Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):567-575.

Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Maternal and perinatal implications.

Mónica Andrea Palacios-Llorente,[1] Laura Ramírez-Sierra,[2] María Nazareth Campo-Campo,[3] José Enrique Sanín-Blair,[3] Luis Guillermo Echavarría-Restrepo,[2] Luisa María Parra-Rodas,[4] Diana Paola Cuesta-Castro[5]

Resumen

OBJETIVO: Evaluar los desenlaces maternos y perinatales asociados con la colestasis intrahepática del embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, retrospectivo, llevado a cabo en pacientes embarazadas, con diagnóstico de colestasis intrahepática, que acudieron a la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, Colombia, entre enero de 2010 y junio de 2016. Variables maternas evaluadas: preeclampsia, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, colelitiasis, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia posparto, semanas de embarazo y vía de nacimiento. Desenlaces perinatales: meconio en el líquido amniótico, peso al nacimiento, puntaje de Apgar; enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y mortalidad neonatal. Se estimó la asociación con desenlaces materno-perinatales mediante riesgo relativo ajustado (RRa) por covariables.

RESULTADOS: Se incluyeron 271 pacientes: 134 en el grupo de colestasis intrahepática y 137 en el grupo control. Las pacientes con colestasis intrahepática manifestaron prurito y alteración en las pruebas hepáticas. La colestasis intrahepática mostró significación estadística con la edad materna avanzada, embarazo múltiple, inducción del trabajo de parto y finalización del embarazo por cesárea. La colelitiasis (RRa 15.9; IC95%: 2.19-115.86), parto pretérmino (RRa 2.57; IC95%: 1.37-4.83), meconio en líquido amniótico (RRa 3.04, IC95% 1.14-8.08) y peso bajo al nacimiento (diferencia de medianas 300 g; IC95% 190-400) fueron factores independientes asociados con la colestasis intrahepática y la mortalidad colestasis intrahepática. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la colestasis intrahepática y la mortalidad materna, fetal o neonatal.

CONCLUSIONES: La colestasis intrahepática suele asociarse con desenlaces adversos maternos y perinatales que inducen el trabajo de parto a una edad gestacional en el límite inferior del embarazo a término. La decisión de finalizar el embarazo tiene repercusiones positivas en la morbilidad y mortalidad neonatal.

PALABRAS CLAVE: Colestasis intrahepática; embarazo; desenlaces maternos y perinatales; trabajo de parto prematuro; meconio.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the maternal and perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective cohort study carried out in pregnant patients diagnosed with intrahepatic cholestasis, who attended the Bolivarian University Clinic of Medellín, Colombia, between January 2000 and June 2016. Maternal variables evaluated: preeclampsia, diabetes gestational, hypertensive disorders of pregnancy, preterm birth, cholelithiasis, intrauterine growth restriction, postpartum hemorrhage, gestational age at birth, birth route. Perinatal outcomes: meconium in amniotic fluid, birth weight, Apgar score; Hyaline membrane disease, transient tachypnea of the newborn, intraventricular hemorrhage, admission to the neonatal intensive care unit and neonatal mortality. The association with maternal-perinatal outcomes was estimated using relative risk adjusted by covariates.

[1] Residente de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
[2] Ginecoobstetra, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
[3] Ginecoobstetra, subespecialista en Medicina Materno fetal, Maestro en Ciencias en Epidemiología, Clínica Universitaria Bolivariana; Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
[4] Médico, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
[5] Médico, Maestro en Ciencias en Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: abril 2019
Aceptado: junio 2019

Correspondencia
Mónica Andrea Palacios Llorente
andreapalacios14@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, Echavarría-Restrepo LG, Parra-Rodas LM, Cuesta-Castro DP. Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet Mex. 2019 septiembre;87(9):567-575. https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070

RESULTS: 271 patients were included: 134 in the intrahepatic cholestasis group and 137 in the control group. Patients with intrahepatic cholestasis manifested pruritus and abnormal liver tests. Intrahepatic cholestasis showed statistical significance with advanced maternal age, multiple pregnancy, induction of labor and termination of pregnancy by caesarean section. Cholelithiasis (RRa 15.9 95% CI 2.19-115.86), preterm birth (RRa 2.57, 95% CI 1.37-4.83), meconium in amniotic fluid (RRa 3.04, 95% CI 1.14-8.08) and low birth weight (medium difference 300 g ; 95% CI 190-400) were independent factors associated with intrahepatic cholestasis. No statistically significant relationship was found between intrahepatic cholestasis and maternal, fetal or neonatal mortality.

CONCLUSIONS: Intrahepatic cholestasis is usually associated with maternal and perinatal adverse outcomes that induce labor at a gestational age at the lower limit of term pregnancy. The decision to end the pregnancy has a positive impact on neonatal morbidity and mortality.

KEYWORDS: Intrahepatic cholestasis; Pregnancy; Maternal and perinatal outcomes; Preterm birth labor; Meconium.

ANTECEDENTES

La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad caracterizada por prurito y colestasis, asociada con pruebas hepáticas alteradas e incremento de ácidos biliares en la sangre. Habitualmente aparece en el segundo o tercer trimestre del embarazo, desaparece después del parto, pero puede reaparecer en futuros embarazos.[1-3]

Aunque se han efectuado diversas investigaciones al respecto, hoy día permanecen desconocidos los mecanismos implicados en su patogenia; no obstante, existen factores genéticos, ambientales, nutricionales y hormonales relacionados con la enfermedad.[4-6]

Algunos autores informan la relación entre la colestasis intrahepática y la elevación de la incidencia de desenlaces adversos durante el embarazo: parto pretérmino espontáneo o iatrogénico, estado fetal no tranquilizador, meconio en el líquido amniótico y muerte intrauterina.[7-9]

La prueba con mayor precisión diagnóstica es la determinación de los ácidos biliares. El ácido ursodesoxicólico es el medicamento más prescrito a pacientes con colestasis intrahepática; su mecanismo de acción induce efectos antiapoptósicos y disminuye las concentraciones séricas de glucorónido de 17-beta-etinilestradiol, un metabolito del estradiol con propiedades colestásicas.[10] Este medicamento disminuye los síntomas en la madre y reduce la concentración sérica de ácidos biliares.[11-13]

Puesto que no existen investigaciones al respecto en Colombia, el objetivo de este estudio fue: evaluar los desenlaces maternos y perinatales asociados con la colestasis intrahepática del embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, efectuado en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática, atendidas en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, Colombia (hospital universitario de referencia obstétrica que atiende, aproximadamente, 5500 partos al año), entre enero de 2010 y junio de 2016.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070

Se conformaron dos grupos: grupo de estudio o expuesto (pacientes con colestasis intrahepática) y grupo control o no expuesto (pacientes sin colestasis intrahepática). Se incluyeron todas las pacientes con diagnóstico de la enfermedad, identificadas mediante códigos CIE-10 correspondientes a enfermedad tóxica del hígado, de un listado obtenido de la base de datos de la institución médica y enmarcado en el periodo de estudio. Durante el proceso de revisión de la historia clínica, un investigador verificó la evidencia de prurito como síntoma principal, sin alteración de origen hepático durante el embarazo y desaparición de los síntomas después del evento obstétrico (parto o cesárea). Se consideró por conveniencia una cantidad similar de pacientes embarazadas sin complicaciones como grupo no expuesto (control), utilizando la misma fuente de información y concordante con el periodo de estudio. Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron: antecedente de enfermedad hepática (hepatitis A, B, C y otras hepatopatías), coexistencia de prurito por causas dermatológicas o infecciones cutáneas.

En un formato de recolección se registraron los datos demográficos, clínicos, obstétricos, fetales y neonatales de interés. De las pacientes con colestasis se obtuvieron los resultados de las pruebas de función hepática, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, bilirrubina total y bilirrubina directa y tratamiento implementado. No se tomó en cuenta la concentración de ácidos biliares (prueba diagnóstica de elección), por no estar disponible como prueba de rutina en la institución durante el periodo del estudio.

Las complicaciones maternas evaluadas fueron: preeclampsia, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino, colelitiasis, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia posparto, requerimiento de transfusión de hemoderivados, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, inducción del trabajo de parto, semanas de embarazo, vía de nacimiento, infección puerperal y mortalidad materna.

En cuanto a los desenlaces perinatales se evaluaron: meconio en el líquido amniótico, estado fetal no tranquilizador y mortalidad intraparto; peso al nacimiento, puntaje de Apgar al minuto y cinco minutos; enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido, aspiración de líquido amniótico con meconio, hemorragia intraventricular, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y mortalidad neonatal.

El estudio se realizó con previa autorización del Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Análisis estadístico

El análisis cuantitativo se efectuó con frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentaje, y análisis cuantitativo con media y desviación estándar, o mediana con rango intercuartil (RIQ), según la distribución normal evaluada con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se compararon las características clínicas y obstétricas de cada grupo: con colestasis intrahepática (grupo de estudio o expuesto) y sin colestasis intrahepática (grupo control o no expuesto). Las comparaciones se efectuaron mediante las pruebas t de Student y U de Mann-Whitney (según la distribución normal) para datos cuantitativos y χ^2 para datos categóricos. Se estimaron el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza de 95% (IC95%) como medida de asociación entre la colestasis y los desenlaces materno-perinatales; cada estimación se ajustó por edad gestacional, embarazo múltiple, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino e inducción del parto. Los datos se incluyeron en un formato de Microsoft Excel y se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics 24.

RESULTADOS

Se registraron 137 pacientes en cada grupo; sin embargo, en 3 mujeres del grupo de estudio se identificó el antecedente de hepatopatía, por lo que se excluyeron de la investigación. Finalmente se incluyeron 271 pacientes embarazadas para el análisis: 134 en el grupo de estudio o expuesto (con colestasis intrahepática) *vs* 137 en el control o no expuesto (sin colestasis intrahepática).

Las pacientes del grupo de estudio tuvieron mediana de edad de 29 (RIQ: 23-33) *vs* 24 años (RIQ: 20-29 [p < 0.001]) y mayor prevalencia de embarazo múltiple: 7.5% (n = 10; p < 0.001). La edad gestacional al momento del diagnóstico fue menor en las pacientes con colestasis intrahepática que sin ésta: 34 (RIQ: 32-36) *versus* 37 semanas (32-39), p < 0.001. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto del índice de masa corporal. **Cuadro 1**

Todas las pacientes del grupo control manifestaron prurito y solo dos ictericia. El reporte de las pruebas hepáticas evidenció elevadas concentraciones de transaminasas y ácidos biliares (sólo evaluado en una paciente). El 87.3% recibió algún tipo de tratamiento farmacológico, 62.6% ácido ursodesoxicólico (300 mg cada 8 horas por vía oral) en combinación con antihistamínicos (difenhidramina 50 mg cada 12 horas por vía intravenosa) y 3% colestiramina (4 g cada 8 horas por vía oral), y 18.7% ácido ursodesoxicólico en monoterapia. **Cuadro 2**

En cuanto a la finalización del embarazo se encontró que los neonatos de pacientes con colestasis intrahepática tuvieron menor edad gestacional al momento del parto (mediana 37.2 *vs* 39.3 semanas [p <0.001], requirieron inducción del parto (RR 2.53 [1.91-3.34]) y cesárea (RR 1.71 [1.23-2.38]). **Cuadro 3**

Respecto de los desenlaces maternos, la colestasis intrahepática se asoció con riesgo alto de colelitiasis y parto pretérmino, y se mantuvo la relación luego del ajuste por edad gestacional, embarazo múltiple, diabetes gestacional, trastorno hipertensivo del embarazo, restricción

Cuadro 1. Características de las pacientes

Características	Colestasis intrahepática		p
	Sí n = 134 mediana (RIQ)	No n = 137 mediana (RIQ)	
Edad (años)	29 (23-33)	24 (20-29)	<0.001
Índice de masa corporal	27.1 (25.3 - 29.9)	28.4 (25.3-30.9)	NS
Semanas de embarazo al diagnóstico	34 (32-36)	37 (32-39)	<0.001
Embarazo múltiple, n (%)	10 (7.5)	-	<0.001

RIQ: rango intercuartílico.

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas y tratamiento farmacológico (n = 134)

Variables	n (%)
Características clínicas	
Prurito	134 (100)
Ictericia	2 (1.4)
Función hepática, mediana (RIQ)	
Aspartato aminotransferasa	66.5 (41.2-106.7)
Alanino aminotransferasa	106.6 (68.1-172.5)
Bilirrubina total	0.73 (0.48-1.06)
Bilirrubina directa	0.40 (0.21-0.77)
Tratamiento	
Ácido ursodesoxicólico + antihistamínico	84 (62.6)
Ácido ursodesoxicólico	25 (18.7)
Antihistamínico	4 (3)
Ácido ursodesoxicólico + antihistamínico + colestiramina	4 (3)
Sin tratamiento	17 (12.7)

RIQ: rango intercuartílico.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070

del crecimiento intrauterino y parto, con RR ajustado (RRa) de 15.9 (IC95%: 2.19-115.86) y 2.57 (IC95%: 1.37-4.83), respectivamente. No se registraron muertes maternas en los grupos evaluados. **Cuadro 3**

Los hijos de madres con colestasis intrahepática tuvieron menor peso al nacimiento, con diferencia de medianas respecto de los neonatos del grupo control, de 300 g (IC95%: 190-400, p < 0.001). En ambos grupos se observó una mediana de la prueba de Apgar al minuto de 8 puntos (RIQ: 8-8) y a los cinco minutos de 10 puntos (RIQ: 10-10). La colestasis intrahepática se asoció, independientemente, con mayor incidencia de meconio en el líquido amniótico (RRa 3.72; IC95% 1.13-12.26). Se registró el fallecimiento de un recién nacido con bajo peso (extremo) por prematuridad secundaria al parto pretérmino; no se reportó ningún caso de muerte intraparto o fetal, ni asociaciones significativas con los demás desenlaces perinatales. **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo se asocia con complicaciones maternas y perinatales, principalmente en pacientes con embarazos

Cuadro 3. Relación entre colestasis intrahepática y desenlaces maternos

Desenlaces Maternos	Colestasis intrahepática		RR (IC95%) p	RRa (IC95%) p
	Sí n = 134 n (%)	No n = 137 n (%)		
Finalización del embarazo				
Semanas de embarazo al parto, semanas, mediana (RIC)	37.2 (36.1-37.4)	39.3 (38.1-39.5)	< 0.001	
Necesidad de inducción del parto	99 (73.9)	40 (29.2)	2.53 (1.91-3.34) < 0.001	
Nacimiento por cesárea	62 (46.3)	37 (27)	1,71 (1,23-2,38) < 0.001	
Trastorno hipertensivo asociado al embarazo	24 (17.9)	15 (10.9)	1.63 (0.89-2.97) NS	1.04 (0.56-1.93) NS
Colelitiasis	17 (12.7)	1 (0.7)	17.38 (2.34-128.77) < 0.001	15.9 (2.19-115.86) 0,006
Síndrome de parto pretérmino	26 (19.4)	12 (8.8)	2.21 (1.16-4.20) 0,012	2.57 (1.37- 4.83) 0.003
Diabetes gestacional	23 (17.2)	15 (10.9)	1.56 (0.85-2.87) NS	1.41 (0.73-2.70) NS
Restricción del crecimiento intrauterino	4 (3)	5 (3.6)	0.81 (0.22-2.98) NS	0.27 (0.04-1..82) NS
Hemorragia posparto	7 (5.2)	13 (9.5)	0.55 (0.22-1.33) NS	0.65 (0.22-1.93) NS
Necesidad de hemoderivados	7 (5.2)	4 (2.9)	1.78 (0.53-5.97) NS	2.51 (0.61-10.3) NS
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos	2 (1.5)	3 (2.2)	0.68 (0.11-4.01) NS	1.44 (0.19-11.05) NS
Infección puerperal	8 (6)	8 (5.8)	1.02 (0.39-2.64) NS	0.90 (0.28-2.88) NS

RRa: riesgo relativo ajustado por edad gestacional, embarazo múltiple, diabetes gestacional, trastorno hipertensivo del embarazo, restricción del crecimiento intrauterino e indicación del parto. NS: no significativa

Cuadro 4. Relación entre colestasis intrahepática y desenlaces perinatales

Desenlaces perinatales	Colestasis intrahepática		RR (IC95%) p	RRa (IC95%) p
	Sí n = 144 n (%)	No n = 137 n (%)		
Peso al nacimiento (g), mediana (RIQ)	2745 (2745-3045)	3060 (2715-3330)	* 300 (190 - 400) <0.001	-
Apgar al minuto, mediana (RIQ)	8 (8-8)	8 (8 - 8)	* 0 (0 - 0) NS	
Apgar a los 5 minutos, mediana (RIQ)	10 (10-10)	10 (10 - 10)	* 0 (0-0) NS	
Ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales	21 (14.6)	16 (11.7)	1.24 (0.68-2.29) NS	0.91 (0.45-1.84) NS
Aspiración de meconio	16 (11.1)	5 (3.6)	3.04 (1.14-8.08) NS	3.72 (1.13-12.26) NS
Estado fetal no tranquilizador	9 (6.3)	13 (9.5)	0.65 (0.29-1.49) NS	0.72 (0.27-1.89) NS
Enfermedad de membrana hialina	5 (3.5)	3 (2.2)	1.58 (0.38-6.50) NS	0.33 (0.32- 3.42) NS
Taquipnea transitoria del recién nacido	4 (2.8)	4 (2.9)	0.95 (0.24-3.72) NS	0.90 (0.21-3.85) NS
Síndrome de aspiración de líquido amniótico con meconio	3 (2.1)	1 (0.7)	2.85 (0.3-27.1) NS	3.37 (0.86-13.22) NS
Hemorragia intraventricular	3 (2,1)	1 (0.7)	2.85 (0.3-27.1) NS	1.69 (0.25-11.2) NS
Muerte neonatal	1 (0.7)	---	--- NS	---

RRa: riesgo relativo ajustado por edad gestacional, embarazo múltiple, diabetes gestacional, trastorno hipertensivo con el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino e inducción del parto. *Diferencia de medianas (IC95%). NS = no significativo

múltiples, y representa un factor de riesgo de colelitiasis, parto pretérmino y meconio en el líquido amniótico.

La colestasis intrahepática suele aparecer en pacientes mayores de 27 años,[1,14] lo que coincide con nuestros datos, que indicaron una mediana de 29 años en el grupo de estudio, cinco años mayores que las mujeres del grupo control (p <0.001). Se ha documentado que las semanas de embarazo al momento del diagnóstico son 30 en 80% de las pacientes,[7,15,16] cifra menor a la estimada en nuestro grupo (92.4%).

En pacientes con colestasis intrahepática es frecuente la inducción del trabajo de parto y vigilancia fetal continua.[16] Esta práctica también se realiza en nuestra institución y se evidenció que la colestasis intrahepática se asoció, estadísticamente, con mayor incidencia de inducción de trabajo de parto (73.9 *vs* 29.2%) y cesárea (46.3 *vs* 27%). Los estudios de Chappell,[11] Wikström-Shemer[17] y Webster[18] reportaron que la tasa de parto y cesárea no aumenta en las pacientes con colestasis intrahepática, aun cuando se induce el trabajo de parto.

Diversos autores proponen la finalización del embarazo con base en estudios que muestran que la mayor parte de las muertes intrauterinas ocurre en embarazos mayores de 37 semanas.[19,20,21] Sin embargo, hasta la fecha no existen

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070

ensayos clínicos aleatorizados que emitan recomendaciones del tiempo óptimo de finalización del embarazo.[1,22]

En este estudio el riesgo de colelitiasis fue 15.9 veces más alto en el grupo de estudio que en el grupo control (RR 15.9; IC95% 2.19-115.86). En la bibliografía se describe que el riesgo de colestasis alcanza una incidencia cuatro veces menor.[23,24] En lo que a diabetes gestacional y trastornos hipertensivos del embarazo respecta, no encontramos relación estadísticamente significativa, contrario a lo reportado en diferentes estudios, que sugieren elevada incidencia en mujeres con colestasis intrahepática.[14,25-27]

Uno de los principales desenlaces perinatales de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo es la coexistencia de meconio en el líquido amniótico,[28,29,30] que coincidió con lo encontrado en nuestro estudio, con incidencia estadísticamente mayor en el grupo de estudio (11.11 *vs* 3.6%). Se han propuesto diversas teorías para explicar la relación entre las concentraciones altas de ácidos biliares[16,31] y el meconio en el líquido amniótico, por ejemplo: la acumulación aguda de ácidos biliares en el feto puede causar estrés y subsecuente paso de meconio, incluso un aumento en la motilidad del colon que, a su vez, permite el paso de meconio;[30] sin embargo, estas causas no son del todo claras, por lo que no es posible evaluar la relación en nuestras pacientes, puesto que no se encuentra disponible la prueba de forma rutinaria en la institución.

El ácido ursodesoxicólico es el medicamento más prescrito en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, debido a su eficacia en la disminución del prurito[1-3,10,30] y de la concentración de transaminasas hepáticas y ácidos biliares séricos.[11-13]

En este estudio la mayoría de las pacientes recibió tratamiento en monoterapia con ácido ursodesoxicólico (84.3%) o combinado con antihistamínicos (62.6%). Un ensayo aleatorizado, controlado, efectuado en 125 mujeres con colestasis intrahepática, reportó disminución significativa del prurito en pacientes que recibieron ácido ursodesoxicólico comparado con el grupo placebo.[11] Otro metanálisis señaló que el ácido ursodesoxicólico disminuyó el prurito y mejoró las pruebas de función hepática.[12] Además, una revisión de Cochrane mostró reducción de la tasa de parto pretérmino en pacientes que recibieron este fármaco, pero no se observó disminución de la tasa de parto pretérmino espontáneo, muerte intrauterina, admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales o meconio en el líquido amniótico.[13] No obstante, por el momento no existen ensayos clínicos controlados que establezcan que el ácido ursodesoxicólico disminuya el riesgo de desenlaces maternos y perinatales adversos.

La limitante principal de este estudio fue no contar con pruebas que determinaran la concentración sérica de ácidos biliares en todas las pacientes con sospecha de colestasis intrahepática del embarazo. Durante el periodo de evaluación, el procesamiento de esta prueba se efectuó en un sitio ajeno a la institución y el tiempo de envío de resultados fue prolongado, por lo que el diagnóstico se estableció con base en las manifestaciones clínicas y medición de transaminasas. Los valores elevados de ácidos biliares séricos representan un marcador sensible y específico para establecer el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo[4] y se asocian con desenlaces adversos perinatales y tasas altas de complicaciones fetales, principalmente de muerte intrauterina.[32-34] De acuerdo con diversos estudios, la frecuencia de muerte intrauterina varía de 1.5-2.4%, incluso llega a 7%;[15,19,35,36] sin embargo, en este estudio no se registró ningún caso.

La fortaleza del estudio radica en que se incluyeron diferentes variables de desenlaces

materno-perinatales, evaluadas como consecuencia, en las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática y representa la única cohorte de casos publicada en Colombia hasta la fecha. Se requieren estudios adicionales, con una nuestra más amplia de la caracterización clínica de esta patología, con la finalidad de estandarizar la cuantificación de ácidos biliares para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad a corto y largo plazo, y de esta forma crear e implementar las guías de práctica clínica de pacientes con colestasis intrahepática.

CONCLUSIONES

La colestasis intrahepática se asocia con desenlaces adversos maternos y perinatales que implican la inducción del trabajo de parto y las semanas de embarazo en el límite inferior del término. La decisión de finalizar el embarazo puede repercutir positivamente en la morbilidad y mortalidad neonatal. Su relación con el parto pretérmino y meconio en el líquido amniótico exige, de cierta manera, implementar la cuantificación rutinaria de ácidos biliares y establecer factores pronósticos para una intervención oportuna en pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Se requieren estudios adicionales, que permitan definir el tiempo óptimo de finalización del embarazo, tomando en cuenta el riesgo de prematuridad y muerte intrauterina y perinatal en pacientes con colestasis intrahepática.

Agradecimientos

A la Clínica Universitaria Bolivariana por su colaboración en la identificación y accesibilidad a la información de las pacientes.

REFERENCIAS

1. Williamson C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 2014;124(1):120-33. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346.
2. Arthur C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2014;54:263-267. DOI: 10.1111/ajo.12178.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis: green-top. Guideline No. 43. https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/
4. Floreani A, et al. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Liver Dis 2016;20(1):177-89. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.010.
5. Dixon PH, et al. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016;40(2):141-53. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
6. Arrese M, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Mol Med 2008;10:e9. DOI: 10.1017/S1462399408000628.
7. Kawakita T, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2015;213(4):570.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.021.
8. Kohari K, et al. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30(11):1342-1346. DOI: 10.1080/14767058.2016.1212833.
9. Baliutavičienė D, et al. Pregnancy outcome in cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2011;112(3):250-1. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.11.002.
10. Medina-Lomelí JM, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecol Obstet Mex 2012;80(4):285-294. https://ginecologiayobstetricia.org.mx/secciones/articulos-de-revision/colestasis-intrahepatica-del-embarazo-una-revision/
11. Chappell LC, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semi-factorial randomized clinical trial. BMJ 2012;344:e3799. DOI: 10.1136/bmj. e3799.
12. Bacq Y, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta–analysis. Gastroenterology 2012;143(6):1492-501. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.004.
13. Gurung V, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
14. Wikström Shemer E, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. BJOG 2013;120(6):717-23. DOI: 10.1111/1471-0528.12174.
15. Geenes V, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. Hepatology 2014;59(4):1482-91. DOI: 10.1002/hep.26617.

https://doi.org/10.24245/gom.v87i9.3070

16. Carballo-Núñez E, et al. Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica. Ginecol Obstet Mex 2015;83:776-784. https://ginecologiayobstetricia.org.mx/historico/2015/volumen-83-num-12-diciembre-2015/resultados-perinatales-en-pacientes-con-colestasis-gravidica/
17. Wikström Shemer EA, et al. 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. DOI: 10.1016/j.srhc.2012.11.005.
18. Webster JR, et al. Operative delivery rates following induction of labor for obstetric cholestasis. Obstetric Medicine 2011;4(2):66-9. DOI: 10.1258/om.2011.110080.
19. Williamson C, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. BJOG 2004;111(7):676-81. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004. 00167.x
20. Puljic A, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepática cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol 2015;212(5):667.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.012.
21. Lo JO, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2015;28(18):2254-8. DOI: 10.3109/14767058.2014.984605.
22. Henderson CE, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2014;211(3):189-96. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.058.
23. Ropponen A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology 2006;43(4):723-8. DOI: 10.1002/hep.21111.
24. Marschall HU, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology 2013;58(4):1385-91. DOI: 10.1002/hep.26444.
25. Martineau M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;176:80-5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.037
26. Shan D, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women with Twin Pregnancy. Twin Res Hum Genet 2016;19(6):697-707. DOI: 10.1017/thg.2016.74
27. Raz Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2015;213(3):395.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.011.
28. Ovadia C, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. Clin Dermatol 2016;34(3):327-34. DOI: 10.1016/j.clindermatol2016.02.004.
29. Al Shobaili HA, et al. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2011;283(6):1219-25. DOI: 10.1007/s00404-010-1506-1.
30. Maya JJ, et al. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta Med Grupo Ángeles. 2013;11(1):17-22. https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2013/am131c.pdf
31. Lee RH, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management of intrahepática cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol 2008;25(6):341-5. DOI: 10.1055/s-2008-1078756.
32. Walker IA, et al. Role of bile acid measurement in pregnancy. Ann Clin Biochem 2002;39(Pt2):105-13. DOI: 10.1258/0004563021901856.
33. Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. Hepatology 2004;40(2):467-474. DOI: 10.1002/hep.20336.
34. Brouwers L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol 2015;212(1):100.e1-100.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.026.
35. Jin J, et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early- versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2015;128(3):236-240. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.09.013.
36. Frailuna MA, et al. Colestasis intrahepática gestacional. Consenso Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia 2016:1-17. http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_Colestasis_y_embarazo_2016.pdf