

Revisión

Colestasis intrahepática del embarazo

A. Llopart Rigo, P. Vaquer Arnau,
J. Riera Oliver, A. Obrador

La enfermedad colestática del embarazo constituye una entidad patológica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que van desde la colostasis anictérica asintomática del embarazo hasta la colostasis con ictericia y prurito. Se instaura generalmente en el último trimestre del embarazo y constituye la manifestación más severa de la enfermedad.

La terminología usada para definir dicha entidad es variable. Las denominaciones más utilizadas son la de Colestasis recurrente benigna del embarazo y la de colostasis intrahepática del embarazo. Creemos, siguiendo a Steven,¹ que es más apropiada la denominación de Colostasis intrahepática del embarazo (CIE) pues no siempre es recurrente y, desde luego, no siempre es benigna ya que aumenta de forma significativa el riesgo de prematuridad, asimismo puede haber bajo peso al nacer, asfixia intraparto y mortalidad fetal;^{2, 3} además, el prurito puede ser molesto y algunos casos pueden cursar con esteatorrea debida a la propia colestasis; esta esteatorrea puede afectar al estado nutricional tanto del feto como de la gestante²¹ e incluso conducir a hipoprotrombinemia con riesgo de hemorragia para ambos.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una entidad poco frecuente, aunque constituye la segunda causa de ictericia durante la gestación.⁴ Su incidencia varía según la zona geográfica⁵⁻⁹ siendo de hasta el 22 % en Chile.⁵ Se estima que en España se presenta en un 1,68 % de las gestantes.¹⁰ La patogenia es poco conocida si bien ya en la década de los cincuenta se constató la existencia de historia familiar previa en un porcentaje alto de casos^{7, 11-13} que, posteriormente, se cifró en cerca del 50 %.^{10, 14} Recientemente, se ha postulado que se trata de una entidad con un patrón de herencia mendeliano de tipo dominante.¹⁵

La patogenia es oscura y, en la misma, parece jugar un papel predominante una alteración constitucional en el metabolismo hepático de los estrógenos. Esta alteración se pondría de manifiesto durante el embarazo y tras la administración de estrógenos sintéticos pero no después de la administración de progestágenos.¹⁶⁻¹⁹ Sin embargo, recientemente se ha descrito un déficit de selenio y una baja actividad enzimática de la glutatión peroxidasa en las pacientes afectas de CIE.²⁰

Las manifestaciones clínicas fundamentales de la colestasis intrahepática del embarazo son: prurito, ictericia y colestasis bioquímica. Todo ello manifestado de una forma más o menos acusada y con las siguientes características:

- Se instaura durante el tercer trimestre del embarazo (aunque el prurito puede hacerlo antes).
- El cuadro de colestasis desaparece en el puerperio inmediato.
- La ausencia de otra patología biliar, sistémica o hepática que pueda justificar los hallazgos clínico-biológicos.

En general, la primera manifestación de la enfermedad suele ser el prurito, que puede presentarse ya en el primer trimestre del embarazo, aunque lo habitual es que lo haga durante el tercero. Este prurito puede ser intenso y motivar la producción de lesiones de rascado que, junto con la ictericia y una ligera hepatomegalia sensible a la palpación son los únicos hallaz-

gos físicos a destacar. Algunas pacientes no desarrollarán ictericia y, en ellas, únicamente se detectará junto al prurito una colestasis bioquímica anictérica constituyendo una forma menor de la enfermedad, denominada «prurito gravídico».

La clínica suele ser inespecífica aquejando cierto estado nauseoso, anorexia y molestias a nivel del hipocondrio derecho, que no puede confundirse con el cuadro clínico de cólico biliar. La ictericia aparece pasadas 2-22 semanas de haberse instaurado el prurito.¹ Con la ictericia puede presentarse hipocolia, coluria y, en mayor o menor grado, esteatorrea que se correlaciona con la severidad de la CIE.²¹ En los casos extremos, la esteatorrea puede conllevar a la malabsorción de vitaminas liposolubles, como la vitamina K, con la consiguiente hipoprotrombinemia.

Las alteraciones bioquímicas que se registran en la CIE son fundamentalmente de tipo colestático con cifras elevadas de gammaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina (conviene recordar que al final del embarazo la fosfatasa alcalina puede presentar valores del doble de lo normal debido a la síntesis placentaria).²² Excepcionalmente se ha descrito algún caso de colestasis intrahepática del embarazo con valores normales de gammaglutamiltranspeptidasa.²³ La hiperbilirrubinemia suele ser moderada y rara vez excede de 10 mg/dl, pudiendo no detectarse en aquellas formas *minor* que cursan con colestasis anictérica con o sin prurito. La eliminación de bromosulfaleína está retrasada¹⁶ y los niveles de ácidos biliares, fundamentalmente los conjugados de ácido cólico con glicina, suelen estar elevados.²⁴ Algunos autores consideran que la elevación de los ácidos biliares constituye el test bioquímico más sensible para el diagnóstico de la CIE.²⁵

En cuanto a las cifras de transaminasas, podemos decir que sus valores pueden ser ligeramente elevados y la presencia de una marcada citolisis debe obligarnos a sospechar una hepatitis aguda. Sin embargo, se han descrito casos de CIE con citolisis hepatocitaria marcada.²⁶ Estos casos,

bioquímicamente pueden simular una hepatitis aguda y ésta debe excluirse mediante la anamnesis, el estudio serológico y la evolución clínica del cuadro.

La biopsia hepática, que se ha realizado en pocos casos de CIE y no es esencial para el diagnóstico, muestra una arquitectura hepática conservada con la presencia de pigmento biliar intrahepatocitario en el área centrolobulillar, así como trombos biliares en la luz de los canalículos que pueden ser normales o discretamente aumentados de tamaño. La presencia de necrosis hepatocelular es rara y, si existe es mínima y no se acompaña de infiltrado inflamatorio. Esta necrosis se puede distinguir fácilmente de la causada por una hepatitis aguda en el caso en que el diagnóstico diferencial entre ambas entidades sea difícil.

La evolución de la CIE suele ser hacia la resolución tanto de la clínica como de las alteraciones bioquímicas y se produce generalmente entre una o dos semanas después del parto;²⁶ aunque puede persistir un retraso en la eliminación de bromosulfaleína y cierto grado de esteatorrea hasta pasados tres meses del parto.²¹ La recurrencia es habitual (aunque no constante) y con diferentes grados de severidad en embarazos sucesivos o tras la toma de anticonceptivos hormonales.²⁷ Sin embargo, el antecedente de CIE no contraindica la posibilidad de un nuevo embarazo ni la toma de anticonceptivos hormonales. El pronóstico para la gestante es bueno no así para el feto. Se ha registrado una alta tasa de prematuridad, bajo peso al nacer y muerte fetal en embarazos de pacientes afectas de CIE.^{2, 3} Entre las complicaciones que hay que prevenir cabe citar la hemorragia postparto para la madre y la intracraneal para el feto. Por lo que ante una paciente que presenta una CIE hay que administrar profilácticamente vitamina K. Es aconsejable una monitorización fetal al final del embarazo y una inducción precoz si existe distress fetal.²⁸

El tratamiento es sintomático y persigue controlar el prurito mediante colestiramina.²⁹ Hay que tener presente que la co-

lestiramina puede incrementar la malabsorción de grasa ya presente en la paciente o precipitarla. El fenobarbital también es utilizado para combatir el prurito y es capaz de disminuir las cifras de bilirrubina.³⁰ Conviene recordar que el fenobarbital puede atravesar la barrera placentaria y ocasionar depresión del SNC en el período neonatal³¹ por lo que hay que ser prudentes en su administración e indicarlo sólo en los casos severos.

Bibliografía

1. Steven MM. Pregnancy and liver disease. *Gut* 1981; 22: 592-614.
2. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br. Med. J.* 1976; 1: 870-872.
3. Johnston WG, Baskett TF. Obstetric cholestasis, a fourteen year review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 133: 299-301.
4. Van Thiel DH, Stone BG. Hepatic changes and complications in pregnancy. En: Rustgi VK, Cooper JW. (Eds). *Gastrointestinal and hepatic complications in pregnancy.* John Wiley & Sons, New York 1986; 162-178.
5. Reyes H, González MC, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 487-493.
6. Reyes H, Taboada G, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia. *J. Chronic Dis.* 1979; 32: 499-504.
7. Svanborg A, Ohlsson S. Recurrent jaundice of pregnancy. *Am. J. Med.* 1959; 27: 40-49.
8. Kater RMH, Mistilis SP. Obstetric cholestasis and pruritus of pregnancy. *Med. J. Aust.* 1967; 1: 638-640.
9. Perreau P, Rouch R. Ictere cholestatique recidivant de la grossesse. *Gynecol. Obstet.* 1961; 60: 161-179.
10. Furhoff AK, Hellstrom K. Jaundice in pregnancy: A follow-up study of the series of women originally reported by L. Thorling. I. The pregnancies. *Acta Med. Scand.* 1973; 193: 259-266.
11. Svanborg A. A study of recurrent jaundice of pregnancy. *Acta Gynecol.* 1954; 33: 434-444.
12. Thorling L. Jaundice in pregnancy- A clinical study. *Acta Med Scand* 1955; 320(Suppl.): 1-123.
13. Holzbach RT, Sanders JH. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. *JAMA* 1965; 193: 204-206.
14. Furhoff AK, Hellstrom K. Jaundice in pregnancy; a follow-up study of the series of women originally reported by L. Thorling II. present health of the women. *Acta Med. Scand.* 1974; 196: 181-209.
15. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983; 85: 175-179.
16. Reyes H, Ribalta J, González MC, Segovia N, Oberhauser E. Sulfobromophthalein clearance test before and after ethinyl estradiol administration in women and men with familial history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1981; 81: 226-231.
17. Boake WC, Schade SG, Morrisey JF et al. Intrahepatic cholestatic jaundice of pregnancy followed by Enovid-induced cholestatic jaundice. *Ann. Int. Med.* 1965; 63: 302-308.
18. Kreek MJ, Sleisenger MH, Jeffries GH. Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy with demonstrated estrogen sensitivity. *Am. J. Med.* 1967; 43: 795-803.
19. Kreek MJ, Sleisenger MH. Estrogen induced cholestasis due to endogenous and exogenous hormone. *Scand. J. Gastroentrol.* 1970; 7(Suppl.): 123-131.
20. Kauppila A, Korpela H, Makila U, Yrjanheikki E. Low selenium concentration and glutation peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *B. Med. J.* 1987; 294: 150-152.
21. Reyes H, Radrigan ME, González MC, LaTorre R, Ribalta J et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 1987; 93: 584-590.
22. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver disease. *Dig. Disc. Sci.* 1988; 33: 1601-1614.
23. Jaquemin E, Hadchouel M, Congard B, Laugier J. Cholestase gravidique et activité sérique normale de la gamma-glutamyl transpeptidase. *Gastroenterol Clin. Biol.* 1988; 12: 768-769.
24. 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.
25. Heikinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 581-587.
26. Wilson JAP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy with marked elevation of transaminasas in a black american. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32: 665-668.
27. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology* 1982; 2: 87-96.
28. Gray JR, Bouchier IAD. Liver disease and pregnancy. *Gastroenterology International* 1989; 2: 217-221.
29. Laatikainen T. Effect of cholestyramine and phenobarbital on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132: 501-506.
30. Espinoza J, Barnafi L, Schnaidt E. The effect of phenobarbital on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1974; 119: 234-238.
31. Bloomer JR, Boyer JL. Phenobarbital effects in cholestatic liver diseases. *Ann. Int. Med.* 1978; 821: 310-317.