

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

**CONSENSO
SOGIBA 2021**

CONSENSO COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO SOGIBA 2021

COORDINADORA:

Dra Carla Otero. Médica de Planta de Obstetricia Hospital Maternoinfantil Ramón Sarda.

AUTORES:

Catalini Ana. Jefa de Unidad de Obstetricia de Htal Santojanni.

Dericco Marcela. Médica de Planta Obstetricia de Hospital Maternoinfantil Ramón Sarda.

Garbagnati Natalia. Médica de Planta de Obstetricia Htal Penna.

Pascale Julián. Médico de Planta de Obstetricia Htal Posadas.

INDICE

I. DEFINICIÓN	4
II. OBJETIVOS	4
III. FACTORES DE RIESGO	4
IV. DIAGNÓSTICO	4
V. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	5
VI. COMPLICACIONES FETO MATERNAS	5
VI a. COMPLICACIONES FETALES.....	5
VI b. COMPLICACIONES MATERNAS	5
VI c. COMPLICACIONES DE LOS NIÑOS A LARGO PLAZO	5
VII. CLASIFICACIÓN	5
VIII. PLAN DE ESTUDIO	6
IX. CONTROL DE LA VITALIDAD FETAL	6
X. TRATAMIENTO	7
XI. MANEJO	7
XI a EMBARAZOS MENORES A 28 SEMANAS	8
XI b EMBARAZOS DE 28 A 31.6 SEMANAS	8
XI c EMBARAZOS DE 32 A 35.6 SEMANAS	9
XI d EMBARAZOS DE 36 SEMANAS O MAS	9
XII. CRITERIOS DE INTERNACIÓN	10
XIII. CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO	10
XIV. CRITERIOS PARA RECOMENDAR AMNIOCENTESIS	11
XV. PUERPERIO	11
XVI. CONSIDERACIONES FINALES	12
XVII. FLUJOGRAMAS	13
XVIII. BIBLIOGRAFÍA	17

I. DEFINICION

La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE) es la hepatopatía más frecuente de la gestación producto de un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares (AB) a nivel del hepatocito materno, lo cual genera acumulación y elevación de los mismos en sangre.

Es una patología frecuente en la práctica obstétrica clínica y suele presentarse en el 3º trimestre con resolución espontánea luego del nacimiento. (1)

II. OBJETIVOS

- Brindar una herramienta para el manejo adecuado de pacientes gestantes con CIE basada en la mejor evidencia científica.
- Establecer las acciones médicas más adecuadas para mejorar los resultados maternos y perinatales.

III. FACTORES DE RIESGO

Es una patología multifactorial (2)

- **Geográficos:** más frecuente en Chile y Bolivia.
- **Ambientales:** más frecuente en época invernal.
- **Étnicos.**
- **Gestaciones múltiples.**
- **Técnicas de reproducción asistida.**
- **Trastornos genéticos.**
- **Anticoncepción hormonal.**

IV. DIAGNOSTICO

Se realiza por la presencia de 2 síndromes:

- **Clínico:** prurito palmo-plantar a predominio nocturno. Puede generalizarse.
- **Bioquímico:** aumento de AB en suero materno (**valor de corte: >10 micromoles/Litro**), constituye el marcador más sensible, con o sin elevación de enzimas hepáticas: TGO, TGP, GGT y BI.

*Todas estas determinaciones deben realizarse con un **ayuno no menor de 8 hs.***

V. DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES ⁽³⁾

- **Hepatopatías Concomitantes** virales, autoinmunes, colecistitis.
- **Hepatopatías Preexistentes:** litiasis biliar, colecistitis primaria, hígado graso, Enfermedad de Wilson, Enfermedad de Budd-Chiari.
- **Síndrome HELLP.**
- **Dermatopatías:** prurito gravídico, erupción atópica del embarazo, erupción polimorfa del embarazo.

VI. COMPLICACIONES FETO MATERNAS.

VI a. *Complicaciones Fetales:* ⁽⁴⁾

- Parto pretérmino (espontáneo o iatrogénico).
- Presencia de líquido amniótico meconial (LAM).
- Distrés respiratorio.
- Muerte fetal intrauterina (MFIU).

VI b. *Complicaciones maternas:* ^(4,5,6,7)

- Litiasis biliar.
- Colecistitis.
- Pancreatitis.
- Cirrosis no alcohólicas.
- Mayor asociación con Diabetes Gestacional.

VI c. *Complicaciones de los niños a largo plazo:*

- IMC elevado.
- Dislipemia.

VII. CLASIFICACION

De acuerdo al **riesgo perinatal** y según los parámetros bioquímicos se clasifica en las siguientes categorías ^(8,9,10):

- **Categoría Leve:** AB entre 10 y 39 Mmol/l.
- **Categoría Moderada:** AB entre 40 a 99 Mmol/l.
- **Categoría Severa:** AB >100 Mmol/l.

PROBABLE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO (PCIE):

Ante la imposibilidad de dosar AB, toda paciente que presente sintomatología característica con aumento de enzimas hepáticas (habiéndose descartado otras causas) deberá considerarse como **PCIE**.

Hasta la determinación bioquímica de AB será seguida y tratada como CIE.

El dosaje de AB deberá realizarse lo antes posible lo cual permitirá completar el seguimiento de los parámetros bioquímicos una vez que se inició el tratamiento.

Categoría especial:

Pacientes que presentan antecedentes de colestasis severa anterior y/o tienen antecedente de muerte fetal intraútero sin causa o por CIE.

Se debe considerar a dichos antecedentes como un factor de riesgo independiente que agrava la categoría de riesgo.

Cabe destacar que esta es una clasificación dinámica, ya que las pacientes deberán ser reclasificadas, si así correspondiera, luego de iniciado el tratamiento según los nuevos resultados de laboratorio realizados en su seguimiento.

VIII. PLAN DE ESTUDIO.

Se debe solicitar ⁽¹¹⁾:

- Hepatograma con dosaje de AB según algoritmo de seguimiento.
- Coagulograma.
- Serologías para hepatitis A/B/C.
- Ecografía Hepatobiliopancreática.
- Ecografía Obstétrica.
- Considerar realización estudios de virus hepatotropos (CMV, EBV).
- Considerar evaluación por servicio de Hepatología.

IX. Control de la vitalidad fetal:

La eficacia de las pruebas prenatales en la CIE sigue siendo controvertido ya que la muerte fetal es un evento repentino y no secundario a un proceso vascular placentario crónico.

Numerosos estudios y reportes de casos informan óbitos fetales días posteriores a pruebas de vitalidad fetal conservadas. ^(12, 13)

Se han informado alteraciones en los registros de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) tales como disminución de la variabilidad, taquicardia y bradicardia previas al óbito aunque estas anomalías no pudieron ser relacionadas directamente con la muerte fetal. ⁽¹²⁾

Aunque el consenso general está de acuerdo en que es probable que las pruebas prenatales no eviten la muerte, recomendamos **monitoreo fetal desde las 35-36 semanas (según criterio del equipo tratante), con una frecuencia semanal en categoría leve y desde las 32-34 semanas (según criterio del equipo tratante) cada 72 hs en categoría moderada y severa.** Considerar la realización de **amniocentesis** para evaluar presencia de LAM según criterio de seguimiento.

X. TRATAMIENTO

Se indica tratamiento a todas aquellas pacientes con diagnóstico de CIE o PCIE. (14. 15)

En aquellas pacientes que presentan sintomatología de CIE pero con parámetros de laboratorio normal se sugiere descartar otras causas de prurito, realizar seguimiento y eventual repetición de laboratorio.

Los objetivos principales del tratamiento son: reducir los síntomas molestos y reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.

Acido ursodesoxicólico (AUDC)

Es el tratamiento de elección de la CIE.

Produce una resolución completa del prurito en aproximadamente el 42% de las pacientes; mejora las anomalías de laboratorio asociadas con la CIE y mejora los resultados perinatales. No tiene toxicidad fetal o neonatal conocida.ⁱ

La dosis inicial se prescribe 300 mg cada 8hs. (o 15 mg/kg por día) hasta el parto.

El fármaco es bien tolerado por la mayoría de los pacientes siendo las náuseas el efecto adverso mayormente descrito.

Ante la falta de respuesta clínica o bioquímica se puede aumentar la dosis de **AUDC a 300 mg cada 6 hs.**

Dicho tratamiento se suspende una vez finalizado el embarazo.

Antihistamínicos

Se utilizan para aliviar el prurito. No se existe evidencia que demuestre que estas drogas mejoren las anomalías de laboratorio.

- Clorfeniramina: 4 mg cada 6-8 horas
- Loratadina: 10 mg 1 vez al día
- Difenhidramina: 50 mg cada 6 a 8 hs

XI. MANEJO

Una vez realizado el diagnóstico de CIE, se iniciará tratamiento AUDC. La dosis inicial es de 300 mg cada 8 hs, aumentando la dosis a 300 mg cada 6 hs en caso de no haber respuesta favorable.

Se considera respuesta favorable a la mejoría sintomática o de laboratorio realizado en el siguiente control que correspondiera según categoría de riesgo y edad gestacional; éste mismo podría ser a las 2 semanas, a la semana o a las 72 hs (ver flujograma)

Además se puede indicar tratamiento con un antihistamínico para mejoría de los síntomas.

Se debe indicar **maduración pulmonar fetal** (MPF) con Betametasona 12 mg (2 dosis total) separadas por 24 hs a aquellos ⁽¹⁶⁾:

- Embarazos entre 24 y 34 semanas.
- En embarazos entre 34-36.6 semanas con inminencia de nacimiento, si no recibieron MPF previa.
- En caso de riesgo de nacimiento en embarazos menores de 34 semanas con ciclo previo administrado hace más de 14 días.
- No se recomienda administrar más de dos ciclos de corticoides

Conceptos Importantes ⁽¹⁷⁾

*Ante cada evaluación clínica y de laboratorio se sugiere **replantear categoría de riesgo** de la paciente para continuar con seguimiento según algoritmo.*

Se considera criterio de internación la imposibilidad de realizar tratamiento en forma ambulatoria o la imposibilidad de seguimiento adecuado según categoría de riesgo.

XI a Embarazos menores a 28 semanas.

CIE CATEGORIA LEVE.

Se aconseja control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma con frecuencia cada 14 días.

CIE CATEGORIA MODERADA Y SEVERA

Se recomienda control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma semanal.

XI b. Embarazos de 28 a 31.6 semanas.

CIE CATEGORIA LEVE

Se recomienda control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma semanal.

CIE CATEGORIA MODERADA

Se recomienda control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma semanal.

En caso de **no** obtener una respuesta favorable a la semana de iniciado el tratamiento se aumenta dosis de AUDC a 300 mg cada 6 hs y se reevalúa con laboratorio en 72 hs.

CIE CATEGORIA SEVERA.

Se sugiere repetir laboratorio a las 72 hs de haber iniciado el tratamiento.

En caso de respuesta favorable, se realiza seguimiento según nueva categoría de riesgo.

En caso de **no** haber respuesta favorable se aumenta dosis de AUDC a 300 mg cada 6 hs y se repite laboratorio a las 72 hs.

De no haber mejoría, considerar realización de amniocentesis.

XI c. Embarazos de 32-35.6 semanas.

CIE CATEGORIA LEVE

Se sugiere control clínico y de laboratorio con AB y / hepatograma semanal.

CIE CATEGORIA MODERADA

Se inicia tratamiento y se reevaluará a las 72 hs de iniciado el mismo. Si hay mejoría, se realiza seguimiento según nueva categoría de riesgo. Si no hay mejoría, considerar realización de amniocentesis o finalización del embarazo según edad gestacional. (Ver flujograma)

CIE CATEGORIA SEVERA

En aquellos embarazos entre:

- **32-33.6 Semanas** Se inicia tratamiento y se reevaluará a las 72 hs de iniciado el mismo. Si hay mejoría se realiza seguimiento según nueva categoría de riesgo. Si no hay mejoría, considerar realización de amniocentesis o finalización del embarazo.
- **34-35.6 Semanas** Finalización del embarazo con MPF cumplida.

XI d. Embarazos de más de 36 semanas

CIE CATEGORIA LEVE.

Se sugiere control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma a las 72 hs de iniciado el tratamiento. Si respuesta favorable al mismo continuar con tratamiento y seguimiento hasta 37- 39.0 semanas, evaluando finalización entre dichas semanas de gestación, según criterio clínico

CIE CATEGORIA MODERADA.

Se sugiere control clínico y de laboratorio con AB y/o hepatograma a las 72 hs de iniciado el tratamiento. Si respuesta favorable al mismo continuar con tratamiento y seguimiento hasta 36-37.6 semanas, evaluando finalización entre dichas semanas de gestación.

Es importante aclarar que el momento de finalización se realizará según criterio médico del equipo tratante y teniendo en cuenta los siguientes factores:

- **Edad gestacional al inicio de la patología.**
- **Antecedentes de fetos muertos.**
- **Evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento.**
- **Valores de AB que hayan oscilado dentro de la categoría moderada (AB 40-99)**

CIE CATEGORIA SEVERA.

Internación, eventual maduración pulmonar fetal y finalización del embarazo.

XII. CRITERIOS DE INTERNACIÓN ⁽¹⁸⁾

Se sugiere internación ante la imposibilidad de realizar tratamiento en forma ambulatoria o imposibilidad de realizar seguimiento adecuado según categoría de riesgo.

XIII. CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO.

CIE CATEGORIA LEVE

Semana 37.0 -39.0

CIE CATEGORIA MODERADA

Semana 36.0 - 37.6

CIE CATEGORIA SEVERA

Semana 34.0 - 35.6

Casos especiales:

Pacientes que cursan CIE en categorías severa o moderada entre 28-33.6 semanas con dosis máxima de medicación y MPF cumplida, refractarias al tratamiento: considerar realización de amniocentesis.

- Ante la presencia de Líquido amniótico meconial, indicar finalización del embarazo.
- Ante la presencia de Líquido amniótico claro y con test de laboratorio que indican inmadurez pulmonar, indicar MPF si correspondiera y reevaluar laboratorio en 72 hs. En caso de falta de respuesta al tratamiento, se recomienda finalización del embarazo.

Ante la inminencia del nacimiento, se debe considerar realización de MPF en embarazos menores de 34 semanas con 1 ciclo de MPF recibido hace más de 14 días en embarazos de 34-36.6 semanas que nunca hubieran recibido MPF previa.

La vía de parto se aconseja según antecedentes obstétricos de la paciente, edad gestacional, score de Bishop y vitalidad fetal al momento de decidir la finalización del mismo.

Recordar necesidad de Neuroprotección con Sulfato de Magnesio en caso de finalización de embarazo antes de las 32 semanas.

XIV. CRITERIOS PARA REALIZAR AMNIOCENTESIS.

La amniocentesis es una herramienta que nos brinda la posibilidad de detectar meconio o madurez pulmonar por test de laboratorio. Se sugiere la realización del procedimiento bajo guía ecográfica. Se aconseja realizar test de vitalidad fetal post punción.

RECOMENDACIONES PARA AMNIOCENTESIS ⁽¹⁹⁾

Categoría de alto riesgo

- Embarazos entre 28-33.6 semanas que, instaurado el tratamiento con AUCD, no presenten una respuesta favorable al tratamiento habiendo alcanzado la dosis máxima.

Categoría moderado riesgo

- Embarazos entre 32-33.6 semanas que, instaurado el tratamiento con AUCD, no presenten una respuesta favorable al tratamiento habiendo alcanzado la dosis máxima.

Si se comprobara meconio o madurez pulmonar se indicaría finalización del embarazo.

Si se comprobara inmadurez pulmonar por Test de Clements, se indicaría nuevo ciclo de corticoides

XV. PUERPERIO:

Manejo y Anticoncepción ⁽²⁰⁾

El prurito se resuelve durante los primeros días postparto. No se recomienda solicitar un laboratorio en el postparto inmediato ya que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10 días después del parto.

Control en consultorio:

Comprobar la resolución postnatal del prurito y resto de la sintomatología materna.

Comprobar la normalización de los parámetros de laboratorio como mínimo luego mes de ocurrida la finalización del embarazo.

Se deben descartar otras causas de hepatopatía en las mujeres con empeoramiento progresivo de los test de función hepática o persistencia de ácidos biliares elevados. En estos es menester considerar derivación a Servicio de Hepatología para seguimiento conjunto, dado el mayor riesgo de patología hepática y de vía biliar que pueden padecer estas pacientes.

Informar sobre el riesgo de **recurrencia** en gestaciones posteriores (40-60%).

Con respecto a los **métodos anticonceptivos** recomendamos priorizar los anticonceptivos **no hormonales**, seguidos de los **no estrogénicos** (categoría 2 de los criterios de elegibilidad de la OMS) ya que podrían provocar colestasis recurrente.

La lactancia materna se realizará de manera habitual.

XVI. CONSIDERACIONES FINALES

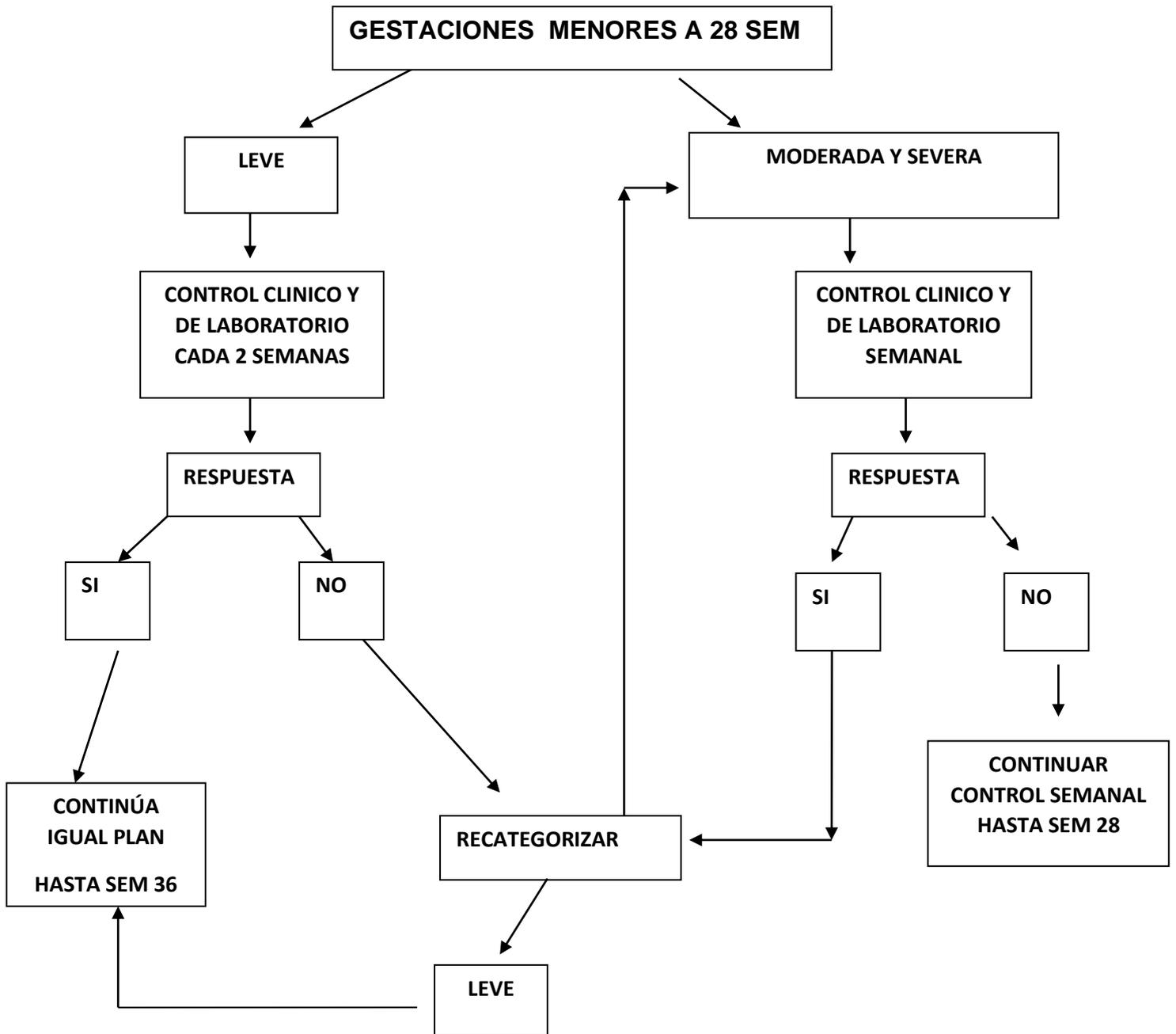
La evidencia demuestra que la CIE es la enfermedad hepática más frecuente durante el embarazo.

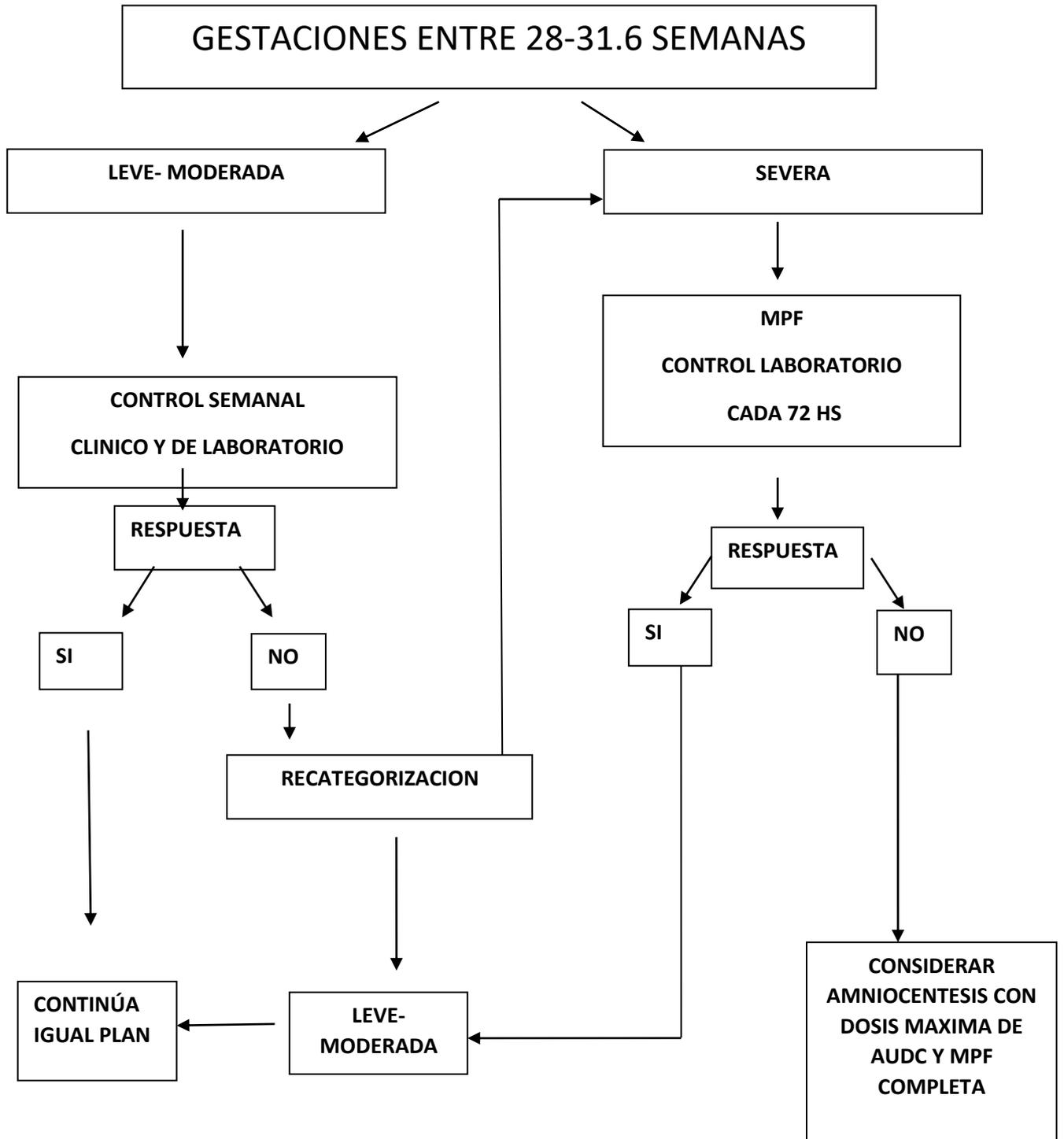
Aunque puede resolverse espontáneamente poco después del parto, tiene una recurrencia del 45-70% en las gestas futuras. No obstante la sintomatología materna, la morbimortalidad materna es muy baja, pero para el feto las consecuencias pueden ser más graves e impredecibles, asociándose con aumento de riesgo de prematuridad, presencia de líquido amniótico meconial, y muerte fetal intrauterina.

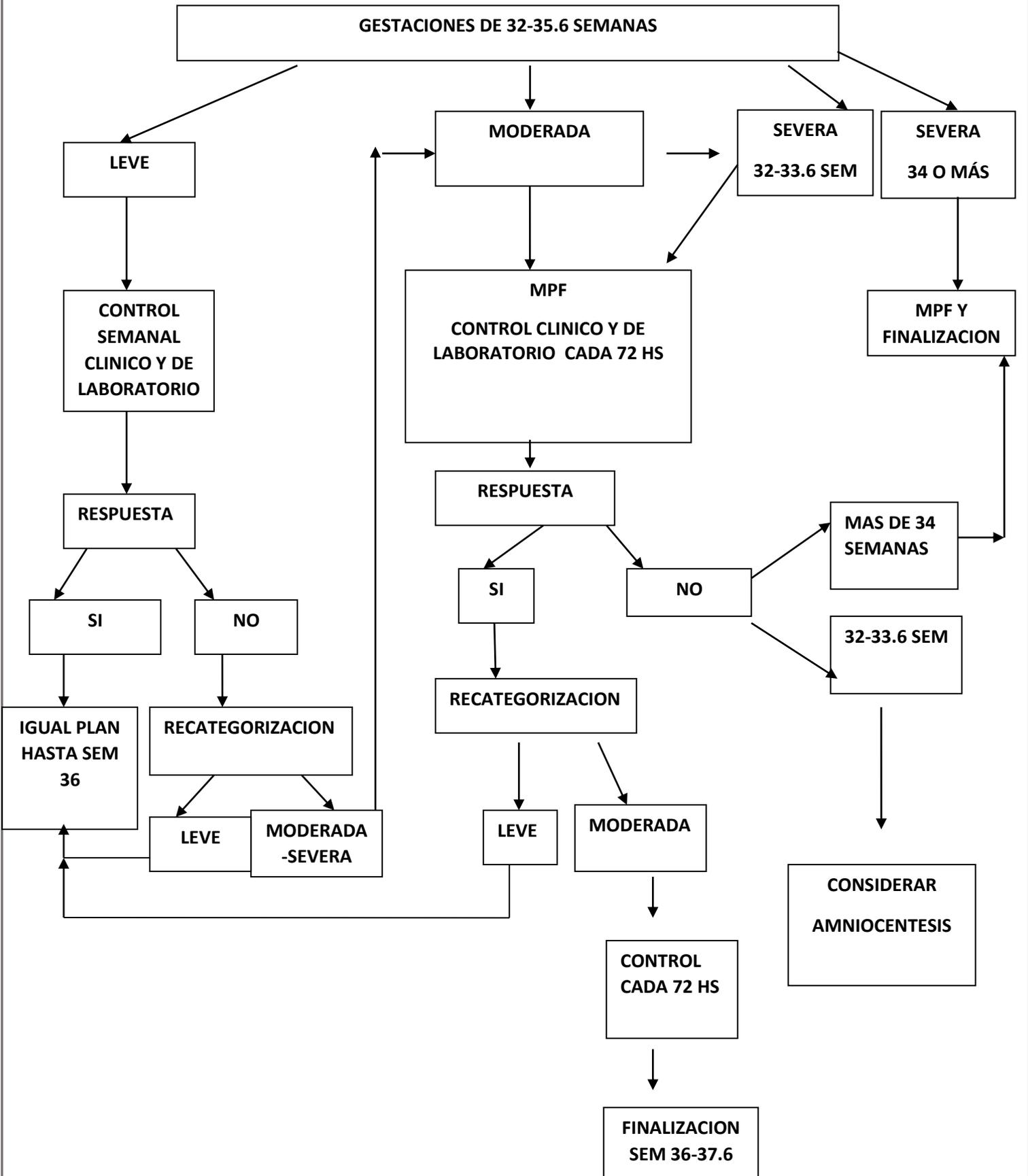
Dada su baja prevalencia existe poca evidencia científica de buena calidad que ayude al manejo de la patología.

Creemos que una de las herramientas más importantes en el manejo de la patología es definir el momento más oportuno para el nacimiento, teniendo en cuenta las complicaciones de la prematuridad como también el riesgo que implica el aumento de Ácidos Biliares y su efecto en el feto.

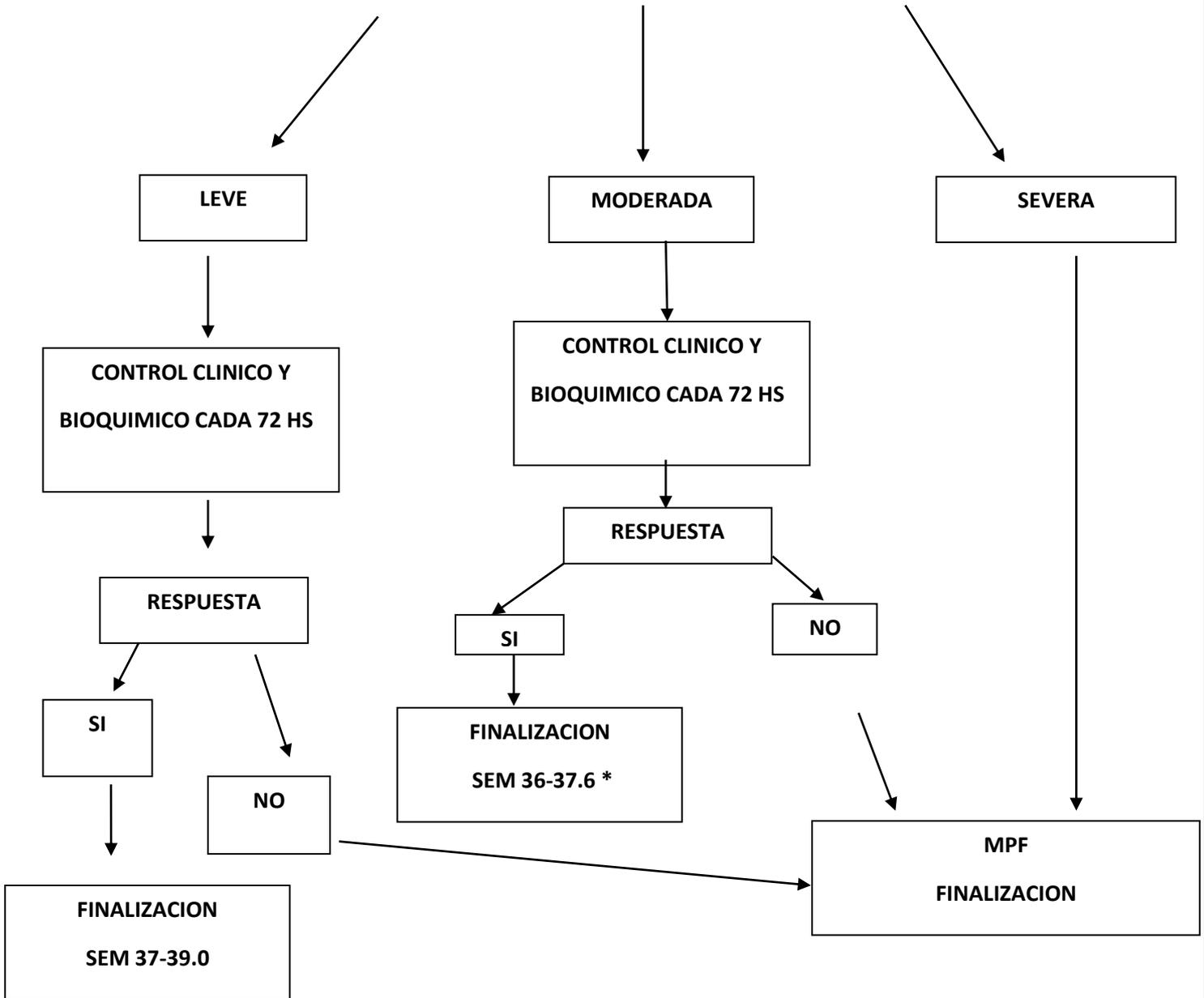
XVII. FLUJOGRAMA







GESTACIONES MAYORES A 36 SEMANAS



* Es importante aclarar que el momento de finalización se realizará según criterio médico del equipo tratante y teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Edad gestacional al inicio de la patología
- Antecedentes de fetos muertos
- Evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento
- Valores de AB que hayan oscilado dentro de la categoría moderada (AB 40-99)

XVIII. Bibliografía

- 1) Clinical practice guideline on the management of obstetric cholestasis. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 2016
- 2) Dixon P H, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. 2016;40: 141-153
- 3) Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstetrics and Gynecology 124(1): 120-133. 2014.
- 4) Williamson C. y col. Bile Acid Signaling in Fetal Tissues: Implications for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Dig Dis 2011;29:58–61
- 5) Martineau M, Williamson C y col. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. Eur J ObstetGynecolReprod Biol. 2014; 176: 80±5.
- 6) Majewska A., y col. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. Ginekologia Polska 2019, vol. 90, no. 8, 458–463.
- 7) Wikström Shemer, E. y col. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. 2014.
- 8) Anna Glantz, y col. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates. Hepatology. 2004.
- 9) Di Mascio, Johanna Quist-Nelson y col. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE. 2019
- 10) Ovadia, C., Seed Paul, y col. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019; 393:899-909
- 11) Estiu, Frailuna, Dericco, Otero. Colestasis Intrahepática Gestacional: Guía de Práctica Clínica. Hospital Materno Infantil Ramón Sarda. 2019
- 12) SMITH y col. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY Volume 63, Number 1, 134–151. 2019.
- 13) Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, April 2011.

- 14) Walker KF, Chappell LC y col. Pharmacological Interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database. Systematic Reviews 2020, Issue 7. Art No.:CD000493
- 15) Kong X, Kong Y, Zhang F, y col. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A metaanalysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4949.
- 16) Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. ACOG COMMITTEE OPINION. N 713. August 2017. Reaffirmed 2020.
- 17) Piechota Joanna, Jelski Wojciech. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of Literature. *J.Clin.Med* 2020. 9, 136.
- 18) Pujlic A, Kim E y col. 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) Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C y col. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium stained fluid. *PLoS ONE* 12(4): e0176504.
- 20) Protocolos de Medicina Maternofetal. Clínic-Hospital Santjoan de Déu Universitat de Barcelona www.medicinafetalbarcelona.org. 01/06/2020.