

## COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

### 1. INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es una forma reversible de colestasis que aparece durante el 3º trimestre del embarazo (raramente antes de la semana 26) y que se resuelve espontáneamente tras el parto. Característicamente cursa con prurito sin exantema y aumento progresivo de los ácidos biliares.

Se trata de una enfermedad de causa desconocida pero asociada a factores hormonales, ambientales y hereditarios. Es la hepatopatía más frecuente durante la gestación y la segunda causa de ictericia en el embarazo (la primera es la hepatitis, y la tercera la litiasis biliar). Su incidencia es del 0,1 al 2%, aunque con alta variación geográfica (más frecuente en América del Sur). Son factores de riesgo la edad materna, la multiparidad, la gestación múltiple, hepatitis C y los antecedentes familiares o personales de colestasis.

Históricamente la CIG se ha relacionado con un aumento de morbimortalidad fetal, aunque algunos datos son controvertidos. La colestasis intrahepática gestacional se asocia a parto prematuro, presencia de meconio, ingreso en UCI neonatal y exitus fetal, aunque algunos resultados perinatales adversos están en relación con la prematuridad iatrogénica. En los casos en los que parece existir una mayor mortalidad fetal es en aquellos casos en los que se objetiva un aumento de ácidos biliares  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ .

### 2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la colestasis intrahepática gestacional es principalmente clínico. Consiste en la aparición de prurito durante el 3º trimestre del embarazo (10% en el 1º trimestre, 25% en el 2º trimestre) asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas o a incremento de ácidos biliares totales, aunque los valores normales no excluyen el diagnóstico. Se trata de un diagnóstico de exclusión en el que se deben descartar otras causas de prurito o daño hepático. El cuadro clínico se resuelve espontáneamente a los pocos días después del parto (máximo 4 semanas).

#### Manifestaciones clínicas maternas

- Prurito (80%): comienza en las palmas y plantas y avanza centralmente hasta ser generalizado. Cursa sin exantema, aunque pueden presentarse excoriaciones por rascado.

---

## PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

---

La clínica es de predominio nocturno, provocando insomnio e irritabilidad. Puede preceder en semanas a las alteraciones analíticas.

- Ictericia (hasta en un 25%). Aparece a las 2 semanas (1-4 s) después del prurito, con coluria e hipocolia.
- Náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho.
- Esteatorrea por malabsorción de grasas. Poco frecuente. En estos casos, puede alterarse la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K, y producir alteraciones de coagulación.

### Laboratorio

En la CIG pueden aumentar los siguientes parámetros bioquímicos:

- Ácidos biliares (ácido cólico y quenodesoxicólico):  $>10 \mu\text{mol/L}$ . Es la prueba diagnóstica más sensible, aunque valores normales no excluyen el diagnóstico.
- Transaminasas (ALT/AST):  $>35-70 \text{ UI/L}$ .
- Bilirrubina total:  $>1.2 \text{ mg/dl}$  (a expensas de la fracción directa)
- Fosfatasa alcalina:  $>500 \text{ UI/L}$ .
- GGT  $>40 \text{ UI/L}$ .
- Tiempo de protrombina  $<70\%$  (por malabsorción de vitamina K, aunque es poco frecuente).

Por tanto, ante la sospecha clínica de CIG se solicitará una determinación analítica que incluya: hemograma, ALT/AST, GGT, ácidos biliares, bilirrubina total, glucosa, creatinina, Na/K, TP, TTPA.

En los casos de clínica atípica, inicio precoz o alteraciones analíticas discordantes, deberán tenerse en cuenta los posibles diagnósticos diferenciales (Anexo 1) y se solicitarán las siguientes determinaciones:

- Despistaje de preeclampsia / Sd de HELLP: factores angiogénicos.
- Serologías de virus hepatotropos: VHA, VHB, VHC, VHE, y no hepatotropos (VEB, CMV y HHV6) en caso de ser negativos los anteriores.
- Anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso (descartar hepatitis autoinmune).

Si las pruebas de laboratorio son normales, se recomienda repetirlas cada 2-3 semanas si persiste la clínica, ya que un sustancial número de mujeres tendrán prurito días o semanas antes de la aparición de la alteración en las pruebas hepáticas (diagnóstico de confirmación).

### **3. TRATAMIENTO**

---

El tratamiento de la colestasis intrahepática gestacional se recomienda en todos los casos para mejorar la clínica materna, aunque no ha demostrado mejorar los resultados perinatales. Se realizará tratamiento escalonado, comenzando por las soluciones tópicas y los antihistamínicos en las

---

## PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

---

pacientes poco sintomáticas, y reservando el ácido ursodesoxicólico para aquellas pacientes con más sintomatología o alteraciones analíticas.

Soluciones tópicas: son seguros. Aunque su eficacia no se encuentra demostrada, pueden producir un alivio temporal del prurito.

- Loción de calamina
- Pomadas de mentol 0.25% (stop postparto por riesgo de apnea neonatal)

Antihistamínicos: aunque su eficacia en el tratamiento del prurito es mínima, pueden tener un papel por su efecto sedante por la noche.

- Dexclorfeniramina (Polaramine®): 2-6 mg/6-12h
- Hidroxicina (Atarax®): 25-50 mg/8h

Ácido ursodesoxicólico 15 mg/Kg/día (dosis máxima de 21 mg/Kg/día): Ursochol® comprimidos (presentación de 150 mg) o Ursobilane® cápsulas (presentación de, 300 mg). Dosis habitual de 600-1200 mg/24h vo distribuido en dos tomas diarias. Es el fármaco de elección en gestantes con prurito moderado-grave y alteraciones analíticas compatibles con CIG. Bien tolerado (efectos secundarios más frecuentes: náuseas, malestar intestinal, de forma transitoria) Reducción del prurito materno y disminución de los niveles de sales biliares sanguíneos maternos, y ALT/AST.

Vitamina K (Konakion®) (10 mg/semana vía intramuscular): Recomendamos el tratamiento con vitamina K, únicamente en aquellas gestantes diagnosticadas de CIG con pruebas de coagulación alteradas (alargamiento del TP, TTPa), ya que en ausencia de dichas alteraciones no se ha objetivado correlación de la hemorragia postparto con CIG. En casos de contraindicación de la vía IM (pacientes con tratamiento anticoagulante), la pauta alternativa serian 10mg/24h por vía oral, aunque la absorción es baja.

### Otros tratamientos:

- Rifampicina (tratamiento de segunda línea): experiencia muy limitada, en algunas series mejoría del prurito y reducción de ácidos biliares y transaminasas. Dosis 150-300 mg/12 horas. Efectos adversos potencialmente graves (nauseas, disminución de apetito, anemia hemolítica, fallo renal y hepatitis).
- La colestiramina y la dexametasona no son tratamientos recomendados en la actualidad.

## 4. MANEJO

---

### Monitorización materna

El control gestacional lo realizará el obstetra en el dispensario de medio/alto riesgo con visitas de control clínico regulares en función de la clínica y las alteraciones analíticas:

---

## PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

---

- Cada 2-3 semanas si buen control clínico, analítica normal y ácidos biliares  $< 40 \mu\text{mol/L}$ .
- Cada 1-2 semanas si alteración analítica, ácidos biliares  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  o progresión de la sintomatología.

Durante el seguimiento se solicitará perfil de colestasis:

- Analítica de control con hemograma, ALT/AST, GGT, bilirrubina total, glucosa, creatinina, Na/K, TP, TTPA.
- Determinación de ácidos biliares: por su papel pronóstico, se realizará al diagnóstico, a las 36-37 semanas y cada 1-2 semanas a partir de entonces en los casos en que no se finalice la gestación.

### Monitorización fetal

La colestasis intrahepática gestacional se ha relacionado con parto prematuro (espontáneo y iatrogénico), presencia de meconio, ingreso en UCI neonatal y exitus fetal. Aunque existen datos controvertidos, la evidencia más reciente muestra una incidencia significativamente mayor de exitus fetal en aquellos casos con un nivel de ácidos biliares  $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ . La muerte fetal podría estar relacionada con un efecto arritmogénico de los ácidos biliares sobre el corazón fetal.

No hay evidencia de ninguna prueba que asegure el bienestar fetal, pero, a pesar de las limitaciones, es recomendable:

- Control de movimientos fetales por parte de la paciente e instrucciones para consultar a urgencias.
- Control ecográfico: controles habituales según la edad gestacional. No hay evidencia de insuficiencia placentaria en la CIG, por lo que no recomendamos la práctica de Doppler adicional.
- NST semanal desde las 38-39 semanas en los casos que no se finalice la gestación.
- Ecocardiografía funcional si ácidos biliares  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ . El incremento de ácidos biliares se ha relacionado con efectos adversos a nivel de los cardiomiocitos. Diversos estudios muestran, que la CIG puede producir un incremento del intervalo AV y/o una disfunción ventricular izquierda en el feto, principalmente una alteración del índice de función miocárdica o TEI index (ver protocolo de ecocardiografía funcional), lo que se ha relacionado con un aumento de los eventos perinatales adversos. En la ecocardiografía se realizará una evaluación morfológica y funcional completa, incluyendo la medición del intervalo AV. En caso de prolongación del intervalo AV  $> 2\text{DE}$  y/o de la presencia de signos de disfunción cardíaca se valorará el caso de forma individualizada en función de la edad gestacional y de la sintomatología materna.

---

## PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

---

### Finalización de la gestación (ver algoritmo)

A pesar de no haber una recomendación basada en la evidencia, teniendo en cuenta los riesgos de la prematuridad iatrogénica y el aumento de resultados perinatales adversos con la elevación de ácidos biliares se sugiere:

- Finalización a partir de la semana 37:
  - Si ácidos biliares  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ .
  - Si mal control clínico a pesar de tratamiento y/o empeoramiento de las pruebas de función hepática.
  - Antecedente colestasis intrahepática y exitus fetal.

En casos muy seleccionados (ácidos biliares  $>100$ ), puede considerarse la finalización antes de la semana 37, con previo test de madurez pulmonar (quantusFLM®) y/o eventual maduración pulmonar fetal (ver protocolo específico).
- Finalización a partir de las 40 semanas: si ácidos biliares  $< 40 \mu\text{mol/L}$  y buen control clínico-analítico.

## 6. SEGUIMIENTO POSTPARTO

---

El prurito se resuelve durante los primeros días postparto. No se recomienda solicitar analítica en el postparto inmediato ya que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10 días después del parto. En los casos con alteraciones analíticas durante la gestación, sí se recomienda realizar un control analítico en la cuarentena (hemograma, perfil hepático, ácidos biliares, coagulación).

Visita de la cuarentena en dispensario de alto riesgo a criterio médico para:

- Comprobar la resolución postnatal del prurito y resto de la sintomatología materna.
- Comprobar la normalización analítica a las 6-8 semanas postparto. 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.
- Informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (40-60%). En un reducido grupo de pacientes el tratamiento anticonceptivo hormonal combinado puede provocar colestasis recurrente por lo que recomendaremos priorizar los anticonceptivos no hormonales, seguidos de los no estrogénicos (de preferencia los de acción local).

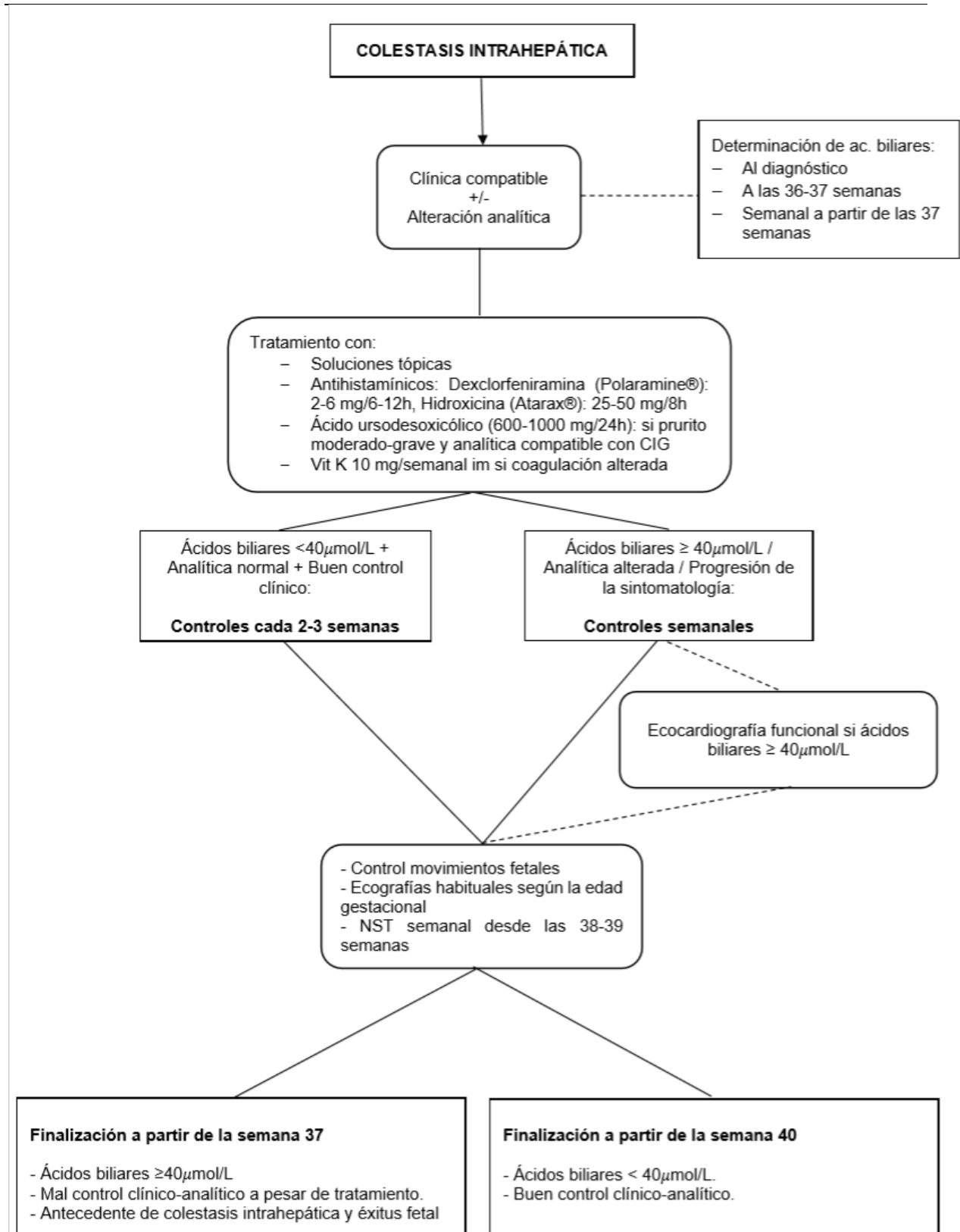
## 7. SEGUIMIENTO NEONATAL

---

Se realizará un ECG neonatal (en las primeras 48 horas de vida) en aquellos recién nacidos de madres con ácidos biliares  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ , para confirmar la normalidad del intervalo PR.

PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

8. ALGORITMO DE MANEJO



**PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL**

Anexo 1. Diagnóstico diferencial de la colestasis intrahepática gestacional

<b>Diagnóstico diferencial</b>	<b>Presentación clínica típica</b>	<b>Pruebas complementarias</b>
Colestasis intrahepática gestacional	Prurito sin exantema de aparición durante el 3T	Elevación ácidos biliares Alteración de pruebas hepáticas
Hígado graso agudo gestacional	Náuseas y vómitos Abdominalgia Cefalea	Alteración del perfil renal, coagulopatía, hipoglicemia.
HELLP	HTA. Dolor epigástrico. Fotopsias. Cefalea.	Proteinuria Plaquetopenia Factores angiogénicos
Hepatitis viral: VHA, VHB, VHC, EBV, CMV	Náuseas y vómitos. Ictericia. Malestar. Dolor abdominal.	Elevación transaminasas >1000 Serologías específicas de hepatitis
Hepatitis autoinmune	Náuseas. Ictericia. Letargia. Otras patologías autoinmunes	Sintomatología de inicio pregestacional. Anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (AML)
Obstrucción biliar	Dolor abdominal. Acolia. Coluria.	Ecografía hepática alterada.
Cirrosis biliar primaria	Prurito. Ictericia. Letargia. Otras patologías autoinmunes	Sintomatología de inicio pregestacional. Ac antimitocondriales (AAM)
Colangitis esclerosante primaria	Ictericia. Hepatoesplenomegalia. Enfermedad inflamatoria intestinal.	Colangiopancreatografía por resonancia
Herpes gestationis	Exantema pruriginoso que evoluciona a lesiones bullosas	Anticuerpos anti-complemento
Erupción polimorfa del embarazo	Pápulas que confluyen en placas a nivel de estrías abdominales	
Prurigo del embarazo	Pápulas y nódulos eritematosos localizados en extremidades	

**PROTOCOLO: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL**

---

<b>Responsables del protocolo:</b>	Laura Almeida, Iria Vázquez, Marta López, Laura García. Xavier Forns
<b>Fecha del protocolo y actualizaciones:</b>	12/01/2012
<b>Última actualización:</b>	01/06/2020
<b>Próxima actualización:</b>	01/06/2024
<b>Código Hospital Clínic:</b>	MMF-36-2008
<b>Código Sant Joan de Deu:</b>	