

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

Grupo de Investigación perinatal sobre Colestasis Intrahepática Gestacional.

PhD Estiú MC*, Dra. Frailuna MA**, Dra. Dericco M***, Dra. Otero C ***

1. Objetivo.

Este documento se ha diseñado para actualizar con la mejor evidencia disponible, las recomendaciones para la atención de pacientes con Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) y sus hijos. Se ha diseñado reparando en los siguientes puntos:

- Mejorar la atención sanitaria que reciben los pacientes.
- Racionalizar y mejorar la eficiencia de los tratamientos, estudios y todo tipo de recurso sanitario que se utilice en quienes desarrollan la patología.
- Reducir la variabilidad entre profesionales en la atención de este grupo de pacientes.
- Disminuir la frecuencia de complicaciones en CIG y gravedad de las mismas.

Para la actualización se revisaron hasta mayo de 2018 todas las publicaciones encontradas en las Bases de datos Lilacs, Pubmed, Medconsult, RIMA y Cochrane, Guías de Práctica Clínica sobre CIG de otras instituciones, revisiones sistemáticas sobre intervenciones para el manejo de CIG de la colaboración Cochrane y otras revisiones, fueran éstas sistemáticas o no.

¹*Coordinadora del grupo de Investigación Perinatal sobre Colestasis Intrahepática Gestacional

Jefa de Departamento Técnico. HMIRS

** Jefa de División Obstetricia. HMIRS

***Médicas de Planta Tocoginecología. HMIRS.

Tabla 1. Graduación de la evidencia y fuerza de la recomendación

Fortaleza de la recomendación	Nivel de evidencia	Diseño
A	1 ^a	Metaanálisis de ICAs
	1b	ICA Individual (resultado primario)
B	2 ^a	Metaanálisis de Cohortes
	2b	Cohorte Individual
	3 ^a	Metanálisis de Casos-Control
	3b	Caso-Control Individual
C	4	Serie de Casos
D	5	Opiniones de Expertos sin una apreciación crítica explícita o basada en investigación fisiológica o básica. Revisiones Narrativas.

2. Introducción

Esta guía es una actualización de la GPC para CIG del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS), publicada en el año 2011. Destinada a todos los integrantes del equipo de salud. ⁽¹⁾ Abarca el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la patología durante el embarazo, parto y puerperio.

Delimita un subgrupo de pacientes con antecedente de CIG en embarazos previos y/o antecedentes de feto muerto las cuales conforman el grupo "categoría especial". Este subgrupo, será seguido y tratado basándose en las generalidades expuestas en este documento más el consenso que para cada caso, los médicos tratantes y especialistas en el tema consideren oportuno.

3. Justificación

La CIG es la patología hepática más frecuente durante la gestación. En el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS) la prevalencia aumentó durante los últimos 5 años llegando a 3.2 cada 100 nacimientos. Esta cifra puede ser discretamente más alta que en otros centros asistenciales dado que la Maternidad Sardá es una institución referente para la atención de pacientes con esta patología.

En la última década surgieron fuertes evidencias sobre las implicancias que puede tener la enfermedad no sólo durante la gestación, sino en diferentes etapas de la vida de las mujeres y sus hijos. Las pacientes que desarrollan CIG tienen mayor prevalencia de desarrollar diabetes gestacional y preeclampsia. ⁽²⁾ Durante la vida intrauterina el feto puede presentar alteración en su ecosistema por presencia de meconio. ⁽³⁾ Los nacimientos pretérmino, mayoritariamente electivos, generan una población de neonatos con probabilidad de desarrollar distress respiratorio de mayor severidad que el esperado por edad gestacional. ⁽⁴⁾ En el transcurso de la

infancia y adolescencia se encontró aumento de frecuencia de síndrome metabólico en hijos de madres con CIG. ⁽⁵⁾

Años después del embarazo en que desarrollaron CIG, estas mujeres tienen riesgo aumentado de presentar enfermedades crónicas y neoplásicas. Se documentó la vinculación con: cáncer hepático y biliar (HR 3.61, IC 95% 1.68-7.77 y 2.62 IC 95% 1.26-5.46 respectivamente), diabetes mellitus (HR 1.47, IC95% 1.26-1.72), enfermedad tiroidea (HR 1.30, IC 95% 1.14-1.47), patología hepática, biliar, gastrointestinal no neoplásica y aumento de riesgo cardiovascular. ⁽⁶⁾

Las severas complicaciones feto-neonatales continúan siendo un importante desafío para encontrar prevención de las mismas. La elevación de AB en suero materno es un buen predictor de la mayoría de las complicaciones que se presentan asociadas a la enfermedad: presencia de meconio en líquido amniótico (27-30%), muerte intraútero (1- 35%) y parto pretérmino (OR = 3,98, IC 95 % 1.96-8.22). La muerte fetal asociada a CIG, no tiene hasta el momento explicación precisa y no puede predecirse. El óbito fetal se ha presentado aún con óptimas evaluaciones de la salud fetal 24- 48 horas antes de producirse. Buscando respuesta en esta línea, se fortalecen las investigaciones centradas en la toxicidad del Ácido taurocólico sobre el miocardiocito. ⁽⁷⁾

Durante las últimas dos décadas, el número de muertes fetales disminuyó substancialmente. Sin lugar a dudas, fue muy importante para que esto suceda estandarizar el tratamiento con ácido Ursodesoxicólico basándonos en las mejoras que induce en el clearance de AB en el hígado materno, la placenta y el compartimento fetal. Restablece el equilibrio entre las fracciones de AB conjugados con glicina y taurina, disminuyendo de este modo el potencial tóxico del pool. ⁽⁸⁾

La finalización electiva es otra de las razones de la disminución de muertes intrauterinas, Esta conducta debe mantenerse bajo monitoreo continuo de riesgos y beneficios ⁽⁹⁻¹⁴⁾

4. Definición

La CIG es una enfermedad hepática de etiología multifactorial, tiene como cadena fisiopatológica una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares en el hepatocito materno, aumento sérico de los mismos, potencial daño placentario y compromiso de la salud fetal. Aparece durante la gestación y desaparece una vez finalizada la misma. Puede repetirse o no en sucesivos embarazos. ⁽¹⁵⁾

Se pone de manifiesto mediante un cuadro clínico y bioquímico. Prurito palmo plantar a predominio nocturno y aumento de ácidos biliares con o sin modificación de enzimas hepáticas y bilirrubina en suero materno.

El prurito durante años fue vinculado a la elevación de los marcadores de funcionalidad hepática. Sin embargo, en algunos casos el prurito precede a esta elevación sérica. En este contexto, en el año 2018, Macías y Estiú, describieron el rol que juega la placenta y la elevación de autotaxina como mecanismo generador de prurito en CIG.

Existen factores de riesgo para desarrollar CIG, algunos conocidos últimamente. (Ver Anexo I: Fisiopatología, página 18)

- Defectos genéticos (BSEP, MDR3, etc.) que condicionan Síndromes hereditarios pro-colestáticos.
- Algunas razas y etnias.
- Antecedentes de haber presentado CIG.
- Embarazo múltiple.
- Embarazos por técnicas de reproducción asistida.
- Seropositividad para hepatitis C.
- Antecedente de colangitis.

5. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por la conjunción de los dos síndromes: clínico y bioquímico.

Síndrome clínico: Prurito palmo plantar a predominio nocturno. Con la progresión de la enfermedad y la ausencia de tratamiento puede generalizarse.

Síndrome bioquímico: elevación de ácidos biliares en suero materno en ayunas con o sin aumento de enzimas hepáticas: transaminasa glutámico pirúvica (TGP), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), fosfatasa alcalina (FAL), gamaglutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina (Bi). Los ácidos biliares en suero materno constituyen el marcador más sensible y precoz de enfermedad. La extracción de sangre para dosaje bioquímico deberá ser tomada con ayuno de 8 hs.⁽¹⁶⁾

Todas las determinaciones serán evaluadas con los valores de referencia para mujeres embarazadas otorgados por el laboratorio central del HMIRS.

5.1 Probable CIG (PCIG)

En nuestro sistema de salud no siempre existe la posibilidad de realizar dosaje de AB séricos. Ante esta dificultad, toda paciente que presente la sintomatología característica con aumento de enzimas hepáticas, habiéndose descartado los diagnósticos diferenciales, deberá considerarse como PCIG.

Hasta tanto se realice la determinación bioquímica de AB, será seguida y tratada como CIG. El dosaje de AB deberá realizarse lo antes posible lo cual permitirá completar el seguimiento de los parámetros bioquímicos un vez que se inició el tratamiento.

6. Diagnósticos diferenciales

Deberán excluirse los siguientes diagnósticos diferenciales:

- a. Hepatitis virales
- b. Hepatitis autoinmunes
- c. Colangitis primaria
- d. Enfermedad de Wilson
- e. Hígado graso
- f. Obstrucción de vía biliar extrahepática
- g. Síndrome HELLP
- h. Patologías dermatológicas: prurito gravídico, erupción atópica del embarazo, erupción polimorfa del embarazo, etc.

7. Plan de estudio

- a. Hepatograma con dosaje de AB semanal o cada 72 hs según algoritmo.
- b. Ecografía Hepatobiliopancreática.
- c. Ecografía Obstétrica
- d. Marcadores serológicos para hepatitis A/B/C.
- e. Coagulograma

- f. Glucemia en ayunas y P75
- g. Electrocardiograma y riesgo quirúrgico.

8. Control de Vitalidad Fetal.

Se realizará monitoreo fetal electrónico anteparto a partir de las 32 semanas cada 72 hs hasta el nacimiento.

9. Clasificación

Hemos establecido una clasificación según niveles de riesgo, teniendo en cuenta los valores de AB, los antecedentes de CIG en embarazos previos, y/o de resultados adversos como por ejemplo, feto muerto anterior por CIG. (Tabla 2).

Dado que la mayoría de las complicaciones se identifican en las cercanías del término del embarazo, es de suma importancia, una vez realizado el diagnóstico de CIG y la clasificación en nivel de riesgo, definir la edad gestacional. Para ello se tomará la coincidencia entre la FUM y la primera ecografía realizada antes de las 20 semanas (si fuera posible antes de las 12 semanas). Si la paciente tuviera una FUM incierta, se tomará para el cálculo de la edad gestacional, la primera ecografía que posea, teniendo en cuenta la dispersión del estudio según la edad gestacional que éste informe.

Es muy importante tener en cuenta que las categorías de riesgo son dinámicas. Debe clasificarse en el momento del diagnóstico teniendo en cuenta la edad gestacional.. Iniciado el tratamiento evaluar la respuesta bioquímica al mismo para considerar reevaluar la categoría con nuevo control bioquímico.

Tabla2. Clasificación por niveles de riesgo según Síndrome Bioquímicos o antecedentes de la paciente.

NIVELES DE RIESGO	
Alto Riesgo	AB * 40 mmol / L
Mediano Riesgo	AB ≥ 20 y < 40 mmol /L
Bajo riesgo	AB ≥ 10 y < 20 mmol /L
* Categoría especial	Independientemente de sus valores bioquímicos. Pacientes con Antecedentes personales de CIG en embarazos previos. Antecedentes de Fetos muertos sin causa conocida o por CIG.

10. Tratamiento

Realizado el diagnóstico de CIG se indica tratamiento hasta la finalización del embarazo. Las pacientes con PCIG inician tratamiento luego de la extracción de sangre en ayunas para AB.

Tratamiento farmacológico

Ácido Ursodesoxicólico(AUDC)

Posología y forma de administración: 13-15mg/kg/día (900 mg/d).

Se aumentará a 1200 mg/día en aquellos casos con falta de respuesta a la dosis habitual. La dosis se repartirá en 3 o 4 tomas diarias.

Otras drogas: Colestiramina, Rifampicina (Ver Anexo II: Tratamiento Farmacológico, página 20) Se evaluará cada caso en particular.

Antihistamínicos

Mientras presente prurito intenso podrá optarse por una de las siguientes drogas:

- a. Loratadina: 10mg/día.
Forma farmacéutica: comprimidos de 10 mg.
Posología: 1 comprimido/día. Dosis máxima 10mg/día.
- b. Clorfeniramina.
Forma farmacéutica: comprimidos de 4 mg.

Posología: 1 comprimido cada 12 hs. Dosis máxima 12 mg día.

Maduración pulmonar fetal con Glucocorticoides:

Estará indicada:

- Entre las 24 y 34 semanas.
- Con inmadurez comprobada por test de Clements (Amniocentesis).
- En menores de 34 semanas, con inminencia de nacimiento dentro de los 7 días y que hubieran recibido MPF hace más de 14 días.
- Entre las 34 y 36.6 semanas, con inminencia de nacimiento dentro de los 7 días y que nunca hubieran recibido MPF.

Esquemas a utilizar:

- c. Betametasona 12 mg IM c/24 hs. Total 2: dosis.
- d. Dexametasona 6 mg IM c/12 hs. Total: 4 dosis. ⁽¹⁷⁾

Dieta

Se solicitará interconsulta con Servicio de Nutrición. Otorgarán pautas para realizar dieta hepatoprotectora sólo en aquellos casos de enfermedad hepatobiliar preexistente al embarazo o sobre agregada a CIG.

Respuesta al tratamiento

Respuesta satisfactoria al tratamiento (+).

Se define como el descenso de los niveles de AB de 50 % o más a la semana de haber iniciado el tratamiento.

Falta de respuesta al tratamiento (-).

No descenso de nivel de AB o valores en meseta.

Aumento de AB \geq 50% respecto al último valor durante el tratamiento.

Con cada resultado de laboratorio, se reclasifica a la paciente en el nivel de riesgo que corresponda.

11. Plan de seguimiento y tratamiento.

11.1. Criterios de selección para seguimiento ambulatorio

La paciente podrá realizar controles y tratamiento ambulatorio teniendo en cuenta los siguientes criterios:

- Nivel de riesgo establecido según la clasificación descrita en la Tabla 2. Edad

□

gestacional.

- Posibilidades para concurrir al hospital con la frecuencia que se le indique.
- Disponibilidad de medicación para el tratamiento ó disponibilidad en la institución de medicación.

La farmacia del HMIRS entregará el tratamiento de acuerdo a las especificaciones del médico tratante donde figure: Nombre y Apellido del paciente, número de historia clínica o documento, nombre genérico de la droga, cantidad de comprimidos necesarios hasta la próxima fecha de citación. Si no pudiera entregarse por dificultades en la cadena de distribución hospitalaria, faltara en stock comercial ó se detectara una falta de adherencia al tratamiento, se procederá a la internación para tratamiento.

Criterios para seguimiento ambulatorio:

- Pacientes con embarazos < 28 semanas en cualquier zona de riesgo que inicien tratamiento y respondan satisfactoriamente al mismo.
- Pacientes con embarazos < 37 semanas con CIG leve o moderada con respuesta favorable al tratamiento.
- Pacientes que reúnan los criterios descriptos en el punto 11.1.

Seguimiento de pacientes ambulatorias.

Embarazos menores de 28 semanas.

En aquellas pacientes que cursan embarazos menores a 28 semanas con CIG leve o moderada se realizará control clínico y bioquímico cada 14 días.

En aquellas pacientes que cursan embarazos menores a 28 semanas con CIG de alto riesgo se realizará control clínico y bioquímico cada 7 días y se evaluará la respuesta al tratamiento al cabo de 1 semana de iniciado el mismo. Si no se obtiene una respuesta favorable, se indicará internación para completar estudios y considerar modificaciones en el tratamiento.

Criterio para el alta: Una vez que se han estabilizado los valores séricos y completado los estudios, se otorgará el alta con seguimiento ambulatorio. Si la respuesta al tratamiento no se logra, se realizará interconsulta con especialista en Hepatología.

Embarazos de 28 a 34 semanas.

En aquellas pacientes consideradas CIG de bajo y moderado riesgo se realizará control clínico y bioquímico semanal.

Embarazos entre 34 y 36 semanas.

En aquellas pacientes consideradas CIG de bajo riesgo se realizará control clínico y bioquímico semanal, y en las pacientes con CIG de mediano riesgo se realizará primer control bioquímico a las 72 hs de iniciado el tratamiento farmacológico, segundo control a los 7 días. Si pasa a nivel de bajo riesgo continuará su seguimiento en forma semanal hasta la semana 37. Si no hay respuesta, se indicará internación.

Las pacientes que cursan embarazos considerados categoría de alto riesgo, se internan. Si no estaban bajo tratamiento previo, se inicia el mismo y se reevalúa en 72 hs la respuesta bioquímica. Si ingresa en categoría de alto riesgo como falta de respuesta al tratamiento, se

aumentará la dosis de AUDC y se reevaluará a las 72hs y a la semana. Si no hay respuesta favorable, se finaliza el embarazo.

11.2.4. Embarazos \geq a 37 semanas.

En estos casos se programará la finalización en semana 37, independientemente de la categoría de riesgo.

12. Criterios de internación

Serán hospitalizadas pacientes según criterios definidos en la clasificación

- a. BAJO O MODERADO RIESGO: a las 37 semanas (estén bajo tratamiento previo o no).
- b. Toda paciente en la que se constata falta de respuesta al tratamiento.
- c. ALTO RIESGO a partir de las 28 semanas
- d. Pacientes con imposibilidad de cumplir el tratamiento ambulatorio por motivos personales o de otra índole.

Las pacientes deberán internarse inicialmente en centro obstétrico para vigilancia de salud fetal (\geq 32 semanas) y ecografía obstétrica (en cualquier edad gestacional).

Según corresponda por la categoría de riesgo al ingreso por guardia se procederá a realizar: amniocentesis y/o maduración pulmonar fetal si no la ha recibido previamente.

Dada la relevancia de la edad gestacional en relación a las muertes fetales publicadas, si no existiera disponibilidad de camas en el Servicio de Obstetricia o Neonatología en la institución, mientras se tramita su derivación a otra institución permanecerá en el centro obstétrico y se realizará:

- Vigilancia de salud fetal mediante Monitoreo Fetal en embarazos \geq 32 semanas.
- Continuará o iniciará el tratamiento específico.
- Recibirá la 1 radosis de Glucocorticoides para Maduración Pulmonar Fetal, o el curso de rescate, si correspondiera por edad gestacional, o antecedentes de MPF, ante inminencia de nacimiento.

13. Seguimiento y tratamiento en pacientes internadas.

Área Bajo riesgo: (AB 10-19.9)

Internación en semana 37.

Finalización según Bishop y antecedentes obstétricos. Control bioquímico y de vitalidad cada 72 hs hasta finalización.

Área de moderado riesgo: (AB 20-39.9)

Se internan desde semana 28 en adelante, si al haberse iniciado el tratamiento en forma ambulatoria no tuviera buena respuesta:

- 1) Se continúa con tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora en caso de hepatopatía.
- 2) Maduración Pulmonar Fetal si correspondiera según EG y antecedentes de haber recibido MPF previamente.

- 3) Hepatograma y dosaje de AB cada 72 hs.
- 4) Actualización de coagulograma.
- 5) Control de salud fetal por Monitoreo fetal a partir de las 32 semanas cada 72 hs.

Si se logra buena respuesta clínica y bioquímica, se otorgará el alta con seguimiento ambulatorio.

Si no se logra respuesta clínica y/o bioquímica satisfactoria, se aumentará la dosis AUDC hasta el máximo recomendado (300 mg cada 6 hs) y reiteración de hepatograma a las 72 hs.

Si la respuesta es satisfactoria, se otorgará el alta, con la última dosis de AUDC indicada y citación a control por Consultorios de Obstetricia.

Si no se logró respuesta al tratamiento, se realizará **amniocentesis** con el fin de establecer la necesidad de finalización del mismo según el grado de madurez fetal y/o presencia de meconio en líquido amniótico. (Ver apartado de indicaciones de amniocentesis).

Área de Alto Riesgo (AB \geq 40)

Estas pacientes **tienen criterio de internación** a partir de las 28 semanas.

28 a 33.6 semanas.

- 1) Se indica o continúa con tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora si correspondiera por hepatopatía confirmada.
- 2) Maduración Pulmonar Fetal.
- 3) Actualización de coagulograma.
- 4) Hepatograma con dosaje de AB cada 72 hs durante la primera semana para evaluar respuesta al tratamiento. Si hay respuesta favorable, se recategoriza y seguimiento según algoritmo. Si no hay respuesta adecuada al tratamiento se debe aumentar dosis UDC y reiterar hepatograma con AB en 72 hs. En caso de persistir la falta de respuesta al tratamiento, se indicará amniocentesis.

34-36.6 semanas

Iniciará tratamiento farmacológico con control bioquímico a las 72 hs y evaluación de respuesta al tratamiento. En el caso de pacientes "no respondedoras" se recomienda finalización del embarazo. Se administrará MPF entre 34-36.6 semanas en quienes no la hubieran recibido con anterioridad.

14. Criterios para realización de Amniocentesis

Será indicada la realización de amniocentesis en aquellas pacientes que cursen embarazos entre las 28 y 33.6 semanas en zona de alto y moderado riesgo habiendo alcanzado la dosis máxima de AUDC, con falta de respuesta al tratamiento.

15. Criterios para alta médica y control ambulatorio

Se otorgará la alta médica a todas las pacientes que hayan respondido satisfactoriamente al tratamiento, según se detalla en el punto 10.3 y reúnan los criterios para tratamiento ambulatorio.

16. Criterios para finalización del embarazo

No existe a la fecha ningún estudio de salud fetal que pueda realizarse para prevenir específicamente la muerte fetal. En este contexto y coincidiendo con las investigaciones publicadas, ningún embarazo complicado con CIG debería superar las 37 semanas, aún en categorías de bajo riesgo, debido al marcado aumento de la mortalidad intrauterina superada esta edad gestacional. ⁽⁹⁾ Se internarán para decidir la finalización electiva según corresponda por su condición obstétrica. (Tabla 3)

Tabla 3 Criterios para indicar finalización del embarazo en CIG según Clasificación por Niveles de Riesgo y Edad Gestacional

ALTO RIESGO	>34 Semanas no respondedoras al tratamiento con MPF farmacológica completa o comprobada por amniocentesis. < 34 Semanas que a las 72 horas luego de una amniocentesis por falta de respuesta, persistan en este nivel de riesgo y tengan MPF completa.
MEDIANO RIESGO	37 Semanas
BAJO RIESGO	37 Semanas
CATEGORIA ESPECIAL	Las pacientes que por sus antecedentes de patologías hepato biliares no puedan encuadrarse dentro de los alcances de esta guía, merecerán una decisión consensuada con el grupo de expertos y manejo interdisciplinario.

17. Vía de finalización

Con buena vitalidad fetal, la vía de finalización dependerá de los antecedentes y condiciones obstétricas presentes en el momento de decidir la finalización del embarazo.

De acuerdo a esta evaluación integral, se considerará la posibilidad de maduración cervical e inducción al parto.

Las inducciones y trabajos de parto se controlarán con monitoreo fetal electrónico permanente.

18. Puerperio

Se solicitará a todas las pacientes un hepatograma con AB de control a las 36- 48 hs post nacimiento.

Los niveles bioquímicos deberán descender a la mitad en la clasificación de riesgo para otorgarle el alta médica. Si los niveles no descienden, se solicitará interconsulta con un Servicio de Hepatología. Esta podrá realizarse en forma ambulatoria o internada, dependiendo de la situación clínica de la paciente.

Lactancia materna: se realizará de manera habitual a la población general de puérperas.

19. Anticoncepción

Se ha detallado la vinculación que tiene la aparición de CIG con los valores elevados de

estrógenos y la toma de anovulatorios orales. Por lo tanto, se deberá asesorar y recomendar la utilización de métodos no hormonales.

Sin embargo, según los criterios de elegibilidad de la OMS 2018, las hepatopatías son **Criterio de elegibilidad 2** para anticonceptivos orales combinados, implante de levonorgestrel y píldora de anticoncepción de emergencia.⁽¹⁸⁾

20. Recomendaciones para mujeres con CIG y la familia

Se entregará a la paciente un resumen de Historia Clínica donde conste el diagnóstico de CIG. Dado que existe posibilidad de recurrencia es de hasta el 80% en embarazos siguientes. Tener un diagnóstico certero permitirá:

- Estar alerta y realizar el diagnóstico temprano.
- Realizar un correcto asesoramiento en Consultorio de Salud Sexual y Reproductiva Informar a las mujeres de la familia la probabilidad de desarrollar la enfermedad por vinculación genética.
- Asesor sobre el riesgo de patología hepatobiliar en el futuro
- Informar sobre los mecanismos epigenéticos de la enfermedad y su impacto en la futura descendencia.

Agradecemos a la Dra. Ingrid Di Marco Jefa de Departamento Tocoginecología la revisión de la Guía.

Anexo I Fisiopatología

Importación y exportación de Ácidos Biliares

Los ácidos biliares circulan por el hepatocito y colangiocito a través de bombas transportadoras, ya que las membranas celulares son impermeables a los mismos. En su ingreso desde los sinusoides hepáticos hacia al hepatocito, participa la NTCP (Bomba cotransportador sodio taurocolato) como vía principal. La exportación de AB se realiza a través de BSEP (bomba exportadora de Sales Biliares). Existen otras proteínas transportadoras que también estarían involucradas en el transporte de AB y otras sustancias, como la FIC1 (flipasa para fosfatidilserina) que capta fosfatidilserina desde vía canalicular al hepatocito; la MDR3 (Proteína de resistencia multidroga 3), que elimina fosfatidilcolina hacia la vía canalicular; y la MPR2 (proteína relacionada a la resistencia multidroga 2), que exporta Aniones orgánicos incluida bilirrubina hacia la bilis. Dentro del hepatocito existe un receptor intranuclear FXR (receptor Farnesoide X), encargado de la autorregulación del nivel de los AB dentro del hepatocito.

Cuando se ve afectado alguno de estos transportadores, aumenta el nivel de AB intracelular, provocando en el hepatocito estrés oxidativo, cambios en el metabolismo celular y pueden acabar en muerte celular por apoptosis y, en función de la magnitud del incremento, también pueden producir necrosis debido a la acción detergente de los AB. Por otra parte, una característica común a todas las patologías que cursan con colestasis es una regurgitación de los AB desde el hepatocito a la sangre, con el consiguiente aumento en sangre y acompañado de una disminución de estos compuestos en bilis de manera que aparece una deficiencia de AB en el intestino.

Si bien aún no ha sido aclarada, existen diversas hipótesis sobre la etiología de la enfermedad. Fundamentalmente ha sido vinculada a factores: hormonales, genéticos y ambientales. El rol etiológico de los estrógenos se fundamenta en datos clínicos y epidemiológicos tales como:

- Asociación temporal entre la aparición de la enfermedad y el incremento en el pool sérico materno de estas hormonas.
- Mayor incidencia de CIG en embarazos con valores estrogénicos elevados (embarazos dobles).
- Aparición de sintomatología similar en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados con estrógenos.
- Disminución del clearance hepático de bromosulfaleína después de la administración de estrógenos.

Es bien sabido que altos niveles de hormonas y sus metabolitos pueden afectar el transporte de AB. Tal como se observa en la figura (1) los estrógenos afectan la actividad de FXR y BSEP y la progesterona impacta sobre NTCP y BSEP.⁽¹⁵⁾

La hipótesis sobre alteraciones genéticas y ambientales encuentran sustento en:

- Las diferentes cifras de prevalencia de enfermedad según áreas geográficas. Chile 10-12 %, Bolivia 8%, Suecia 1%.

La mayor susceptibilidad que podrían tener algunos grupos étnicos.

Se ha demostrado la presencia de mutaciones a nivel de genes ABCB4 que codifica para MDR3 y del gen ABCB11 que codifica para BSEP en las poblaciones con mayor prevalencia de CIG. La enfermedad es más común en mujeres que tienen antecedentes de CIG en embarazos previos o familiares con antecedentes de CIG.

La transmisión autonómica dominante ligada al sexo ha sido sugerida en un pequeño número de publicaciones.^(19,20)

Sin embargo, la etiología genética no ha podido demostrarse en todos los casos. La contaminación ambiental por pesticidas, las deficiencias nutricionales y en particular de oligoelementos como el selenio, también han sido propuestos como factores etiológicos.

Marín y col⁽²¹⁾, han publicado importantes avances en el conocimiento de los mecanismos normales por los cuales la madre y el feto mantienen el equilibrio de AB e impiden la aparición de concentraciones tóxicas. El tejido hepático juega un papel determinante en la excreción de sustancias tanto de origen externo como de aquellas producidas en forma endógena. Se denominan componentes colefilicos a sustancias con especial afinidad por la vía hepatobiliar que se eliminan principalmente por esta vía. Pertenecen a este grupo algunos aniones orgánicos (COAs) como los AB y también los pigmentos biliares bilirrubina y biliverdina. Durante la vida intrauterina el mecanismo de detoxificación de estas sustancias se realiza por intermedio del hígado fetal, la placenta y el hígado materno. Cuando este último no realiza la excreción de manera eficiente se origina rémora y concentración de las sustancias en el compartimiento materno y por último a nivel fetal, tal lo observado en CIG.

La alteración del perfil bioquímico hepático correlaciona con las complicaciones de la enfermedad, permitiendo entonces utilizarlos como predictores de compromiso de salud perinatal.

Las altas concentraciones de AB producen vasoespasmo de vasos coriónicos y necrosis vascular en la superficie placentaria lo que podría conducir a asfixia fetal, generan alteraciones en contractilidad cardíaca en fetal, aceleran la motilidad intestinal con la consiguiente liberación de meconio y estimulan en miometrio generando amenaza de parto prematuro.^(22, 23)

Anexo II Tratamiento farmacológico

Ácido Ursodesoxicólico (AUDC)

Es un ácido biliar terciario, que en condiciones normales se encuentra en trazas en suero materno (<3% del total del pool de ácidos biliares).

A diferencia de los primarios y secundarios es más hidrofílico y por ende menos tóxico para el hepatocito, canaliculocito y enterocito.

Es seguro y bien tolerado, y es el único fármaco que interviene en la fisiopatología de la colestasis disminuyendo el prurito, los valores de enzimas hepáticas, especialmente la TGP, y la bilirrubina. ^(24, 25, 26)

Mecanismos de acción:

Modifica el pool de los ácidos biliares, aumentando su concentración relativa y desplazando a los más tóxicos, disminuyendo su reabsorción y facilitando su excreción.

Disminuye la síntesis hepática del colesterol, principal precursor de los ácidos biliares, mecanismo por el cual disminuye su concentración.

Modifica la composición global de la bilis, hidrofilizándola y solubiliza al colesterol en micelas y lo dispersa en cristales líquidos en solución acuosa evitando que precipite.

Aumenta la excreción de ácidos biliares a nivel intestinal, disminuyendo su capacidad hidrofóbica.

Disminuye la concentración del glucurónido del 17 beta estradiol y la de los metabolitos sulfatados de la progesterona involucrados en la expresión de MDR3 y BSEP, exportadores de ácidos biliares.

Favorece la regulación postranscripcional (mecanismo de control epigenético) del gen ABCB11, que codifica al BSEP y MDR3, ubicados en la membrana basolateral.

Provoca una upregulation en la expresión de los mismos, favoreciendo el clearance de ácidos biliares.

Similar efecto ocurre a nivel placentario, favoreciendo el gradiente feto-madre. ⁽²⁷⁻²⁹⁾

Disminuye la concentración de ácidos biliares en cordón y líquido amniótico.

Mejora la morfología placentaria.

Protege a los cardiomiocitos de las arritmias provocadas por taurocolato en modelos experimentales in vitro.

En pacientes con CIG tratadas con AUDC, disminuyó el riesgo de meconio.

En cuanto a sus efectos sobre morbilidad perinatal severa y MFIU, existe una asociación entre el AUDC y la reducción del riesgo de prematuridad y meconio, pero los datos aún resultan insuficientes para considerarlos estadísticamente significativos.

Posología y forma de administración:

Forma farmacéutica: comprimidos de 150, 300 y 500 mg.

Posología: 300 mg cada 6 u 8 hs dependiendo de la dosis día total.

Dosis ajustada por peso: 13-15mg/kg/día

Colestiramina:

Es un quelante de ácidos biliares en la luz intestinal, menos eficaz que el ácido ursodesoxicólico en la disminución de la concentración sérica de ácidos biliares y transaminasas, y menos eficaz en la reducción del prurito.

Presenta mala tolerancia digestiva, no es palatable, produce esteatorrea y constipación, y disminuye la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K, favoreciendo el riesgo de hemorragia.⁽³⁰⁾

Rifampicina:

Es un antibiótico colerético usado para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

<Genera, como mecanismo de acción un sinergismo con el ácido Ursodesoxicólico en cuanto al aumento de la excreción de los ácidos biliares.

Incrementa la excreción de bilirrubina a través de la inducción del MPR2 canalicular, y facilita la conversión de ácidos biliares hidrofóbicos a especies que por ser hidrofílicas resultan más fácilmente excretables, a través de la inducción del CYP3A4.

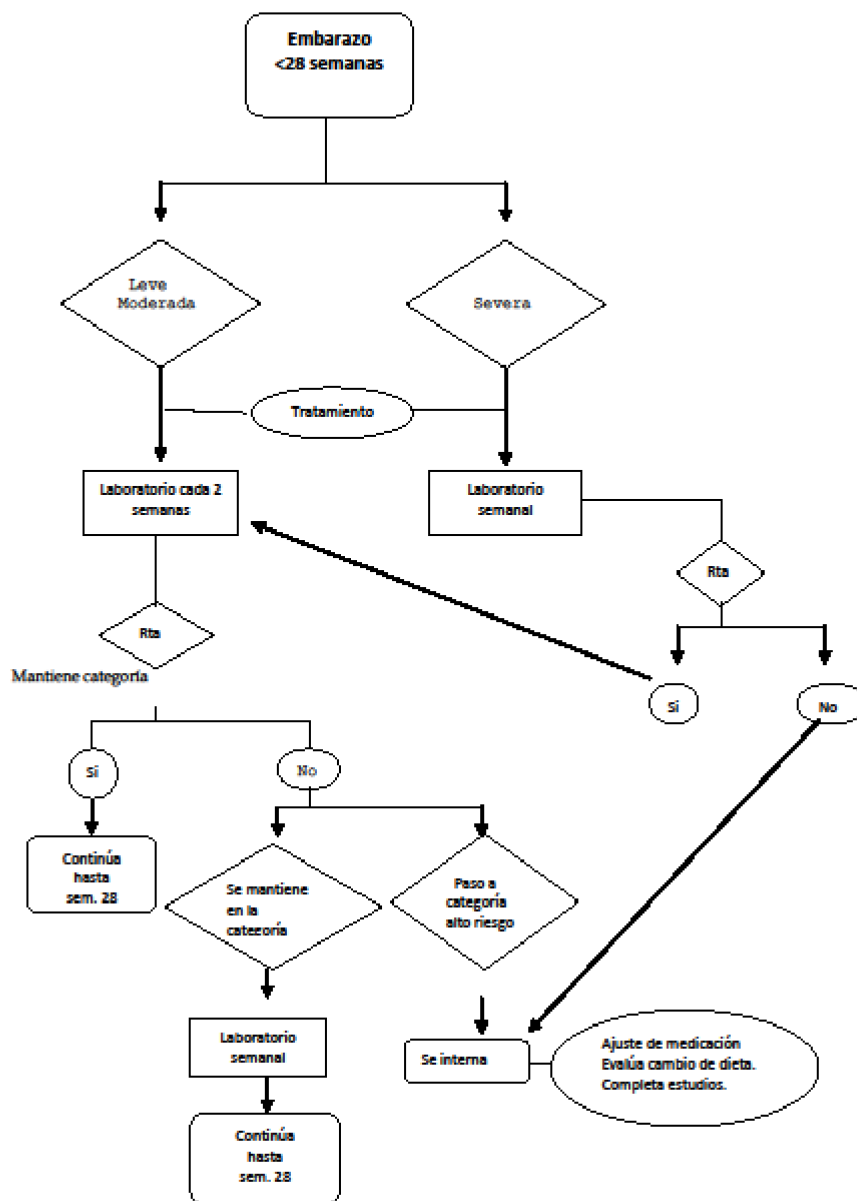
Presenta probada eficacia en el tratamiento de hepatopatías colestáticas no relacionadas con el embarazo.

Mejora el prurito, ya que disminuye los niveles de autotaxina, enzima catalizadora que aumenta los niveles de ácido fosfatídico, relacionado íntimamente con el prurito por ser activador neuronal.^(31,32)

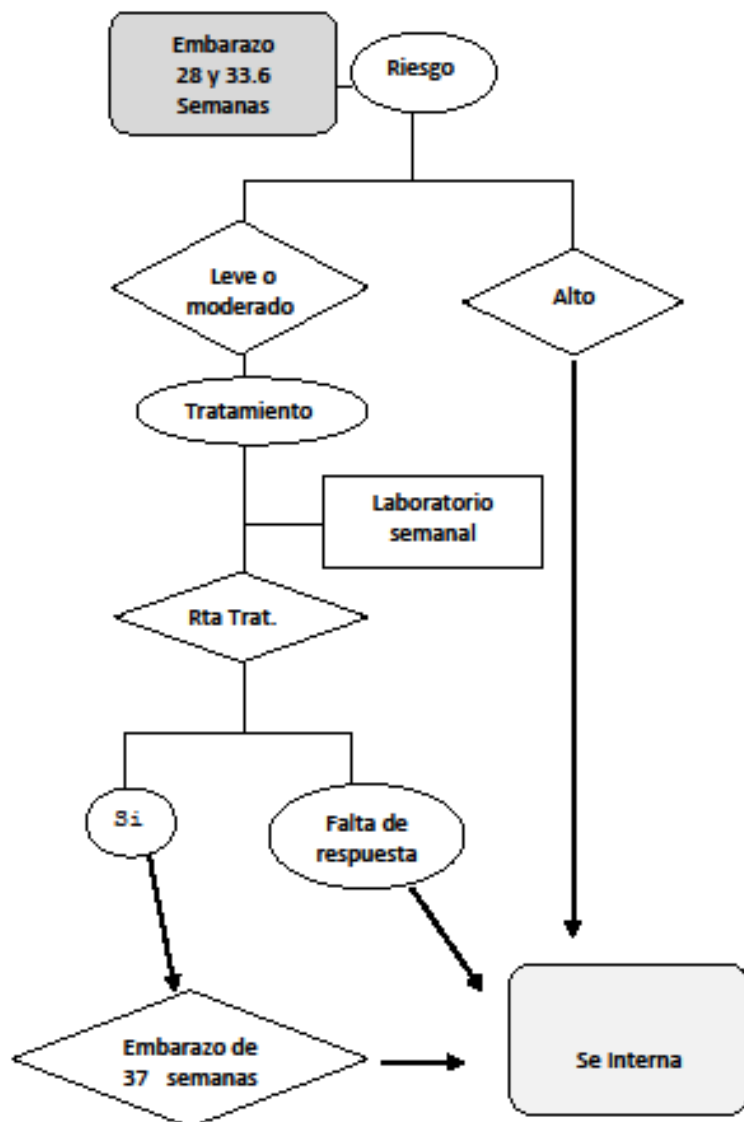
POSOLÓGIA: 300 mg/ 2 veces día en asociación con UDC en refractarias a monoterapia.

Forma Farmacéutica: comprimidos de 150 y 300 mg.

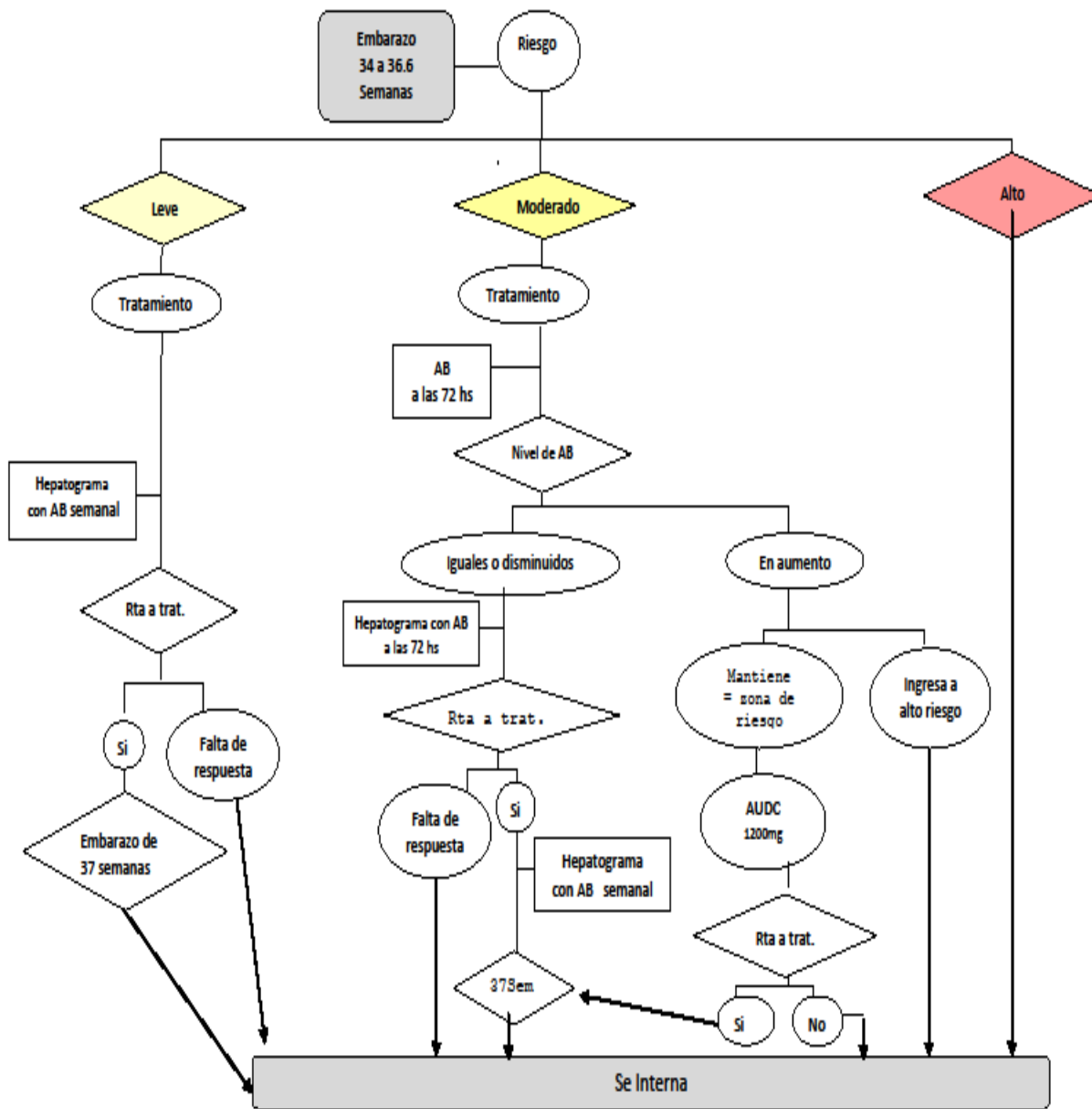
ANEXO III. ALGORITMOS.



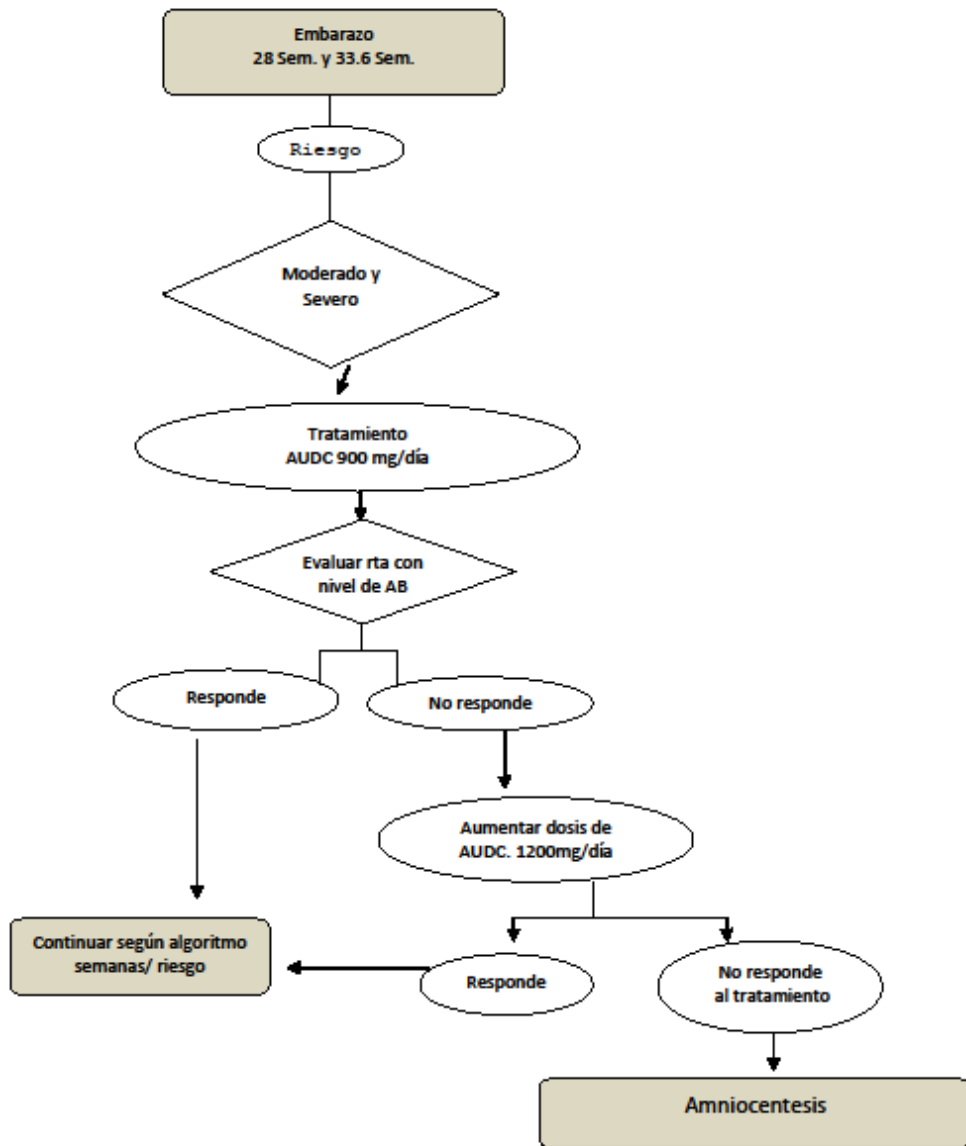
Algoritmo de seguimiento en CIG en embarazos menores de 28 semanas



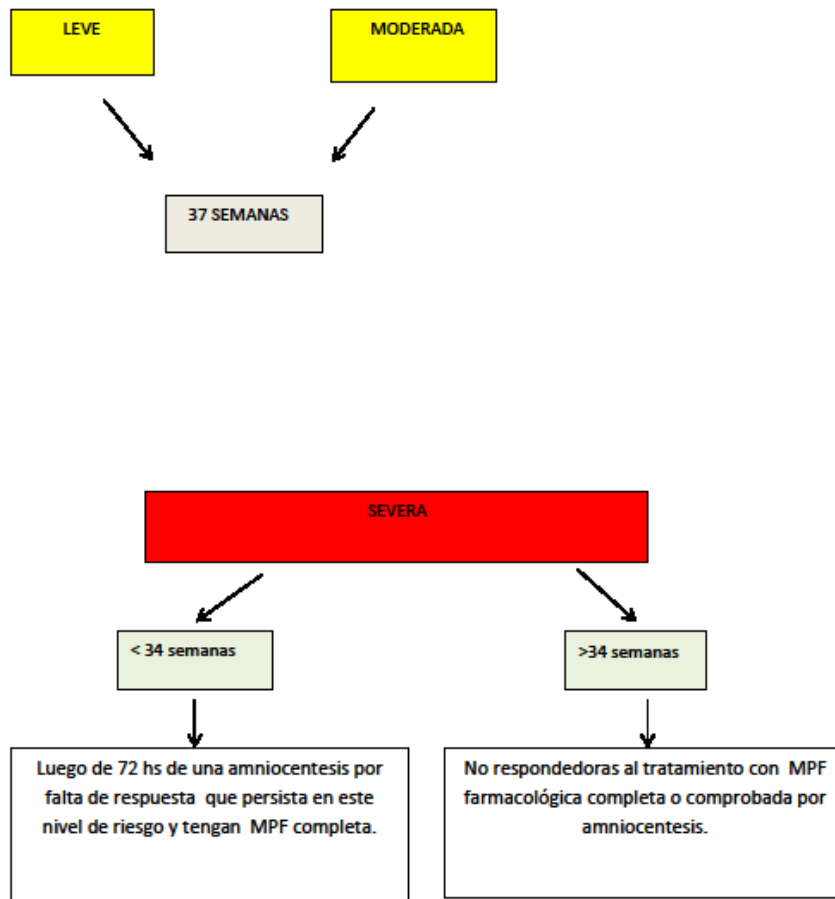
Algoritmo de seguimiento en CIG en embarazos de 28 a 33.6 semanas.



Algoritmo de seguimiento en CIG en embarazos de 34 a 36.6 semanas.



Algoritmo criterios de Amniocentesis en CIG.



Algoritmo de finalización en CIG según categoría de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Estiú MC, Frailuna MA, Dericco M, Repetto J. Guía de Práctica Clínica: Colestasis Intrahepática Gestacional. *Rev. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2012. 3 (125.136)
- 2) Marathe JA, LimWH, Metz MP, ScheilW, Dekker GA, Hague WM. Retrospective cohort review of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov; 218:33-38.
- 3) Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericco M, Williamson C, Marin JJG, Macias R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One.* 2017 Apr 24; 12(4):e0176504.
- 4) Zecca E, Costa S y col. Neumonía por ácidos biliares: una nueva forma de síndrome de distress respiratorio. *Pediatrics Ed Esp* 2004, 58:44-47.
- 5) Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, Hooks ML, Manoharan R, Chen K, Powrie R, Williamson C. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* 2015 (1) Feb; 38(2):243-8.
- 6) Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marshall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol* 2015 Aug; 63(2):456-61.
- 7) Ibrahim E, Diakonov I, Arunthavarajah D, Swift T, Goodwin M, McIlvride S, Nikolova V, Williamson C, Gorelik J. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5. *Sci Rep.* 2018 May; 8(1):7110.
- 8) Estiú MC, Monte MJ, Rivas L, Moirón M, Gomez-Rodriguez L, Rodriguez-Bravo T, Marin JJ, Macias RI. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-fetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Feb; 79(2):316-29.
- 9) Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, Caughey AB. 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 May; 212(5):667.e1-5
- 10) Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 213(4):570.e1-8.
- 11) Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017 Sep; 43(9):1411-1420. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 213(4):570.e1-8.
- 12) Hamalainen ST, Turunen K, Matttila KJ, Sumanen M. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27-46 years. *BMC Womens Health.* 2018 Jun 19; 18(1):98.
- 13) Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Green top Guideline número 43, Abril 2011.

- 14) Mays J. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecol* 2010; 22:100-103
- 15) Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124:120.
- 16) Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017; Jul 1:313(1):G1-G6.
- 17) ACOG Committee Opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 713. August 2017
- 18) Guía de implementación de los criterios médicos de elegibilidad y las recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de un concepto guía de integración de los Criterios médicos de elegibilidad para el uso de un concepto (MEC) y las Recomendaciones sobre prácticas seleccionadas para el uso de un concepto (SPR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a las pautas nacionales de planificación familiar. OMS 2018
- 19) P. Dixon, C. Williamson. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2016) 40, 141-153
- 20) RC Jonston and col. Novel heterozygous ABCB4 gene mutation causing recurrent first trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Perinatology*. 2014 Sep;34(9):711-2
- 21) Marin J, Macias et al. Molecular bases of the excretion of fetal bile acids and pigments through the fetal liver-placenta- maternal liver pathway. *Ann hepatol*. 2005 Apr-Jun; 4(2):70-6
- 22) Guven D, Altunkaynak BZ, Altun G, Alkan I, Kocak I. Histomorphometric changes in the placenta and umbilical cord during complications of pregnancy. *Biotech Histochem* 2018; 93(3):198-210.
- 23) Wu WB, Xu YY, Cheng WW, Wang YX, Liu, Huang D, Zhang HJ. Agonist of farnesoid X receptor protects against bile acid induced damage and oxidative stress in mouse placenta--a study on maternal cholestasis model. *Placenta a study on maternal cholestasis*. *Placenta* 2015 May; 36(5):545-51.
- 24) Bacq Y, Senthiles L, Reyes H, Glantz A. Efficacy of ursodeoxycolic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. A metaanalysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492-1501.
- 25) Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Intervenciones para el tratamiento de la cholestasis en el embarazo. *Revisión Cochrane*. 2013
- 26) Glantz A, Marschall HV. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. A randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycolic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-1405.
- 27) Geenes VL. A placental phenotype for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta* 2011; 32: 1026-1032.
- 28) Serrano MA. Beneficial effect of ursodeoxycolic acid on alteration induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J. Hepatology* 1998; 28: 829-839.
- 29) Gorelik J. Dexamethasone and ursodeoxycolic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rats cardiomyocytes. *BJOG* 2003; 110: 467-474
- 30) Kondrackiene J, Breuers U, y otros. Efficacy and safety of ursodeoxycolic acid versus colestiramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-

901.

- 31) Marshall HV. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in human. *Gastroenterology* 2005; 129: 476-485.
- 32) Geenes V, Williamson C. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014.