del 10 de noviembre de 2022, en relación con la atención médica cuestionada en el proceso referenciado, le remito la respuesta a cada uno de los interrogantes propuestos en el mencionado oficio, los cuales se atendieron de conformidad con el análisis realizado a la historia clínica de la paciente.

I. RESUMEN DEL CASO:

Paciente de 27 años, secundigestante (G2C1V1) con antecedente de cesárea previa. Inició los controles prenatales de manera temprana. Hemoclasificación: O Rh positivo.

Según la historia clínica de ingreso al control prenatal, la paciente no planifica y el embarazo no es planeado, pero sí deseado por la paciente y su compañero estable.

Desde su ingreso al control prenatal se consideró como paciente de alto riesgo debido a sus antecedentes personales de colestasis intrahepática y cesárea durante su primera gestación.

Tiene como antecedentes personales de importancia registrados en la historia clínica:

- Patológicos: Parotiditis, hepatitis A, Colestasis intrahepática e hipertensión inducida por el embarazo en la primera gestación.
- Quirúrgicos: cesárea el 29.09.2013: indicada por estado fetal no satisfactorio por presencia de líquido amniótico meconiado cuando rompió las membranas ovulares / realizada a las 35.4 semanas de gestación.
- Farmacológicos: tomo los micronutrientes: Gestavit + Sulfato ferroso
- Vacunación: se ordenó luego de la semana 16 de gestación. Lo describen como completo para Td del 2013, Influenza el 03.05.2013. Pendiente el refuerzo y se deriva al centro de vacunación
- Citología oncológica a partir del segundo trimestre de la gestación. El resultado fue normal: negativa para lesión intraepitelial o malignidad (29.07.2.017)
- Evaluación por Psicología: donde se encontró normal y se describe que a nivel social se aprecia red de apoyo positiva
- Evaluación nutricional: con consejería por escrito sobre dieta y recomendaciones generales

La primera ecografía gestacional realizada a la paciente se hizo el día 09.06.2017: encontraron un embarazo intrauterino con embrión único vivo de 12 semanas y 2 días por longitud cefalocaudal (impresión diagnóstica / descrita de manera textual como aparece en la historia clínica).

En los controles prenatales por médico general y luego de encontrar que tenía un síndrome anémico y que se venía empeorando consideraron remitir al ginecólogo para evaluación y manejo. La remisión la realizan el día 17.07.2.017 y la evaluación por el ginecólogo se realizó el día 18.07.2017, cuando la paciente tenía 17.4 semanas de gestación. El ginecólogo en vista de su antecedente personal de colestasis intrahepática del embarazo le solicito en la consulta paraclínicos: transaminasas y fosfatasa alcalina. La paciente se los realizó y estuvieron dentro de los límites de la normalidad (14.08.2.017).

Tenía del 08.06.2017 paraclínicos microbiológicos del primer trimestre: Ags VHB, serología para sífilis no reactiva.

El día 03.10.2.017, y teniendo la paciente según la historia clínica 28.6 semanas de gestación, le relató al médico general que en los últimos 10 días había experimentado prurito en manos y plantas de los pies, de inicio intermitente pero que se había tornado persistente, sin ictericia y sin lesiones dermatológicas. El médico teniendo en cuenta su antecedente

personal de colestasis intrahepática en el anterior embarazo, le solicitó pruebas de función hepática y bilirrubinas de control. Se realizó los paraclínicos el día 06.10.2017 y estaban dentro de límites normales.

La paciente continuó con el prurito ya descrito, y el día 31.10.2017 debió consultar al servicio de urgencias donde fue evaluada por médico especialista en ginecología y obstetricia. Según la historia clínica tenía una edad gestacional de 32.6 semanas. Durante esta consulta la encuentran con cifras tensionales normales, solicitan paraclínicos ambulatorios y le prescribe loratadina para el manejo de los síntomas.

El día 16.11.2017, la paciente asiste a un control prenatal, con una edad gestacional de 35.1 semanas según la historia clínica. La paciente persistía con el prurito. En esta consulta revisaron los paraclínicos ordenados por la consulta de urgencias y los encuentran normales. Indican un control prenatal en 2 semanas con un nuevo perfil hepático. Recibe instrucciones sobre signos de alarma.

El 22.11.2017, es evaluada por médico especialista en ginecología y obstetricia. Según la historia clínica tenía un embarazo de 36 semanas por ecografía. Resaltan que tuvo colestasis intrahepática en el embarazo anterior y la desembarazaron por cesárea a la semana 36.6 semanas. Al momento de la consulta tenía prurito palmo plantar de un mes de evolución (según dice la nota en la historia clínica). Tenía paraclínicos del mismo día de la consulta donde se evidenciaba ya aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa. Los resultados eran: TGO/AST:68 U/L, TGP/ALT:53 U/L, BT:1.44 mg/dL, BD:0.87 mg/dL; BI:0.57 mg/dL, Fosfatasa Alcalina: 390 U/L. Tenía además ecografía gestacional y PBF del mismo día, y dentro de los límites de la normalidad: feto único, cefálico, pef:2.867 g +/- 434 g, placenta fúndica sin signos de desprendimientos ni hematomas, ila de 16.9 cm. PBF:8/8. En esta consulta se toma la decisión de hospitalizar a la paciente con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

La nota de ingreso dice que requiere desembarazarse por alto riesgo fetal, se ingresó para PBF y definir conducta. El día 22.11.2.017 en las horas de la noche el ginecólogo ordenó paraclínicos de control: hemograma IV, DHL, BT y BD, Fosfatasa Alcalina, TGO/AST, TGP/ALT. Ordena igualmente dos dosis de maduración fetal con Betametasona 12 mg IM cada 24 horas.

El día 23.11.2.017: durante la ronda médica por ginecólogo, deciden iniciar manejo médico con Ácido Ursodesoxicólico 300 mg vo cada 8 horas y Clorfeniramina 4 mg vo cada 12 horas; y plantean realizar un control de paraclínicos en 48 horas para evaluar la respuesta, ordenan control diario

del bienestar fetal. Expresan además que tiene indicación de terminación del embarazo en la semana 37 de gestación.

El día 24.11.2.017, en la ronda médica de la mañana por parte de ginecología: la paciente refirió sentirse bien, con disminución del prurito corporal posterior, manifestaba tener movimientos fetales positivos, negaba sangrado vaginal o amniorrea. Negaba la presencia de premonitorios. Según dicha nota de la historia clínica ya tenía 36.2 semanas de gestación, continúan la hospitalización con vigilancia diaria del bienestar fetal, y también expresan que tiene indicación de terminación de la gestación en la semana 37. Le explican a la paciente el diagnóstico, los riesgos y las complicaciones. Solicitan paraclínicos de control: hemograma, AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, BT, BD, BI, TP y TTP. Ese mismo día realizaron ecografía gestacional y PBF: embarazo intrauterino con feto único vivo, presentación cefálica. Organogénesis visible, tono y actividad motora fetal normal.

Corazón fetal de 4 cavidades, rítmico, con frecuencia cardiaca fetal positiva de 125 latidos por minuto. Cordón umbilical ecográficamente normal (2 arterias y 1 vena). Cantidad y calidad de líquido amniótico adecuado para la edad gestacional con un índice de 15.3 cms. La placenta es de implantación fundo corporal con un grado de maduración adecuado para la edad gestacional sin imágenes de desprendimiento ni hematomas retro placentarios. Perfil Biofísico: Tono 2/2, Movimientos fetales 2/2, Movimientos respiratorios 2/2, Índice de líquido amniótico 2/2. Concluyen entonces: embarazo intrauterino con feto único vivo de 36 semanas 2 días con biometría fetal para 36 semanas 2 días, peso fetal estimado de 3.034 gramos creciendo en percentil 66. Perfil Biofísico 8/8.

El día 25.11.2.017, ronda médica por médico ginecólogo realizada a las 11:09 am, cursa ya con embarazo de 36.3 semanas. Tiene diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional. La paciente refirió mejoría clínica con disminución del prurito en piel, tenía movimientos fetales presentes, sin actividad uterina y sin pérdidas vaginales. Analizan que hay un leve descenso de las transaminasas y la fosfatasa alcalina. Menor sintomatología. Pruebas de bienestar fetal normales. Continúan la vigilancia y el control de manera hospitalaria, con el plan para terminar el embarazo en la semana 37 de la gestación. Solicitó monitoreo fetal y nuevos paraclínicos de control: hemograma, AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, BT, BD, BI. Ordenan la vigilancia de la fetocardia cada 4 horas.

El mismo día 25.11.2.017 a las 09:58 pm: llaman al médico general por que no encuentran la fetocardia. El médico ordena el traslado inmediato de la paciente a la sala de partos para realización de monitoreo fetal, ecografía para documentar vitalidad fetal, y solicita valoración urgente por el ginecólogo de turno. A las 10:11 pm la paciente es evaluada por el

ginecólogo. La paciente le cuenta al profesional que desde las 7 pm no siente los movimientos del bebé. El ginecólogo realiza un rastreo ecográfico y no encuentra actividad cardiaca / hace diagnóstico de muerte fetal intrauterina. Le explicó el diagnóstico a la paciente y les avisan a los familiares.

El ginecólogo programa la paciente para cesárea dado su antecedente de cesárea previa. A las 22:42 pm del 25.11.2.017 hay una nota en la historia clínica donde se describe que la paciente tenía 36.4 semanas de gestación, y que tiene diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, con óbito fetal.

En el informe quirúrgico de la cesárea (25.11.2.017 a las 23:45 horas) describen que el feto se encontraba en presentación cefálica, el líquido amniótico era de color verde oscuro y no fétido. No se evidenciaron zonas de desprendimiento placentario. Peso fetal de 2.690 gramos y talla de 47 cm. Al feto y a la placenta se les realizó necropsia médico legal y estudio histopatológico respectivamente, en la E.S.E Hospital Universitario de Santander, y el patólogo en el informe 20219H describe un feto de sexo femenino, con un peso de 2.700 gramos, una talla de 47 cm. Feto sin malformaciones externas, quien fallece in útero entre 6 y 12 horas antes del parto por cesárea. En la autopsia encontró: broncoaspiración de líquido amniótico meconiado, congestión visceral generalizada, placenta monocorial monoamniótica madura con cambios discretos de insuficiencia vascular. En el análisis, correlación y conclusión el patólogo expresa que teniendo en cuenta la información aportada por la historia clínica y correlacionando con los hallazgos macro y microscópicos, se concluye que se trata de un feto femenino, quien fallece in útero a consecuencia de hipoxia crónica relacionada con cambios discretos de insuficiencia vascular placentaria, reagudizada por patología materna: colestasis intrahepática del embarazo.

La paciente evolucionó de manera estable luego del procedimiento quirúrgico y el día 26.11.2.017 fue egresada de la Clínica Chicamocha S.A. Egreso con fórmula de analgesia, sulfato ferroso, calcio, ácido urso desoxicolico y clorfeniramina durante 1 semana más, bromocriptina. Solicitaron valoración por Psiquiatría antes del egreso y con Psicología de manera ambulatoria. Incapacidad laboral e instrucciones para el retiro de los puntos de la herida quirúrgica en 10 días. Dan instrucciones claras para consultar por urgencias si presenta signos de alarma.

Durante la evaluación por Psiquiatría el día 26.11.2.017, se realizó intervención individual para educación, se le facilitó la expresión verbal de conflictos en el duelo ante la muerte de su hija. La encuentra sin psicosis y sin ideas de autoagresión. Ordenó un control ambulatorio por la consulta externa con la especialidad.

II. RESPUESTA A LOS INTERROGANTES OBJETO DEL DICTAMEN:

Lex artis segundo semestre de 2017.

1. **¿En qué consiste la colestasis intrahepática gestacional?**

RESPUESTA: La colestasis intrahepática del embarazo (CIE), también conocida como colestasis obstétrica, es una enfermedad hepática propia de la gestación caracterizada por prurito y colestasis. Es considerada la enfermedad hepática más común específica del embarazo. Habitualmente se presenta en el segundo o tercer trimestres de la gestación, y se resuelve luego del parto. Se caracteriza por la presencia de prurito, por lo general de las palmas de las manos y las plantas de los pies, función hepática anormal y elevación de los niveles séricos de los ácidos biliares que se resuelven rápidamente después del parto.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje el documento rotulado como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde aparece la definición en la página 1 (se subraya).

2. **¿Cuáles son las manifestaciones de esa patología en el cuerpo de la gestante?**

RESPUESTA: La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se manifiesta por prurito (sensación desagradable de la piel que provoca el deseo de rascarse), el cual aparece habitualmente durante el segundo o tercer trimestres de la gestación, y a menudo es peor en la noche y se agrava gradualmente a medida que el embarazo avanza.

Casi siempre, el prurito es generalizado, pero predomina en el tronco, las palmas de las manos y las plantas de los pies (puede ocurrir en cualquier parte). El prurito es un síntoma muy desagradable para la paciente y la lleva con frecuencia a trastornos del sueño. Desaparece en los días que siguen al parto.

En el 10% de los casos aproximadamente, aparece ictericia después del prurito. La exploración física de la paciente es normal, aparte de lesiones cutáneas por rascado (excoriaciones).

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde aparecen las manifestaciones clínicas en las páginas 2 y 3 (se subrayan); y No 2: Hepatopatías gravídicas publicado en la revista EMC Tratado de Medicina Vol 21, No 3; septiembre de 2017: 1-8 (página 3 – se subraya).

3. ¿Cuál es la conducta médica a seguir una vez que la embarazada presenta tales manifestaciones o síntomas?

RESPUESTA: Dado que la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es un diagnóstico de exclusión, se deben investigar otras causas de prurito en la gestante.

El síntoma cardinal del prurito ayuda a distinguir a la colestasis intrahepática del embarazo de otros tipos de enfermedad hepática que pueden mostrar datos de laboratorio similares (como el síndrome HELLP o la preeclampsia). Además, la desaparición completa del prurito y las alteraciones bioquímicas tras el parto son cruciales para establecer el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo

La mayoría de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo se diagnostican durante el segundo o el tercer trimestre del embarazo. El diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo se basa en la presencia de prurito asociado a valores elevados de ácidos biliares (límite superior de la normalidad entre 10 umol/L-14 umol/L) y/o aminotransferasas (en la mayoría de los casos, las aminotransferasas también estarán elevadas) y la ausencia de enfermedades que puedan provocar síntomas similares.

Se considera que el marcador más sensible y específico para el diagnóstico es el nivel sérico de los ácidos biliares, 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.

Según la lex artis para el segundo semestre de 2017; sí la medición de ácidos biliares séricos no está disponible (por tratarse de una prueba no rutinaria para el diagnóstico), se recomienda que la colestasis intrahepática del embarazo se pueda diagnosticar en una mujer con prurito típico y pruebas de función hepática anormales con resolución de ambos después del parto. El aumento de las aminotransferasas hepáticas puede ocurrir antes o después del aumento de los ácidos biliares séricos.

La alanino aminotransferasa (ALT) es más sensible que la aspartato aminotransferasa (AST) para el diagnóstico, y puede elevarse de 2 hasta 30 veces.

En raras ocasiones se han comunicado casos con valores de ALT por encima de 500 veces el valor de la normalidad. En tal caso resulta obligado considerar el diagnóstico diferencial con la hepatitis aguda viral o la hepatitis isquémica secundaria a un síndrome de Budd-Chiari agudo (trombosis de las venas suprahepáticas).

Otros hallazgos de laboratorio no específicos para el diagnóstico son las alteraciones que reflejan la colestasis: La bilirrubina total se eleva hasta en 10% de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, el aumento descrito es moderado (< 6 mg/dL), y a expensas de la fracción directa o conjugada; los valores séricos de fosfatasa alcalina están también aumentados unas 4 veces su valor normal, pero son difíciles de interpretar debido a su incremento fisiológico durante la gestación por la producción de la isoenzima placentaria; las concentraciones séricas de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) suelen estar normales o poco elevados, hecho que es inusual en la mayoría de las otras enfermedades colestásicas.

En pacientes con colestasis intrahepática del embarazo que tengan esteatorrea se recomienda realizar pruebas de coagulación, las cuales pueden ser anormales como consecuencia de la mala absorción de la vitamina k.

Los protocolos para el diagnóstico de esta patología vigentes para el segundo semestre de 2017 recomiendan que para la interpretación de las pruebas de función hepática durante la gestación se utilicen rangos de referencia típicos en cada trimestre. Los rangos de referencia típicos para dichas pruebas de función hepática durante el tercer trimestre de la gestación son para la ALT: 6-32 UI/L, para la AST: 11-30 UI/L, Gammaglutamil transferasa (GGT): 3-41 UI/L, Fosfatasa alcalina (FA): 133-418 UI/L, Bilirrubina: 3-14 micromoles/L o 0.18 mg/dL-0.82 mg/dL.

Se considera útil la realización de una ecografía de hígado y vías biliares en las pacientes que cursen con colestasis intrahepática del embarazo para excluir otras causas de colestasis. Se reporta la presencia de cálculos biliares en el 13% de las pacientes, los cuales a menudo, son asintomáticos. En la colestasis intrahepática del embarazo, la apariencia ultrasonográfica de los conductos biliares intrahepáticos suele ser normal.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, en las páginas 3,4 y 6 (se subrayan); No 2: Hepatopatías gravídicas publicado en la revista EMC Tratado de Medicina Vol 21, No 3, septiembre de 2017: 1-8 (página 3 – se subraya); y No 3: Colestasis gravídica publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología 2.007; 30(9):541-547 (paginas 543-544 – se subrayan).

4. **¿Una mujer que durante su primer embarazo presentó esa colestasis intrahepática gestacional, es posible que vuelva a repetir esa misma patología en un segundo embarazo?**

RESPUESTA: Sí. Las pacientes que tuvieron colestasis intrahepática pueden volver a presentarla durante una nueva gestación.

La literatura médica disponible establece tasas de recurrencias que varían desde el 45-90% en los embarazos subsiguientes al caso índice, siendo los eventos variables en severidad; además recomienda que estas pacientes deben recibir consejería antes de una nueva gestación para que estén informadas del riesgo de recurrencia.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, en la página 15 (se subraya); No 4: Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura, publicado en la revista Acta Médica Grupo Angeles Vol 11, No 1, enero-marzo 2013: paginas 17-22 (se subraya página 20); No 5: Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo, publicada en la revista Progresos en Ginecología y Obstetricia 2005;48(4):189-191(se subraya la página 189).

5. **¿La colestasis intrahepática gestacional en un embarazo previo, es un referente obligado durante el seguimiento del nuevo embarazo?**

RESPUESTA: Sí. El antecedente de colestasis intrahepática del embarazo debe considerarse como un factor de riesgo para la recurrencia en una futura gestación como se explicó en la pregunta anterior. Además, por que la colestasis intrahepática gestacional (CIE) se asocia con una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo como el parto pretérmino espontáneo, el estado fetal insatisfactorio, la presencia de líquido amniótico meconiado y la muerte fetal intrauterina.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde en la página 1 (se subraya) dice textualmente:

“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".

Y No 2: Hepatopatías gravídicas, publicado en la revista EMC Tratado de Medicina Vol 21, No 3, septiembre de 2017: 1-8 (página 4 – se subraya), donde dice textualmente: "Pronóstico fetal: el pronóstico fetal es reservado, y la mortalidad perinatal está aumentada. Las principales complicaciones son la prematuridad y la muerte fetal in útero (MFIU) brusca".

6. **¿La sintomatología que presentaba la señora LAURA ANDREA CORREA OCAMPO durante su segundo embarazo era indicativa de una posible colestasis intrahepática gestacional?**

RESPUESTA: Sí. La sintomatología de la señora LAURA ANDREA CORREA OCAMPO sugería el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo. Hay varias consultas donde se describe la sintomatología característica de la colestasis intrahepática del embarazo, es decir el prurito especialmente de palmas de las manos y la planta de los pies.

La primera vez que se describe la sintomatología es el día 03.10.2017 y aparece en el folio No 133 de la historia clínica. Hay una nota en la historia clínica que dice textualmente en el apartado Datos de la Consulta:

"Motivo de consulta: "Creo que tengo colestasis" prioritaria.

Enfermedad Actual: Paciente asiste a consulta sola G2C1V1 con embarazo de 28.6 semanas por ECO1 (FUR corregida 15/03/17, no confiable por ciclos irregulares). Alto riesgo obstétrico por colestasis intrahepática en anterior embarazo, parto pretérmino; cicatriz uterina, riesgo de toxoconversión, anemia leve al inicio del embarazo con mejoría. Consulta por prurito y eritema en manos y plantas de pies de aprox. 10 días de evolución, de inicio intermitente pero que ha evolucionado a tornarse persistente. No ha estado ictérica ni presentado acolia. Además, con síntomas de reflujo y dispepsia intensos "ya ni puedo comer porque siento que se me devuelve todo e incluso se me devuelve si tomo agua o paso tiempo sin comer".

Según la historia clínica enviada, en el folio No 121, aparece una consulta por el servicio de urgencias de la Clínica Chicamocha SA el día 31.10.2017 a las 03:55 am, consulta realizada por médico ginecoobstetra donde en el apartado correspondiente a consulta medicina especializada, dice textualmente:

"Motivo Consulta..: PRURITO HACE 1 MES TEMPORAL, PERO HACE 3 DIAS NO MEJORIA

Enfermedad Actual...: G2C1 EMB DE 32,6 SEM
ECO ULTIMA 11 DE JULIO
EN EMB ANT COLESTASIS1?
HACE 1 MES TRANSAMINASAS NORMALES
MOV FETALES +
CPN REFLUJO
, ANEMIA
MONITREO REACTIVO LB 124 CONTRACCIONES
Y en el apartado correspondiente al plan de manejo dice textualmente:
"Plan - Conducta: pte con prurito en manos y a vces resto de cuerpo cuadro de hace mas de 1 mes pero ahora mas intenso y seguido, antes perfil hepatico
normal
se pide paraclinicos ambulatorios
se deja loaratadina y se da alta".

7. De ser así, ¿la conducta de los médicos tratantes tuvo en cuenta esos indicios?, ¿estuvo su conducta ajustada a la lex artis?

RESPUESTA: Sí. La conducta de los médicos tratantes tuvo en cuenta esos indicios y estuvo ajustada a la lex artis.

Para respaldar esta afirmación, expreso que encontré durante la revisión de la historia clínica enviada, que la paciente tuvo siempre acceso a las consultas por los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización sin que observara ninguna barrera para el acceso a las mismas. Durante estas consultas se tuvo en cuenta su condición clínica y paraclínica; y una vez se encontraron los criterios diagnósticos tanto clínicos como paraclínicos de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se tomó la decisión de hospitalizarla para realizar con mayor frecuencia pruebas bioquímicas de laboratorio con el objetivo de evaluar su evolución, así como las pruebas para demostrar el bienestar del feto (ecografía gestacional, perfil biofísico fetal completo / que incluye monitoreo fetal NST)

Durante la hospitalización, encontré que la periodicidad de las rondas médicas especializadas fue diaria, y se tenía un plan de seguimiento y manejo específico consistente con el inicio del tratamiento de la enfermedad con el uso del Ácido Ursodesoxicólico 300 mg vía oral cada 8 horas y Clorfeniramina 4 mg vo cada 12 horas; además de la aplicación de la maduración fetal completa con el uso de dos dosis de Betametasona de 12 mg im cada 24; una vez se cumpliera el esquema de maduración fetal completo se terminaría la gestación en la semana 37 de gestación.

En el folio No 97 de la historia clínica enviada y correspondiente a una consulta médica especializada realizada por una médica ginecóloga en la

Clínica Chicamocha S.A. el día 22.11.2017 a las 05:28 pm, dice textualmente:

“Consulta Medicina Especializada

Motivo Consulta: "tengo picazon "
Enfermedad Actual...: Paciente adulta joven G2C1 con embarazo de 36 semanas por eco, con antecedntes de importancia de colestasis intrahepatica en anterior embarazo que requirio desembarazar en semana 36.6, en el momento cursando con sintomas de prurito palmo-plantar de un mes de evolucion sin manejo con pruebas de funcion hepatioca normales de hace 6 semanas y con laboratorios de control hoy que evidencian aumento de bilirrubinas (1.4 BT) a expensas de la directa y de las transaminasas hepaticas (GOT 68 Y GPT 53) Y FOSFATASA ALCALINA EN 390. refiere movimientos fetales +, no actividad uterina, niega sintomas asociados, monitoreo del dia de hoy categoria I y evidnecia de hiperdinamia de leve intensidad.

Revision Sistemas: no refieree
Examen fisico: TA: 120/80 FR: 18 FC:74 T: 36,2 ccc clinicamente normal, cardiopulmonar normal, abdomen globoso por utero gravido con AU: 33 cm feto
longitudinal cefalico movil, dorso derecho, fof 140 DU: sijn actividad uterina evidnecte, GU: normoconfigurados externamente, TV: cuello central blando y
firado (palabra ilegible), no amniorrea. extremidades normales, snc sin alteraciones.

Antecedentes
Generales: -SIN IMPERTANCIA SEROL,OGIA NO REACTIVACESAREA POR SUIFRIMIENTO FETAL PRECLAMPSIAEC00108/17 12-2ECO 11/07/17 16

Impresión diagnóstica.
Dx. Principal: K710-ENFERMEDAD TOXICA DEL HIGADO, CON COLESTASIS
Causa Externa: ENFERMEDAD GENERAL
Finalidad de la Consulta: DETECCIÓN DE ALTERACIONES DEL EMBARAZC
Tipo de Diagnostico Principal: CONFIRMADO NUEVO

Plan - Conducta: Dxs: 1. embarazo de 36 semanas por eco 2. FUV3. G2C1 4. paridad satisfecha 5. colestasis intrahepatica 6. anemia leve

ANALISIS: Paciente adulta joven G2C1 con embarazo de 36 semanas por eco, con colestasis intrahepatica del embarazo con alteracion de pruebas de funcion hepatica DEL DIA DEHOY alteradas por lo que requiere

desembarazarse por alto riesgo fetal, se ingresa para PBF y definir conducta. PLAN: hospitalizarnvo lactato ringer 120 cc horass// PBF fetal. control con resultados CSV-AC".

En el folio No 84 de la historia clínica enviada, y con fecha del 22.11.2017 a las 09:07 pm, tres horas y treinta y nueve minutos luego de tomar la conducta de hospitalización de la paciente, aparece una nota de evolución clínica de la paciente realizada por médico especialista en ginecología y obstetricia de la Clínica Chicamocha S.A donde dice textualmente:

"Evolucion de Pacientes

Dx. Principal: K710-ENFERMEDAD TOXICA DEL HIGADO, CON COLESTASIS
Diagnostico 1: EMBARAZO DE 36 SEMANAS

Hallazgos
Subjetivo - Objetivo: PACIENTE G2C1 CON EMBARAZO DE 36 SEMANAS CON DIAGNOSTICO DE COLESTASIS INTRAHEPATICA, CON LABORATORIOS
ALTERADOS, SE DECIDE REALIZA LABORATORIOS DE CONTROL Y POR EDAD GESTACIONAL, SE CONSIDERA QUE SE BENEFICIA DE MADURACION
PULMONAR

Analisis - Conducta
Concepto.: PLANHOSPITALIZACIONDIETA NORMAL HOYLR 100CC HORABETAMETASONA 12MG IM AHORA Y REPETIR EN 24 HORASSS
LABORATORIOS DE CONTROLPENDIENTE PERFIL BIOFISICO MAÑANAVIGILAR FCF CSVAC".

En los folios No 93 y 94 de la historia clínica enviada, y con fecha del 22.11.2017 a las 09:07 pm, tres horas y treinta y nueve minutos luego de tomar la conducta de hospitalización de la paciente, aparece una orden de ayudas diagnósticas realizada por médico especialista en ginecología y obstetricia de la Clinica Chicamocha S.A con la orden No 4453596 para realizarle los siguientes paraclínicos: hemograma tipo IV, Deshidrogenasa láctica/DHL, Bilirrubinas total y directa, Fosfatasa Alcalina, Transaminasa Glutámico Oxaloacética o Aspartato aminotransferasa (TGO/AST), Transaminasa Glutámico Pirúvica o Alanino aminotransferasa (TGP/ALT).

En los folios No 84 y 85 de la historia clínica enviada se encuentra una nota de evolución médica realizada el día 23.11.2017 a las 12:31 pm, elaborada por médico especialista en ginecología y obstetricia de la Clínica

Chicamocha S.A. y donde dice textualmente en los apartados correspondientes a hallazgos, análisis y conducta:

“Hallazgos:

Subjetivo - Objetivo: PACIENTE DE 27 AÑOS CON IDX: G2C1EMBARAZO DE 36.1 SEM COLESTASIS INTRAHEPATICA ANEMIA LEVEANTECEDENTE DE COLESTASIS INTRAHEPATICA EN ANTERIOR GESTACIONS: PACIENTE REFIERE SENTIRSE BIEN, REFEIRE DISMINUCION DE PRURITO CORPORAL POSTERIOR A ADMINISTRACION DE CORTICOIDE INTRAMUSCULAR. REFIERE MOVIMIENTOS FETALES POSITIVOS. NIEGA SANGRADO VAGINAL, AMNIORREA, SINTOMAS URINARIOS O PREMONITORIOS.

DIURESIS POSITIVO. TOLERANDO VIA ORAL O: PACIENTE CONCIENTE, ALERTA, ORIENTADA CON TA 119/59 FC 100 FR 20 POR MIN AFEBRIL.C/C NORMOCEFALA, CONJUNTIVAS ROSADAS, MUCOSA ORAL HUMEDA, CUELLO SIN ALTERACION C/P RSCSRS SIN SOPLOS, MURMULLO VESICULAR CONSERVADO SIN SOBREGREGADOSABDOMEN GLOBOSO POR UTERO GRAVIDO, FCF 146 POR MIN, NO ACTIVIDAD UTERINA AL EXAMEN FISICO, MOVIMIENTOS FETALES POSITIVOS. G/U SE DIFIERE TACTO VAGINAL.

EXTREMIDADES SIN EDEMAS, PULSOS 2/2 REPORTE DE LABORATORIOS 22/11/17UROANALISIS: CONTAMINADO BACTERIAS +++

LEUCOS 4-6COPROSCOPICO: NORMALFOSFATASA ALCALINA: 390BT: 1,44 BD: 0,87 BI: 0,57 TGP: 53 TGO: 68REPORTE DE LABORATORIOS 23/11/2017 GOT 55 TGP 90FOSFATASA ALCALINA 560 BT 1,6 BD 0,86 BI 0,74 LDH 156LEUC 7600 LIN 12,8% GRAN 83% HB 10,5 HCTO 32,3 PLAQ 265.000ECOGRAFIA OBSTETRICA MAS PERFIL BIOFISICO 23/11/2017RESULTADOS:SE OBSERVA EMBARAZO INTRAUTERINO CON FETO UNICO VIVO EN SITUACION LONGITUDINAL, PRESENTACION CEFALICA, DORSO DERECHO.DBP : 8.85 CM PARA EG DE 35 SEM 5 DIAS LF : 32.23 CM PARA EG DE 36 SEM 3 DIAS AC : 32.69 CM PARA EG DE 36 SEM 4 DIAS HC: 6.97 CM PARA EG DE 35 SEM 5 DIAS ORGANOGENESIS, MOVIMIENTOS Y TONO FETAL NORMALES.CORAZON DE CUATRO CAVIDADES CON FCF DE 150 LATIDOS POR MINUTO EN EL MOMENTO DEL EXAMEN. LA PLACENTA ES DE IMPLANTACION FUNDICA SIN SIGNOS DE DESPRENDIMIENTOS NI HEMATOMAS. LA SUMATORIA DE LOS RECESOS DEL LIQUIDO AMNIOTICO MEDIDO EN LOS CUATRO CUADRANTES ES DE 16.9 CM. CORDON UMBILICAL DE TRES VASOS.PERFIL BIOFISICO: MOVIMIENTOS FETALES: 2/2MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS: 2/2TONO FETAL: 2/2ILA: 2/2TOTAL: 8/8IMPRESION DIAGNOSTICA:1. EMBARAZO INTRAUTERINO CON FETO UNICO VIVO DE

36 SEM 1 DIA POR BIOMETRIA FETAL.2. PESO FETAL ESTIMADO EN EL MOMENTO DEL EXAMEN: 2867 +/- 434 GRAMOS. 3. PERFIL BIOFISICO DENTRO DE LÍMITES NORMALES.

Analisis – Conducta

Concepto.: PACIENTE G2C1 CON EMBARAZO DE 36,1 SEMANAS CON ANTECEDENTE DE COLESTASIS INTRAHEPATICA EN ANTERIOR GESTACION, CONSULTA POR PURITO CORPORAL CON PREDOMINIO EN REGION PALMOPLANTAR, CON LABORATORIOS QUE REPROTAN ELEVACION DE TRANSAMINASAS, FOSFATASA AL CALINA Y BILIRRUBINAS, SE ORDENA MADURACION PULMONAR, CON SEGUNDA DOSIS EL DIA DE HOY, SE REALIZA ECOGRAFIA OBSTETRICA CON EVIDENCIA DE
ADEDCUADO CRECIMIENTO FETAL Y LIQUIDO AMNIOTICO, CON PBF 8/8 CON DOCUMENTACION DE BIENESTAR FETAL.SE CONSIDERA PACIENTE CURSANDO CON COLESTASIS INTRAHEPATICA SE DECIDE INICIO DE ACIDO USODESOXICOLICO Y CONTROL DE LABORATORIOS EN 48 HORAS PARA EVALUAR RESPUESTA, SE ORDENA CONTROL DIARIO DE BIENESTAR FETAL CON INDICACION DE TERMINACION DE LA GESTACION EN SEMANA 37, SE EXPLICA A PACIENTE DIAGNOSTICO, RIESGOS Y COMPLICACIONES. PLAN CONTINUA HOSPITALIZACION POR GINECOLOGIA CATETER VENOSO DIETA CORRIENTEACIDO URSODESOXICOLICO 300 MG VO CADA 8 HORASBETAMETASONA 12 MG IM 2DA DOSIS 10:00 PMCLORFENIRAMINA 4 MG VO CADA 12 HORASSS/ MONITOREO FETAL MAÑANACONTROL DE LABORATORIOS DE FUNCION HEPATICA EN 48 HORAS VIGILANCIA DE FCF CADA 4 HORASCSV-AC”

En los folios No 85 y 86 de la historia clínica enviada aparecen las evoluciones médicas correspondientes a los días 24.11.2017 y 25.11.2017. Ambas evaluaciones realizadas por médico especialista en ginecología y obstetricia de la Clínica Chicamocha S.A. En dichas evoluciones realizadas a las 10:24 am del día 24.11.2017 y a las 11:09 am del día 25.11.2017 encontré textualmente la siguiente información en los apartados correspondientes a los hallazgos, análisis y conducta:

Para el día 24.11.2017 a las 10:24 am:

“Hallazgos

Subjetivo - Objetivo: PACIENTE DE 27 AÑOS CON IDX: G2C1EMBARAZO DE 36.2 SEM COLESTASIS INTRAHEPATICA ANEMIA LEVEANTECEDENTE DE
COLESTASIS INTRAHEPATICA EN ANTERIOR GESTACIONPARIDAD SATISFECHAS: PACIENTE REFIERE SENTIRSE BIEN, DISMINUCION DE PRURITO CORPORAL POSTERIOR. MANIFIESTA MOVIMIENTOS FETALES POSITIVOS. NIEGA SANGRADO VAGINAL, AMNIORREA, SINTOMAS URINARIOS O PREMONITORIOS. DIURESIS POSITIVO. TOLERANDO VIA

ORAL O: PACIENTE CONCIENTE, ALERTA, ORIENTADA CON TA 121/69 FC 97 FR 18 POR MIN T 36,2'c SAT 97%.C/C NORMOCEFALA, CONJUNTIVAS ROSADAS, MUCOSA ORAL HUMEDA, CUELLO SIN ALTERACION C/P RSCSRS SIN SOPLOS, MURMULLO VESICULAR CONSERVADO SIN SOBREGREGADOSABDOMEN GLOBOSO POR UTERO GRAVIDO, FCF 137 POR MIN, NO ACTIVIDAD UTERINA AL EXAMEN FISICO, MOVIMIENTOS FETALES POSITIVOS. G/U SE DIFIERE TACTO VAGINAL EXTREMIDADES SIN EDEMAS, PULSOS 2/2 REPORTE DE LABORATORIOS 23/11/2017 GOT 55 TGP 90FOSFATASA ALCALINA 560 BT 1,6 BD 0,86 BI 0,74 LDH 156LEUC 7600 LIN 12,8% GRAN 83% HB 10,5 FICTO 32,3 PLAQ 265 000

Analisis – Conducta

Concepto.: PACIENTE G2C1 CON EMBARAZO DE 36,2 SEMANAS CON ANTECEDENTE DE COLESTASIS INTRAHEPATICA EN ANTERIOR GESTACION, CON DIAGNOSTICO ACTUAL DE COLESTASIS INTRAHEPATICA CON LABORATORIOS DE INGRESO QUE EVIDENCIAN ELEVACION DE TRANSAMINASAS, BILIRRUBINAS Y FOSFATASA ALCALINA. SE INICIA MANEJO EL DIA DE AYER CON ACIDO UROSODESOXICOLICO POR LO QUE SE ORDENAN LABORATORIOS DE CONTROL PARA EL DIA DE MAÑANA PARA EVALUAR RESPUESTA. EN EL MOMENTO PACIENTE ESTABLE HEMODINAMICAMENTE, SIN SRIS, CON MEJORIA DE LA SINTOMATOLOGIA, CON ESQUEMA COMPLETO DE MADURACION PULMONAR EL 23/11/2017, SE REALIZA ECOGRAFIA OBTETRICA AYER CON EVIDENCIA DE ADECUADO CRECIMIENTO FETAL Y LIQUIDO AMNIOTICO NORMAL, SE CONTINUA
HOSPITALIZACION CON VIGILANCIA DIARIA DE BIENESTAR FETAL, CON INDICACION DE TERMINACION DE LA GESTACION EN SEMANA 37, SE EXPLICA A PACIENTE DIAGNOSTICO, RIESGOS Y COMPLICACIONES. PLAN CONTINUA HOSPITALIZACION POR GINECOLOGIA CATETER VENOSO DIETA CORRIENTEACIDO URSODESOXICOLICO 300 MG VO CADA 8 HORASCLORFENIRAMINA 4 MG VO CADA 12 HORASPENDIENTE MONITOREO FETAL HOYSS/ PERFIL BIOFISICO PARA MAÑANASS/ CH, ASAT, ALAT, FOSFATASA ALCALINA, BT I DIFERENCIAL, TP, TPT MAÑANA 3:00 AMVIGILANCIA DE FCF CADA 4 HORASCSV-AC”

Para el día 25.11.2017 a las 11:09 am:

“Hallazgos

Subjetivo - Objetivo: PACIENTE DE 27 AÑOS CON IDX: G2C1 EMBARAZO DE 36.3 SEM COLESTASIS INTRAHEPATICA ANEMIA LEVEANTECEDENTE DE
COLESTASIS INTRAHEPATICA EN ANTERIOR GESTACIONPARIDAD SATISFECHAS: REFIERE MEJORIA CLINICA CON DISMIUCION DE PRURITO EN PIEL, MOVIMIENTOS FETALES PRESENTES, NO ACTIVIDAD UTERINA, NO PERDIDAS VAGINALES O: CONCIENTE, ALERTA,

ORIENTADO TA 108/80 FC 111 FR 17 AFEBRIL CONJUNTIVAS ROSADAS, HIDRATADA, C/P NORMAL ABDOEMN NO ACTIVIDAD UTERINA FCF 158. GU NO SE REALIZA TACTO VAGINAL EXTREMIDADES NO EDEMAS 23/11/17TGO: 55 TGP:90 FOSFATASA ALCALINA: 560 BT: 1.6 BD: 0.86 BI: 0.74 LDH: 156HEMOGRAMA: LEUCOS:
O (ilegible), N: 83.7% HB: 10.5 HTO: 32.3 PLAQUETAS: 265.00025/11/2017CH: LEUCOS 10.400 LINFOS 19.3% NEU 75% Hb 9.9 HCTO 31.1% PLA 290.000 TGP 88 TGO 48 FAL 470 BILIRRUBINAS: TOTAL 0.83 D 0.45 10.38 PT 10.7 INR 0.78 PTT 20.3 (31.1).

Analisis – Conducta

Concepto.: PACIENTE G22C1 EMBARAZO DE 36.3 SEMANAS CON COLESTASIS INTRAHEPATICA EN MANEJO CON URSACOL INICIADO HACE 2 DIAS, CON LEVE DESCENSO DE TRANSAMINASAS Y FOSFATASA ALCALINA, MENOR SINTOMATOLOGIA, PRUEBAS DE BIENESTAR FETAL NORMALES, SE CONTINUA VIGILANCIA Y CONTROL DE LABORATORIOS DE FORMA HOSPITALARIA, SE EXPLICA A PACIENTE PLAN DE MANEJO, PACIENTE CON INDICACIONES DE TERMINAR GESTACION EN SEMANA 37 PLAN CONTINUA HOSPITALIZACION POR GINECOLOGIA CATETER VENOSO DIETA CORRIENTEACIDO URSODESOXICOLICO 300 MG VO CADA 8 HORASCLORFENIRAMINA 4 MG VO CADA 12 HORASPENDIENTE PERFIL BIOFISICO HOY SS/ MONITOREO FETAL MAÑANA SS/ CH, ASAT, ALAT, FOSFATASA ALCALINA, BT I DIFERENCIAL, MAÑANA 3:00 AMVIGILANCIA DE FCF CADA 4 HORASCSV-AC".

En la respuesta No 11 de este peritaje hago una descripción de cada una de las ecografías gestacionales y los perfiles biofísicos (prueba de bienestar fetal) realizados a la paciente durante su atención, todos estaban dentro de los límites de la normalidad y demostraban bienestar fetal.

Con respecto a los monitoreos fetales (NST) realizados a la paciente encontré dos.
Uno en el folio No 120 de la historia clínica enviada: realizado el día 31.10.2017 el cual es ilegible para su interpretación. Y el otro en el folio No 104: con fecha de realización ilegible, y en el cual se observa una frecuencia cardiaca fetal basal normal de 140 latidos/min en promedio y no se observan desaceleraciones.

8. **¿Es posible que ese prurito o rasquiña que en aumento asomaba la gestante en sus consultas perfectamente podría obedecer a otra patología?, en caso afirmativo, ¿cuál o cuáles?**

RESPUESTA: No. El cuadro clínico que tenía la paciente y los paraclínicos realizados sólo orientaban al diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

Con respecto al cuadro clínico y como se contestó en la pregunta No 6 de este cuestionario, la paciente realizó varias consultas médicas donde queda claro que tenía prurito de aparición durante el tercer trimestre de la gestación como síntoma cardinal de su patología; sin ictericia, sin acolia y sin hipertensión.
La primera vez que se describe la sintomatología es el día 03.10.2017 y aparece en el folio No 133 de la historia clínica. Hay una nota en la historia clínica que dice textualmente en el apartado Datos de la Consulta:

"Motivo de consulta: "Creo que tengo colestasis" prioritaria.

Enfermedad Actual: Paciente asiste a consulta sola G2C1V1 con embarazo de 28.6 semanas por ECO1 (FUR corregida 15/03/17, no confiable por ciclos irregulares). Alto riesgo obstétrico por colestasis intrahepática en anterior embarazo, parto pretérmino; cicatriz uterina, riesgo de toxoconversión, anemia leve al inicio del embarazo con mejoría. Consulta por prurito y eritema en manos y plantas de pies de aprox. 10 días de evolución, de inicio intermitente pero que ha evolucionado a tornarse persistente. No ha estado ictérica ni presentado acolia. Además, con síntomas de reflujo y dispepsia intensos "ya ni puedo comer porque siento que se me devuelve todo e incluso se me devuelve si tomo agua o paso tiempo sin comer".

En esta consulta la PA registrada fue de 110/60 mmHg.

Según la historia clínica enviada, en el folio No 121, aparece una consulta por el servicio de urgencias de la Clínica Chicamocha SA el día 31.10.2017 a las 03:55 am, consulta realizada por médico ginecoobstetra donde en el apartado correspondiente a consulta medicina especializada, dice textualmente:

"Motivo Consulta..: PRURITO HACE 1 MES TEMPORAL, PERO HACE 3 DIAS NO MEJORIA
Enfermedad Actual...: G2C1 EMB DE 32,6 SEM
ECO ULTIMA 11 DE JULIO
EN EMB ANT COLESTASIS1?
HACE 1 MES TRANSAMINASAS NORMALES
MOV FETALES +
CPN REFLUJO
, ANEMIA
MONITREO REACTIVO LB 124 CONTRACCIONES
Revision Sistemas: NEG
Examen fisico: TA 111/77
FC 88
SPO 98
ABDOMEN BBALNDO

AU 29
NO TV"
Y en el apartado correspondiente al plan de manejo dice textualmente:
"Plan - Conducta: pte con prurito en manos y a vces resto de cuerpo cuadro de hace mas de 1 mes pero ahora mas intenso y seguido, antes perfil hepatico
normal
se pide paraclinicos ambulatorios
se deja loaratadina y se da alta".
Con respecto a los paraclínicos realizados a la paciente se demostró una alteración en las aminotransferasas, en la concentración de la bilirrubina total a expensas de la bilirrubina directa, aumento en los niveles de Fosfatasa Alcalina; y se descartaron alteraciones de la coagulación ya que el recuento plaquetario y los tiempos de coagulación fueron normales.
En los folios del 151 al 153 de la historia clínica enviada se encuentran los reportes de los siguientes paraclínicos: hemo leucograma (no tiene fecha): glóbulos blancos: 8.540/cc, porcentaje de linfocitos:28%, porcentaje de granulocitos:71%, hemoglobina:10.4 g/dL, hematocrito:32.6%, plaquetas:294.000/cc, fosfatasa alcalina:27 U/L (14.08.2017), TGO / AST: 20 U/L (14.08.2017), TGP/ALT:24 U/L (14.08.2017), estudio de citología cérvico uterina: negativa para lesión intraepitelial o malignidad (tomada el día 29.07.2017 y reportada el día 01.08.2017). Con estos reportes se encuentra una paciente con una anemia leve y sin alteración en las pruebas de función hepática.
En los folios 128 y 129 de la historia clínica enviada se encuentran nuevos reportes de paraclínicos, y realizados a la paciente el día 06.10.2017: Bilirrubina total: 0.82 mg/dL, Bilirrubina directa: 0.36 mg/dL, Bilirrubina indirecta: 0.46 mg/dL, TGP/ALT:31 U/L, TGO/AST:26 U/L. Con estos reportes se encuentra una paciente aún con pruebas de función hepática normales; según los rangos de referencia típicos recomendados para el trimestre de la gestación.
En los folios 122 al 124 de la historia clínica enviada se encuentran nuevos resultados de paraclínicos realizados a la paciente el día 31.10.2017: TGP/ALT:21 U/L, TGO/AST: 34 U/L, Fosfatasa Alcalina: 173 U/L, DHL:388 U/L, Toxoplasma gondii anticuerpos IgM: 5 (negativo). Con estos reportes se encuentra una paciente aún con pruebas de función hepática normales; según los rangos de referencia típicos recomendados para el trimestre de la gestación.

En los folios 107 y 108 de la historia clínica enviada se encuentran nuevos resultados de paraclínicos realizados a la paciente el día 22.11.2017: Fosfatasa Alcalina:390 U/L, Bilirrubina total:1.44 mg/dL, Bilirrubina directa:0.87 mg/dL, Bilirrubina indirecta:0.57 mg/dL, TGP/ALT:53 U/L, TGO/AST:68 U/L. Con estos resultados se encuentra una paciente con criterios de colestasis intrahepática ya establecida, según los rangos de

referencia típicos recomendados para el trimestre de la gestación. Tiene además una hiperbilirrubinemia a expensas de la Bilirrubina directa.

En el folio No 86 de la historia clínica enviada, en una nota de evolución clínica de la paciente (ya estando hospitalizada para su manejo) escrita por médico especialista en ginecología y obstetricia, se describen los resultados de paraclínicos de control realizados a la paciente los días 23.11.2017: TGO/AST:55 U/L, TGP/ALT:90 U/L, Fosfatasa Alcalina:560 U/L, Bilirrubina total: 1.6 mg/dL, Bilirrubina directa:0.86 mg/dL, Bilirrubina indirecta:0.74 mg/dL, DHL:156 U/L, Hemoglobina:10.5 g/dL, Hematocrito:32.3%, plaquetas: 265.000/cc y 25.11.2017: Hemo leucograma: glóbulos blancos:10.400/cc, Linfocitos:19.3%, Neutrófilos:75%, Hemoglobina:9.9 g/dL; Hematocrito:31.1%, plaquetas:290.000/cc, TGP/ALT:88 U/L, TGO/AST:48 U/L, Fosfatasa Alcalina:470 U/L, Bilirrubina total:0.83 mg/dL; Bilirrubina directa:0.45 mg/dL, Bilirrubina indirecta:0.38 mg/dL, TP:10.7 seg, INR:0.78, TTP:20.3 seg.

Con estos resultados se encuentra una paciente aún con criterios bioquímicos de colestasis intrahepática, tiene hiperbilirrubinemia a expensas de la Bilirrubina directa, aumento en las concentraciones de Fosfatasa Alcalina, anemia, recuento plaquetario normal, DHL normal y sin alteración de las pruebas de coagulación, según los rangos de referencia típicos recomendados para el trimestre de la gestación.

Los rangos de referencia típicos para dichas pruebas de función hepática durante el tercer trimestre de la gestación son para la ALT: 6-32 UI/L, para la AST: 11-30 UI/L, Gammaglutamil transferasa (GGT): 3-41 UI/L, Fosfatasa alcalina (FA): 133-418 UI/L, Bilirrubina: 3-14 micromoles/L ó 0.18 mg/dL-0.82 mg/dL.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, en las páginas 3,4 y 6 (se subrayan); No 2: Hepatopatías gravídicas publicado en la revista EMC Tratado de Medicina Vol 21, No 3, septiembre de 2017: 1-8 (página 3 – se subraya); y No 3: Colestasis gravídica publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología 2.007; 30(9):541-547 (paginas 543-544 – se subrayan).

Sin embargo, debo resaltar que cuando una gestante se presenta con prurito como síntoma cardinal durante el tercer trimestre del embarazo, se deben considerar además otras patologías como:

a. El prurito gravídico: que tiene una presentación clínica similar a la de la CIE, pero que cursa con pruebas de función hepática normales.

b. La erupción polimorfa del embarazo: es común que afecte las estrías bajas del abdomen, pero no el ombligo. Además, la paciente tiene pápulas o placas urticariformes, vesículas y lesiones en diana.

c. Penfigoide gestacional: es una enfermedad autoinmune poco común caracterizada por anticuerpos de inmunoglobulina G fijadora de complemento. La paciente tendrá lesiones ampollosas grandes y tensas en su piel.

d. Prurigo del embarazo: la paciente tendrá pápulas de color café rojizas en el abdomen y superficies extensoras de las extremidades que pueden persistir después del parto.

e. Foliculitis pruriginosa del embarazo: la paciente tendrá una erupción acneiforme en los hombros, parte superior de la espalda, muslos y brazos. También puede tener pápulas y pústulas foliculares, que pueden tener pus.

f. Hígado graso agudo del embarazo: generalmente cursa con náusea, vómito, dolor de cabeza, dolor abdominal. Las pacientes con frecuencia tienen insuficiencia renal, coagulopatía, hipoglucemia, y preeclampsia asociada.

g. Síndrome hellp: el cual se caracteriza por hemolisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas. Las pacientes tendrán hipertensión, proteinuria, dolor de cabeza, dolor epigástrico, trastornos visuales. Es esta condición la hipertensión y la presencia de proteinuria son las características predominantes.

h. Hepatitis virales: las pacientes tendrán ictericia, náusea, vomito, y dolor abdominal. Tendrá además síntomas sistémicos, malestar general y contactos (otras personas cercanas con iguales síntomas).

i. Hepatitis autoinmune: las pacientes tienen náuseas, letargo, ictericia, y tendrá otros trastornos autoinmunes. Los síntomas están presentes antes del embarazo y hay presencia de auto anticuerpos asociados.

j. Lesión hepática inducida por fármacos: la paciente tendrá prurito e ictericia, y tienen el antecedente de haber consumido algún fármaco antes de la aparición de los síntomas o de las anomalías bioquímicas.

k. Obstrucción de la vía biliar: la paciente tendrá dolor abdominal, heces pálidas, orina oscura. Se encuentran anomalías en el ultrasonido del hígado y la vía biliar.

l. Enfermedad veno oclusiva: la paciente tendrá dolor abdominal, distensión por ascitis, ictericia y sangrado gastrointestinal. Se debe demostrar la trombosis a través del ultrasonido doppler de la circulación suprahepática, además de trombofilia.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje el documento rotulado como No 1: Colestasis intrahepática del embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde en sus páginas 4 y 5 se encuentra la tabla 1. donde se revisan los diagnósticos diferenciales de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) / se subrayan los mencionados en este peritaje.

9. **¿La conducta de los médicos tratantes de LAURA ANDREA CORREA OCAMPO, así como los exámenes de laboratorio y de diagnóstico a ella ordenados durante la evolución de su embarazo hasta la semana 36,2 eran los indicados para descartar una posible colestasis intrahepática gestacional?**

RESPUESTA: Sí. La conducta de los médicos tratantes, así como los exámenes de laboratorio y de diagnóstico realizados a la paciente durante su atención hasta la semana 36,2 eran los indicados para descartar una posible colestasis intrahepática gestacional.

La sustentación a esta pregunta se realizó de manera completa al responder las preguntas 7, 8 y 11 del cuestionario planteado en el peritaje.

10. **Desde su punto de vista ¿hay relación entre la colestasis intrahepática gestacional y los hallazgos de la necropsia practicada al feto?**

RESPUESTA: Sí. Hay relación entre la colestasis intrahepática gestacional y los hallazgos descritos en la necropsia.

Se ha descrito un mecanismo de muerte intrauterina súbita en la colestasis intrahepática del embarazo.

Los fetos que fallecen por esta enfermedad generalmente tienen un peso adecuado para la edad gestacional, y muestran evidencia de anoxia aguda. La cual se explicaría por hipótesis como que los ácidos biliares causan muerte cardíaca súbita secundaria a arritmia; y a que también causan marcada vasoconstricción de los vasos coriónicos de la placenta, lo cual puede conducir a anoxia aguda y muerte súbita.

Por otra parte, se han descrito mayores tasas de tinción meconial del líquido amniótico en esta patología, el cual puede llegar a la vía aérea del feto y encontrarse en sus pulmones (broncoaspiración de líquido amniótico meconiado) conocido clínicamente como SALAM (por sus siglas; síndrome de aspiración de líquido amniótico meconiado).

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje el documento rotulado como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde aparece descrita la mayor incidencia de líquido amniótico meconiado en esta patología (en las páginas 13 y 14 / se subraya); y en la página 15 donde aparecen el mecanismo de muerte intrauterina descrito y los hallazgos post mortem.

En los folios del 70 al 74 de la historia clínica enviada, se encuentra el resultado de la autopsia (necropsia) del feto / hija de Laura Andrea Correa Ocampo, y la placenta.

En los apartados 6 y 7, correspondientes al diagnóstico y análisis, correlación y conclusión; dice textualmente:

"6. DIAGNOSTICO:

RECIÉN NACIDO DE SEXO FEMENINO CON UNA EDAD GESTACIONAL DE 36 SEMANAS,
SIN MALFORMACIONES EXTERNAS, CON HISTORIA MATERNA DE COLESTASIS INTRAHEPATICA DEL EMBARAZO, QUIEN FALLECE IN ÚTERO ENTRE 6 Y 12 HORAS ANTES
DE PARTO POR CESÁREA. EN LA AUTOPSIA SE ENCUENTRA:

I. BRONCOASPIRACION DE LÍQUIDO AMNIÓTICO MECONIADO
2. CONGESTIÓN VISCERAL GENERALIZADA
3. PLACENTA MONOCORIAL MONOAMNIÓTICA MADURA CON CAMBIOS DISCRETOS DE
INSUFICIENCIA VASCULAR.

7. ANÁLISIS, CORRELACIÓN Y CONCLUSIÓN:

TENIENDO EN CUENTA LA INFORMACIÓN APORTADA POR LA HISTORIA CLÍNICA Y
CORRELACIONANDO CON LOS HALLAZGOS MACRO Y MICROSCÓPICOS, SE CONCLUYE
QUE SE TRATA DE UN FETO FEMENINO, QUIEN FALLECE IN ÚTERO A CONSECUENCIA DE HIPOXIA CRONICA RELACIONADA CON CAMBIOS DISCRETOS DE INSUFICIENCIA
VASCULAR PLACENTARIA, REAGUD1ZADA POR PATOLOGÍA MATERNA: COLESTASIS
INTRAHEPATICA DEL EMBARAZO".

11. ¿Las ecografías ordenadas a la gestante LAURA ANDREA CORREA OCAMPO fueron las adecuadas para verificar el bienestar fetal y su correcto desarrollo?

RESPUESTA: Sí. Las ecografías realizadas fueron las adecuadas para establecer el crecimiento fetal y su bienestar. Durante toda la gestación se realizaron 5 ecografías gestacionales y 2 perfiles biofísicos fetales. Se demostró que el crecimiento fetal siempre estuvo por percentiles normales, la implantación placentaria era normal, el índice de líquido amniótico siempre fue normal, y los 2 perfiles biofísicos tuvieron puntajes normales: 8/8 que demostraban el bienestar fetal. Además, nunca se encontraron alteraciones anatómicas fetales mayores según los reportes encontrados en la historia clínica enviada.

A continuación, describo cada uno de los informes ecográficos encontrados en la historia clínica enviada:

En el folio No 174 de la historia clínica enviada aparece el informe de la primera ecografía gestacional realizada el día 09.06.2017, donde encuentran un embarazo de 12 semanas + 2 días por longitud cefalocaudal. Identifican: "embrión único con longitud cefalocaudal de 58.3 mm para 12 semanas y 2 días, frecuencia cardiaca presente de 156 lpm, canal cervical cerrado, ovarios ecográficamente normales".

En los folios No 166 y 167 de la historia clínica enviada aparece otro informe de ecografía gestacional realizada el día 11.07.2017, donde describen un feto único, situación longitudinal, presentación cefálico, peso fetal: 158 gramos, percentil 66%, edad gestacional por biometría de 16.5 semanas, anatomía normal para ecografía de II nivel, placenta con implantación corporal posterior, grado I de madurez y con una distancia al oci más de 20 mm, líquido amniótico normal, movimientos fetales positivos. Impresión diagnóstica: embarazo intrauterino de 16.5 semanas, feto único vivo creciendo en percentil 66 para la edad gestacional.

En el folio No 115 de la historia clínica enviada, aparece otra ecografía gestacional realizada el día 03.11.2017, en la cual informan una impresión diagnóstica de embarazo intrauterino con feto único vivo de 33.2 semanas con biometría para 33.3 semanas, peso fetal estimado en el momento del examen 2.119 gramos +/- 317 gramos, percentil 35.5% para la edad gestacional calculada por ecografías, líquido y placenta normales. Describen en la misma ecografía gestacional que el feto es de sexo femenino, se encuentra en situación longitudinal y con presentación cefálica y con organogénesis, movimientos y tono fetal normales, corazón de cuatro cavidades con fcf de 152 latidos por minuto, la placenta es de implantación corporal posterior, grado 2 sin signos de desprendimientos ni hematomas.

La sumatoria de los recesos del líquido amniótico medido en los cuatro cuadrantes es de 16.4 cm, cordón umbilical de tres vasos.

En el folio No 102 de la historia clínica enviada, aparece informe de ecografía gestacional con perfil biofísico fetal realizados el día 22.11.2017, donde describen un embarazo intrauterino con feto único vivo en situación longitudinal, presentación cefálica. Organogénesis, movimientos y tono fetal normales. Corazón de cuatro cavidades con fcf de 150 latidos por minuto, la placenta es de implantación fúndica sin signos de desprendimientos ni hematomas. La sumatoria de los recesos del líquido amniótico medido en los cuatro cuadrantes es de 16.9 cm, cordón umbilical de tres vasos, Perfil Biofísico Fetal: movimientos fetales:2/2, movimientos respiratorios: 2/2, tono fetal: 2/2, ILA: 2/2, total: 8/8. Impresión diagnóstica: embarazo intrauterino con feto único vivo de 36 sem 1 día por biometría fetal. Peso fetal estimado en el momento del examen: 2.867 +/- 434 gramos. Perfil Biofísico dentro de límites normales.

En el folio No 100 de la historia clínica enviada, aparece informe de ecografía obstétrica con perfil biofísico, realizada el día 24.11.2017, describen en hallazgos: se observa embarazo intrauterino con feto único vivo, presentación cefálica. Organogénesis visible, tono y actividad motora fetal normal. Corazón fetal de 4 cavidades, rítmico, con frecuencia cardiaca fetal positiva de 125 latidos por minuto. Cordón umbilical ecográficamente normal (2 arterias y 1 vena). Cantidad y calidad de líquido amniótico adecuado para la edad gestacional con un índice de 15.3 cms. La placenta es de implantación fundo corporal con un grado de maduración adecuado para la edad gestacional sin imágenes de desprendimiento ni hematomas retro placentarios. Perfil Biofísico: Tono 2/2, Movimientos fetales 2/2, Movimientos respiratorios 2/2, Índice de líquido amniótico 2/2. Concluyen entonces: embarazo intrauterino con feto único vivo de 36 semanas 2 días con biometría fetal para 36 semanas 2 días, peso fetal estimado de 3.034 gramos creciendo en percentil 66. Perfil Biofísico 8/8.

12. **¿Desde su punto de vista y dado el estado del arte para el segundo semestre de 2017, el o los médicos tratantes habrían podido adoptar medidas que cambiaran el desenlace del evento ocurrido el 26 de noviembre de 2017?**

RESPUESTA: No. Los médicos tratantes no habrían podido adoptar medidas que evitaran la muerte fetal, ya que actuaron según la lex artis disponible para el año 2017.

En contraste con el pronóstico favorable para la gestante, la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) conlleva un riesgo significativo para el feto. Las principales complicaciones para el feto son la prematuridad, el

sufrimiento fetal, la tinción meconial del líquido amniótico y la muerte intrauterina.

La incidencia de muerte fetal descrita por la lex artis vigente para el segundo semestre del año 2.017 es menor del 1 a 3%, y ocurre raramente antes de la semana 37 de gestación.

La causa de la muerte fetal intrauterina no se conoce y no se ha podido relacionar con la gravedad de los síntomas maternos, los signos tradicionales de hipoxia intrauterina o la mala perfusión placentaria crónica, ya que el peso de los fetos está acorde a su edad gestacional.

El mecanismo que se describe para la muerte intrauterina del feto es súbito o brusco. Hay varias hipótesis que explicarían esta muerte fetal brusca: la primera consiste en que los ácidos biliares se depositan en las células miocárdicas fetales y causan muerte cardiaca súbita secundaria al desarrollo de arritmias; y la segunda hipótesis consiste en que los ácidos biliares causan marcada vasoconstricción o espasmo de los vasos coriónicos de la placenta, lo cual provoca disminución del flujo sanguíneo hacia el feto y, por lo tanto, alteraciones en la oxigenación, y finalmente la muerte súbita a través de un mecanismo de anoxia aguda.

Y para complicar aún más el panorama NO hay un método ideal para la vigilancia fetal en la colestasis intrahepática del embarazo (CIE), que haya demostrado una reducción en la presentación o severidad de los desenlaces perinatales adversos.

Algunos autores recomiendan el empleo rutinario del monitoreo fetal NST o del perfil biofísico (PBF) hasta dos veces por semana. Sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente que apoye este tipo de práctica de manera habitual, ya que, hasta el momento, estos métodos no han sido capaces de predecir de forma real el riesgo de muerte fetal, incluso se presentan muertes fetales horas después de una prueba de bienestar fetal normal.

Para respaldar esta respuesta anexo al protocolo del peritaje los documentos rotulados como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde en las páginas 11,14 y 15 (se subrayan) se revisan el monitoreo fetal y los mecanismos propuestos para explicar los resultados adversos del embarazo en la colestasis intrahepática del embarazo (CIE); No 4: Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura, publicado en la revista Acta Médica Grupo Angeles Vol 11, No 1, enero-marzo 2013: paginas 17-22, donde en la página 20 se describen los desenlaces perinatales y seguimiento fetal (se subraya página 20); y No 3: Colestasis gravídica

publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología 2.007; 30(9):541-547; donde en la página 545 se revisa la lex artis sobre el pronóstico fetal (página 545 – se subraya).

13. ¿Dada la particular situación de la gestante LAURA ANDREA CORREA OCAMPO, era aconsejable el desembarazarla?, en caso afirmativo, ¿en qué momento?

RESPUESTA: Sí. Era aconsejable finalizar la gestación, pero en lo que no había acuerdo en la lex artis vigente para el segundo semestre del 2.017 era a que edad gestacional debería hacerse, ya que las guías vigentes variaban entre el espacio de tiempo comprendido entre las 36 y las 37 semanas de gestación.

Lamentablemente el desenlace de LAURA ANDREA CORREA OCAMPO fue como es característica cardinal de la colestasis intrahepática del embarazo, SÚBITO o BRUSCO (1 al 3% de muerte fetal descrito por la literatura médica) y precedido por pruebas de bienestar fetal normales.

No existe consenso sobre el momento ideal de nacimiento en casos de colestasis intrahepática del embarazo (CIE). Algunos obstetras recomiendan el nacimiento antes de la semana 38, otros antes de la 37, y otros incluso de manera más temprana. Sin embargo, la mayoría concluye que el momento ideal de interrupción es la semana 37, debido a que el 90% de las muertes fetales ocurren después de esta edad gestacional.

Respalda esta respuesta el artículo No 4: Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura, publicado en la revista Acta Médica Grupo Angeles Vol 11, No 1, enero-marzo 2013: paginas 17-22, donde en la página 20 se describen los desenlaces perinatales y seguimiento fetal (se subraya página 20).

14. ¿La atención brindada a la señora LAURA ANDREA CORREA OCAMPO se ajustó a la lex artis?; en todo caso, se ha de justificar la respuesta.

RESPUESTA: Sí. La atención brindada a la señora LAURA ANDREA CORREA OCAMPO se ajustó a la lex artis vigente para el segundo semestre del 2.017. Como lo expresé en la respuesta de la pregunta No 7: encontré durante la revisión de la historia clínica enviada, que la paciente tuvo siempre acceso a las consultas por los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización sin que observara ninguna barrera para el acceso a las mismas. Durante estas consultas se tuvo en cuenta su condición clínica y paraclínica; y una vez se encontraron los criterios diagnósticos tanto clínicos como paraclínicos de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se tomó

la decisión de hospitalizarla para realizar con mayor frecuencia pruebas bioquímicas de laboratorio con el objetivo de evaluar su evolución, así como las pruebas para demostrar el bienestar del feto (ecografía gestacional, perfil biofísico fetal completo / que incluye monitoreo fetal NST).

Durante la hospitalización, encontré que la periodicidad de las rondas médicas especializadas fue diaria, y se tenía un plan de seguimiento y manejo específico consistente con el inicio del tratamiento de la enfermedad con el uso del Ácido Ursodesoxicólico 300 mg vía oral cada 8 horas y Clorfeniramina 4 mg vo cada 12 horas; además de la aplicación de la maduración fetal completa con el uso de dos dosis de Betametasona de 12 mg im cada 24; una vez se cumpliera el esquema de maduración fetal completo se terminaría la gestación en la semana.

Lamentablemente el desenlace de la gestación de LAURA ANDREA CORREA OCAMPO fue como es la característica cardinal de la colestasis intrahepática del embarazo:

- SÚBITO o BRUSCO: 1 al 3% de muerte fetal descrito por la literatura médica
- Y con el riesgo de este desenlace / muerte fetal intrauterina: difícil de predecir con un seguimiento convencional, también descrito por la literatura médica

Para respaldar esta respuesta anexo al peritaje los documentos No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22, donde en las páginas 14 y 15 (se subrayan) se revisan los mecanismos propuestos para explicar los resultados adversos del embarazo en la colestasis intrahepática del embarazo (CIE); y el documento No 3: Colestasis gravídica publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología 2.007; 30(9):541-547 (paginas 546 – se subraya).

III. OBSERVANCIA DEL ARTÍCULO 226 DEL CÓDIGO GENERAL DEL PROCESO:

A fin de dar cumplimiento a las disposiciones contenidas en el artículo 226 de la ley 1564 de 2012, por medio de la cual se expide el Código General del Proceso y se dictan otras disposiciones, me pronunció frente a las declaraciones e informaciones mínimas que debe contener el dictamen de la siguiente manera:

1. **La identidad de quien rinde el dictamen y de quien participó en su elaboración.**

Mi nombre es: Jader de Jesús Gómez Gallego, identificado con la cédula de ciudadanía No. 70.903.160 expedida en Marinilla Antioquia, médico egresado de la Universidad de Antioquia, con especialización en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia.

2. **La dirección, el número de teléfono, número de identificación y los demás datos que faciliten la localización del perito.**

La dirección donde pueden localizarme es la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, ubicada en la carrera 51D No. 62-29, Departamento de Ginecología y Obstetricia, número de teléfono fijo 604+219 69 96 y en el correo electrónico peritazgosmedicina@udea.edu.co. Se aporta mi historia académica y laboral.

3. **La profesión, oficio, arte o actividad especial ejercida por quien rinde el dictamen y de quien participó en su elaboración. Deberán anexarse los documentos idóneos que lo habilitan para su ejercicio, los títulos académicos y los documentos que certifiquen la respectiva experiencia profesional, técnica o artística.**

informo que los títulos que poseo son los arriba enunciados, de los cuales adjunto copia simple. Igualmente adjunto la hoja de vida que da cuenta de los demás estudios realizados, fin de acreditar la idoneidad para rendir la correspondiente experticia.

4. **La lista de publicaciones, relacionadas con la materia del peritaje, que el perito haya realizado en los últimos diez (10) años, si las tuviere.**

No cuento con publicaciones relacionadas con la materia del peritaje.

5. **La lista de casos en los que haya sido designado como perito o en los que haya participado en la elaboración de un dictamen pericial en los últimos cuatro (4) años. Dicha lista deberá incluir el juzgado o despacho en donde se presentó, el nombre de las partes,**

de los apoderados de las partes y la materia sobre la cual versó el dictamen.

He sido designado como perito en los siguientes casos:

Juzgado Quinto Administrativo Oral del Circuito Judicial de Tunja
Referencia: Reparación Directa No. 15001 3333 005 20180011300
Demandante: EDITH YOLANDA MARTINEZ MALDONADO Y OTROS
Demandado: ESE HOSPITAL SAN RAFAEL Y OTROS
Radicado: No. 15001 3333 005 20180011300
Materia: Preclamsia grave y enfermedad cerebrovascular

Tribunal Superior del Distrito Judicial de Bucaramanga.
Doctor Ramón Alberto Figueroa Acosta, Sala Civil Familia.
Accionante: Enrique Gelvez Gómez y otros
Accionado: Coomeva EPS y otros
Radicado:2013-00413-01
Radicado Interno:358/2018
Oficio No:3.744
Materia sobre la cual versó el dictamen: Hipoxia perinatal

Juzgado Tercero Civil del Circuito Especializado Restitución de Tierras, Sincelejo – Sucre. Proceso ordinario de responsabilidad civil extracontractual
Radicado: 2014-00158-00
Materia sobre la cual versó el dictamen: Vigilancia del trabajo de parto e inversión uterina
Materia sobre la cual versó el dictamen: Hemorragia posparto secundaria a inversión uterina

Fiscalía Segunda Seccional Unidad de Delitos Contra la Vida y Delitos Sexuales
Ciudad de Montería
Referencia: N.C. 230016099050 2014-00393
Delito: Lesiones al feto
Víctima: Menor por nacer hijo de Yurley Inés Hernández
Materia sobre la cual versó el dictamen: Preeclampsia Grave y muerte fetal

6. **Si ha sido designado en procesos anteriores o en curso por la misma parte o por el mismo apoderado de la parte, indicando el objeto del dictamen.**

Manifiesto que no he sido designado en dictámenes periciales que hayan sido solicitadas por alguna de las partes o de los apoderados que fungen en este proceso.

7. **Si se encuentra incurso en las causales contenidas en el artículo 50 de la ley 1564 de 2012, en lo pertinente.**

Manifiesto bajo la gravedad del juramento que no me encuentro incurso en ninguna de las causales contenidas en el artículo 50 del Código General del Proceso (ley 1564 de 2012).

8. **Declarar si los exámenes, métodos, experimentos e investigaciones efectuados son diferentes respecto de los que ha utilizado en peritajes rendidos en anteriores procesos que versen sobre las mismas materias. En caso de que sea diferente, deberá explicar la justificación de la variación.**

No han sido diferentes.

9. **Declarar si los exámenes, métodos, experimentos e investigaciones efectuados son diferentes respecto de aquellos que utiliza en el ejercicio regular de su profesión u oficio. En caso de que sea diferente, deberá explicar la justificación de la variación.**

No son diferentes.

10. **Relacionar y adjuntar los documentos e información utilizados para la elaboración del dictamen."**

Para la elaboración del presente dictamen se estudiaron y analizaron además de la historia clínica de la paciente y los antecedentes narrados en el proceso, las siguientes referencias bibliográficas:

1. Documento rotulado como No 1: Colestasis intrahepática del Embarazo publicado en la revista Obstetrics and Gynecology en el año 2014; 124:120-33 / versión en español páginas 1-22

2. Documento rotulado como No 2: Hepatopatías gravídicas, publicado en la revista EMC Tratado de Medicina Vol 21, No 3, septiembre de 2017: 1-8

3. Documento rotulado como No 3: Colestasis gravídica publicado en la revista Gastroenterología y Hepatología 2.007; 30(9):541-547.

4. Documento rotulado como No 4: Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura, publicado en la revista Acta Médica Grupo Angeles Vol 11, No 1, enero-marzo 2013: paginas 17-22

5. Documento rotulado como No 5: Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo, publicada en la revista Progresos en Ginecología y Obstetricia 2005;48(4):189-191

Finalmente, a fin de dar cumplimiento al artículo 226 de la ley 1564 de 2012, manifiesto bajo la gravedad del juramento que se entiende prestado por la firma del dictamen que mi opinión es independiente y corresponde a mi real convicción profesional.

Adjunto al dictamen los documentos que le sirven de fundamento y de aquellos que acrediten mi idoneidad y mi experiencia como perito, los cuales relaciono a continuación:

- Hoja de Vida

- Acta y Diploma del Pregrado de Médico de la Universidad de Antioquia

- Acta y Diploma de la Especialización en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia.

Atentamente,

Jáder Gómez Gallego

JADER DE JESÚS GÓMEZ GALLEGO
Médico Ginecoobstetra
Docente Universidad de Antioquia