

# Guía de Práctica Clínica: COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

HMIR Sardá, actualizada a Mayo 2011

**Dra. Cecilia Estiú<sup>a</sup>, Dra. María Alejandra Frailuna<sup>b</sup>, Dra. Marcela Dericco<sup>c</sup>, Dra. Julieta Repetto<sup>c</sup> y Grupo de Investigación Perinatal sobre Colestasis Intrahepática Gestacional**

## 1. Objetivo

Esta guía ha sido diseñada para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Su objetivo es recomendar prácticas actualizadas y fundamentadas en la mejor evidencia disponible para un número importante de situaciones clínicas que se presentan con alta frecuencia.

## 2. Evidencia científica

Se basa en la Guía de Colestasis Intrahepática Gestacional del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, publicada en el año 2003, y sus respectivas modificaciones hasta el año 2009.

Para su actualización se han revisado, hasta marzo de 2011, las publicaciones encontradas en las Bases de datos Lilacs, Pubmed, Medconsult, RIMA y Cochrane, la Guía de Práctica Clínica sobre CIG del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (2006), la Revisión Sistemática sobre Intervenciones para el manejo de la Colestasis Intrahepática Gestacional Cochrane (2008) y otras revisiones fueran éstas sistemáticas o no. La calidad y cantidad de estudios publicados sobre CIG es baja.

Sin ser los únicos, la mayoría de los estudios corresponden a series de casos o estudios de casos

control. El estudio de mayor fortaleza metodológica es la Revisión Sistemática sobre intervenciones para el manejo de la Colestasis Intrahepática Gestacional Cochrane (2008). Pueden contribuir a esto numerosos factores tales como: baja prevalencia en relación a otras enfermedades asociadas al embarazo, desigual distribución de la enfermedad a nivel mundial y la imposibilidad de llevar adelante estudios clínicos con puntos finales éticamente aceptables.

Esta guía de procedimientos intenta abarcar la mayor cantidad de situaciones clínicas que pueden presentarse. Un reducido grupo de pacientes con características especiales, no encuadrables en los algoritmos propuestos, serán evaluadas y manejadas individualmente por consenso de los médicos tratantes y especialistas en el tema.

**Tabla 1.** Fortaleza de la recomendación y grados de la evidencia

Fortaleza de la recomendación	Nivel de evidencia	Diseño
A	1 <sup>a</sup> 1b	Metaanálisis de ICAs ICA Individual (resultado primario)
B	2 <sup>a</sup> 2b 3 <sup>a</sup> 3b	Metaanálisis de Cohortes Cohorte Individual Metanálisis de Casos-Control 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

a. Mgter en Investigaciones Clínicas y Farmacológicas. Coordinadora del grupo de Investigación perinatal sobre Colestasis Intrahepática Gestacional.

b. Jefa de Unidad I Obstetricia. HMMIRS.

c. Medicas de planta. Tocoginecología. Hospital Materno-Infantil "Ramón Sardá".

Contacto: frailunama@yahoo.com.ar

### 3. Introducción

Dentro del grupo de enfermedades hepáticas de la gestación, la Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) es la patología más frecuente. En la Maternidad Sardá la prevalencia en los últimos 7 años ha oscilado entre 1,1 y 1,8 cada 100 nacimientos.

De etiología desconocida, ha sido vinculada a factores genéticos, ambientales, hormonales, déficit de selenio y contaminantes.<sup>1</sup>

Se asocia a graves riesgos perinatales tales como parto pretérmino, presencia de meconio, distress respiratorio del neonato y muerte fetal intraútero.<sup>2</sup>

Generalmente, se presenta a partir de las 20 semanas y hasta el término de la gestación. En nuestra población, el mayor porcentaje de pacientes concentra su diagnóstico entre las 32 y 36 semanas. Excepcionalmente, hemos registrado algunas formas severas de CIG con inicio en la primera mitad del embarazo, alrededor de la semana 18.

Una característica vinculada con el rol de los factores genéticos como agentes etiológicos, es la alta recurrencia en futuros embarazos. Sin embargo, no todas las pacientes repiten la enfermedad.<sup>3</sup>

El perfil bioquímico en CIG es característico y está dado por el aumento de ácidos biliares (AB) con o sin alteraciones de enzimas hepáticas y bilirrubina en suero materna.

### 4. Justificación

Las severas complicaciones feto-neonatales, asociadas a esta enfermedad, generan un importante desafío relacionado con la prevención de las mismas.

La alteración de AB y enzimas hepáticas en suero materno son buenos predictores 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).<sup>4,5</sup>

La muerte fetal asociada a CIG no tiene hasta el momento una explicación precisa y no se ha podido predecir. Se presenta aún con óptimas evaluaciones de la salud fetal en las 24-48 hs previas al óbito intraútero.<sup>6</sup> Gorelik et al. mediante estudios in vitro, han demostrado toxicidad irreversible de algunos AB a nivel de células miocárdicas. Esto podría relacionarse con las muertes fetales sin previa detección de alteración de vitalidad.<sup>7</sup>

Establecer criterios para el diagnóstico, estandarizar el tratamiento y seguimiento resulta de suma importancia en una patología cuyos mecanismos patológicos aún permanecen sin aclarar.

Las diferentes alteraciones en los parámetros bioquímicos han permitido establecer una correlación entre la magnitud de alteración de estos últimos y las complicaciones perinatales. La calidad y cantidad de estudios publicados sobre CIG es baja.

Pueden contribuir a esto numerosos factores tales como: baja prevalencia en relación a otras enfermedades asociadas al embarazo, desigual distribución de la enfermedad a nivel mundial y la imposibilidad de llevar adelante estudios clínicos con puntos finales éticamente aceptables.

Esta guía de procedimientos intenta abarcar la mayor cantidad de situaciones clínicas que pueden presentarse. Un reducido grupo de pacientes con características especiales, no encuadrables en los algoritmos propuestos, serán evaluadas y manejadas individualmente por consenso de los médicos tratantes y especialistas en el tema.

### 5. Definición

La CIG es una enfermedad hepática del embarazo que presenta la conjunción de un síndrome clínico y un síndrome bioquímico.<sup>8</sup>

- Síndrome clínico: prurito palmo plantar a predominio nocturno. Formas severas o de mayor tiempo de evolución pueden presentar generalización del prurito.
- Síndrome bioquímico: alteraciones cuantificables en los niveles de ácidos biliares (AB), enzimas hepáticas y/o bilirrubina en suero materno.

### 6. Etiología y fisiopatología

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.<sup>9</sup>
- Mayor incidencia de CIG en embarazos con valores estrogénicos elevados (embarazos dobles).<sup>10</sup>
- Aparición de sintomatología similar en mujeres que toman anticonceptivos orales combinados con estrógenos.<sup>11</sup>
- Disminución del clearance hepático de bromosulfaleína después de la administración de estrógenos.<sup>12</sup>

La hipótesis sobre alteraciones genéticas y ambientales encuentran sustento en:

- Las diferentes cifras de prevalencia de enfer-

medad según áreas geográficas. Chile 10-12%, Bolivia 8%, Suecia 1%.<sup>13</sup>

- La mayor susceptibilidad que podrían tener algunos grupos étnicos.<sup>14</sup>
- Se ha demostrado la presencia de mutaciones a nivel de genes que codifican MDR3 ATP8B1 y ABCB4 en las poblaciones con mayor prevalencia de CIG.<sup>15</sup>
- La enfermedad es más común en mujeres que tienen antecedentes de CIG en embarazos previos o familiares con antecedentes de CIG.<sup>16</sup>
- La transmisión autonómica dominante ligada al sexo ha sido sugerida en un pequeño número de publicaciones.<sup>17</sup>

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.<sup>18</sup> Marín y cols.,<sup>19</sup> 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 decodificación 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 se correlaciona con las complicaciones de la enfermedad, permitiendo entonces utilizarlos como predictores de compromiso de salud perinatal.

## 7. Diagnóstico

### 7.1. CIG

El diagnóstico se realiza por la sumatoria 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.<sup>3,20</sup> La extracción de sangre para dosaje bioquímico deberá ser tomada con ayuno de 8 h.

Para todas las determinaciones se tomarán los valores de referencia para mujeres embarazadas otorgados por el laboratorio central del HMIRS.<sup>21</sup>

### 7.2. 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.

### 7.3. Diagnósticos diferenciales

Deberán excluirse los siguientes diagnósticos diferenciales: Hepatitis virales, Hepatitis autoinmunes, Colangitis primaria, Enfermedad de Wilson, Hígado graso, Obstrucción de vía biliar extra hepática y Síndrome HELLP.

## 8. Plan de estudio

### 8.1. Estudios complementarios

- a. Hepatograma con dosaje de AB semanal o cada 72 hs según algoritmo.
- b. Ecografía hepatobiliopancreática.
- c. Ecografía obstétrica para confirmar edad gestacional, volumen de líquido amniótico, localización placentaria y curva de crecimiento fetal mensual.
- d. Marcadores serológicos para hepatitis A/B/C.
- e. Coagulograma.
- f. Electrocardiograma y riesgo quirúrgico.

### 8.2. Control de vitalidad fetal

Se realizará monitoreo fetal a partir de las 32 semanas cada 72 hs.

## 9. Clasificación

Hemos establecido una clasificación según niveles de riesgo teniendo en cuenta:

- Niveles bioquímicos del hepatograma. Las enzimas hepáticas y los AB son predictores independientes de riesgo perinatal.
- Antecedentes relevantes tales como: CIG en embarazos previos, antecedentes familiares de CIG. Fetos muertos por CIG o sin diagnóstico preciso de muerte.

Dado que la mayor frecuencia de complicaciones se presentan generalmente en las cercanías del término del embarazo,<sup>2</sup> es de suma importancia cuando se diagnostica y clasifica a una paciente con CIG definir la edad gestacional. El cálculo de la misma se realizará por la coincidencia entre la Fecha de Última Menstruación (FUM) referida por la paciente y la primera ecografía realizada antes de la semana 20. Para las pacientes con FUM incierta se utilizará la edad gestacional proporcionada por una ecografía realizada antes de las 20 semanas. En caso de no poseer dicho estudio, se considerará la primera ecografía, teniendo en cuenta la máxima dispersión en semanas dada por el estudio. Ej. Paciente con amenorrea incierta y ecografía que informa  $34 \pm 2$  semanas ingresará al algoritmo de seguimiento, como embarazo de 36 semanas.

Recomendación B. Nivel de evidencia 2b

**Tabla 2.** Clasificación por niveles de riesgo según síndrome bioquímicos o antecedentes de la paciente

### Niveles de riesgo

• <b>Alto riesgo</b>	AB $\geq 40$ mmol/l y/o enzimas hepáticas (GOT y GPT) elevadas al doble o más del valor de corte otorgado por el laboratorio.
• <b>Mediano riesgo</b>	AB entre 20 y 39 mmol/l y/o enzimas hepáticas elevadas < del doble del valor de corte otorgado por el laboratorio.
• <b>Bajo riesgo</b>	A. AB <20 mmol/l y el resto del hepatograma normal, (nunca se alteró) B. AB <10 mcgrs/l y hepatograma normalizado bajo tratamiento.
* <b>Categoría especial</b>	Independientemente de sus valores bioquímicos serán consideradas en esta categoría aquellas pacientes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedentes personales o familiares de CIG en embarazos previos.</li><li>• Antecedentes de fetos muertos sin causa conocida o por CIG.</li></ul>

## 10. Tratamiento

Realizado el diagnóstico de CIG o PCIG se indicará tratamiento hasta tanto en el último de los casos se descarte el mismo.

### 10.1. Tratamiento farmacológico

#### 10.1.1. *Acido ursodesoxicólico 900 mgr/día.*<sup>22,23</sup>

Se aumentará a 1200 mgrs/día en aquellos casos con falta de respuesta a la dosis habitual.

Forma farmacéutica: comprimidos de 150 y 300 mgrs.

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

#### 10.1.2. *Antihistamínicos*

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

a. Loratadina. 10 mg/día.

Forma farmacéutica: comprimidos 10 mgrs.

Posología: 1 comp. /día. Dosis máxima 10 mgrs día.

b. Clorfeniramina.

Forma farmacéutica: comprimidos 4 mgr.

Posología: 1 comprimido cada 12 hs.

Dosis máxima 12 mg/día

#### 10.1.3. *Maduración pulmonar fetal con glucocorticoides*

Entre las 24 y 34 semanas o con inmadurez comprobada por test de Clements (amniocentesis) podrá optarse por uno de los siguientes esquemas.

a. Betametasona 12 mg IM c/24 hs, total 2 dosis.

b. Dexametasona 6 mg IM c/12 hs, total: 4 dosis.

Recomendación B.

### 10.2. Dieta: Se solicitará interconsulta con Servicio de Nutrición. Otorgarán pautas para realizar dieta hepatoprotectora.

### 10.3. Respuesta al tratamiento

#### 10.3.1 *Respuesta satisfactoria al tratamiento (+)*

#### 10.3.2 *Descenso de los parámetros bioquímicos a un nivel inferior de riesgo según la clasificación descrita en punto 9 y disminución de la sintomatología clínica*

Falta de respuesta al tratamiento:

- Falta de descenso de ácidos biliares o enzimas hepáticas en la primera semana de tratamiento.
- Aumento de ácidos biliares o enzimas hepáticas superiores al 50% respecto al último valor.
- Intensificación o reaparición de sintomatología clínica.

Toda vez que exista falta de respuesta a tratamiento:

Se reclasificará en el nivel de riesgo que corres-

ponda. Se indicará internación en nivel de riesgo moderado o alto, si se encontraba realizando seguimiento y tratamiento ambulatorio. Comenzará con el algoritmo correspondiente por nivel de riesgo y semanas de edad gestacional.

## 11. Seguimiento y tratamiento

### 11.1. Criterios de selección para manejo ambulatorio

La paciente podrá realizar tratamiento ambulatorio u hospitalizada. Se detallan los factores a tener en cuenta para la elección de una u otra modalidad.

- Nivel de riesgo establecido según la clasificación descrita *Capítulo 9, Tabla 2*.
- Semanas de edad gestacional.
- Posibilidades para concurrir al hospital con la frecuencia que se le indique.
- Disponibilidad de la medicación para tratamiento ambulatorio en la farmacia de la institución.

Será otorgada contra receta del médico tratante donde figure: nombre y apellido del paciente, número de historia clínica o documento, cantidad de comprimidos necesarios hasta la próxima fecha de citación. Si no pudiera entregarse por dificultades en la cadena de distribución hospitalaria y faltara en stock, el personal a cargo deberá notificar de inmediato a la jefa de División y Jefa de Unidad I. Ellas serán quienes comuniquen a la Jefatura de Consultorios Externos las modificaciones en la estrategia de seguimiento ambulatorio hasta tanto se regularicen los suministros.

Toda paciente con diagnóstico de CIG o probable CIG deberá estar informada sobre la enfermedad que padece y los riesgos perinatales inherentes a la misma. Se evaluará en forma conjunta su posibilidad real para concurrir al hospital con la frecuencia indicada, cumplir con la pautas de atención y tratamiento ambulatorio.

Los profesionales que diagnostiquen en consultorio externo a una paciente con CIG e indiquen tratamiento ambulatorio, deberán registrarla en un libro que estará disponible en dicho sector. El objetivo del mismo es evitar las pérdidas de seguimiento.

De constatar la falta de concurrencia de la paciente al control se solicitará asistencia a Servicio Social para su localización y generar nueva cita a la brevedad.

Realizaran seguimiento y tratamiento ambulatorio aquellas pacientes que cumplan los requisitos

detallados en el *Capítulo 11.1* y se encuentren en las siguientes categorías de riesgo y semanas de EG:

- a. Área de bajo riesgo A: ambulatoria hasta semana 36.  
Área de bajo riesgo B: ambulatoria hasta semana 37.
- b. Área de mediano riesgo: <28 semanas tratamiento y seguimiento ambulatorio.
- c. Categoría especial en área de bajo riesgo: antecedentes de CIG o fetos muertos hasta semana 35.

### 11.2. Seguimiento de pacientes ambulatorias

Todas las pacientes que realicen seguimiento y tratamiento ambulatorio o fueron internadas y luego dadas de alta, continuarán con tratamiento a igual dosis que durante su hospitalización, realizarán control bioquímico semanal y seguimiento de vitalidad fetal cada 72 hs.

### 11.3. Criterios de internación

Serán hospitalizadas:

- a. Todas las pacientes en área de alto riesgo independientemente de su EG.
- b. Todas las pacientes en área de riesgo moderado desde las 28 sem en adelante.
- c. Las pacientes consideradas categoría especial con riesgo moderado o alto en cualquier edad gestacional. Si han normalizado con tratamiento el síndrome bioquímico con tratamiento lo harán en semana 35.
- d. En semana 36 todas las pacientes en nivel de bajo riesgo A.
- e. En semana 37 todas las pacientes que habiendo recibido tratamiento normalizaron totalmente todos los parámetros bioquímicos y clínicos, Bajo riesgo B: Como se mencionó anteriormente esto no incluye a las pacientes consideradas categoría especial.
- f. Todas las pacientes independientemente de la edad gestacional y que, cumpliendo tratamiento indicado, no respondan al mismo según la definición descrita en el *punto 8.2*.
- g. Pacientes con imposibilidad de cumplir 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 el al ingreso por guardia se procederá a realizar: amniocentesis y/o maduración pulmonar fetal si no la ha recibido previamente.

Dada la relevancia que adquieren las semanas de gestación en relación a las muertes fetales publicadas, si no existiera disponibilidad de camas en 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<sup>ra</sup> dosis de glucocorticoides para maduración pulmonar fetal.

Se otorgará alta médica transitoria con seguimiento ambulatorio a todas las pacientes (excepcionalmente a la categoría especial) que con embarazos <35 semanas respondan al tratamiento con mejoría clínica y del perfil bioquímico, descendiendo un nivel según la clasificación de riesgo según niveles bioquímicos.

Aquellas pacientes pertenecientes al grupo "Categoría especial" la posibilidad de alta y manejo ambulatorio se considerará en forma individualizada para cada caso y será consensuada con el Jefe de Sala y Profesionales de la Unidad de internación, en pase de sala.

#### **11.4. Seguimiento y tratamiento en pacientes internadas.**

##### *11.4.1. Bajo riesgo: (zona verde)*

11.4.1.a. Bajo riesgo A: Se Internan en semana 36.

- Inicia o continúan tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora.
- Hepatograma cada 72 hs con dosaje de AB. Actualización de coagulograma
- Control de vitalidad fetal por monitoreo fetal a partir de las 32 semanas cada 72 hs.

Categoría especial sin tratamiento previo se indica Amniocentesis desde la 35 sem. Con líquido claro o inmaduro inicia tratamiento y seguimiento según algoritmo.

11.4.1.b. Bajo riesgo B. Se interna en semana 37.

Ambos grupos 11.4.1.a y 11.4.1.b si no presentan sintomatología clínica, con seguimiento y estudios complementarios maternos y fetales satisfactorios, continúan hasta las 37 semanas donde se programa la finalización dentro de las 48 hs (*Anexo I. Algoritmo*).

11.4.1.c. Categoría especial. Se internan 35 semanas.

En este grupo, se agrega al tratamiento y seguimiento descrito en el punto anterior: Amniocentesis en semana 35. Finalización del embarazo a las 36 semanas o con madurez fetal confirmada por líquido amniótico.

##### *11.4.2. Área de moderado riesgo:*

Se internan desde semana 28 en adelante.

- 1) Se indica o continua con tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora.
- 2) Maduración pulmonar fetal hasta semana 34 con betametasona: 1m c/24 hs x 2 dosis.
- 3) Hepatograma semanal con dosaje de AB.
- 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 UDC 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 UDC indicada y citación a control semanal 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.

A todo embarazo que se diagnostique CIG entre las 35 y 37 semanas en este nivel de riesgo, se le realizará amniocentesis en el momento de su internación y según resultado continuará con el algoritmo o finalización (*Anexo II. Algoritmo*).

\*Categoría especial en riesgo moderado por síndrome bioquímico se sigue con algoritmo de Alto riesgo.

##### *11.4.3. Área de alto riesgo*

Estas pacientes siempre tienen criterio de internación con el siguiente seguimiento y tratamiento según la edad gestacional

a) <28 semanas:

- 1) Se indica o continua con tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora.
- 2) Maduración Pulmonar Fetal hasta semana 34 con Betametasona: 1m c/24 hs x 2 dosis.
- 3) Actualización de coagulograma.
- 4) Hepatograma con dosaje de AB cada 72 hs durante la primera semana para evaluar respuesta al tratamiento. Si responde descendiendo un nivel y pasa a riesgo moderado, continúa con control ambulatorio semanal hasta las 28 semanas donde se reevalúa el nivel de riesgo.

Si no hay respuesta (con certeza de edad gestacional), continúa con hepatogramas con AB hasta semana 28 donde ingresa al seguimiento según al-

goritmo correspondiente a esa edad gestacional.

b) 28 a 33,6 semanas.

- 1) Se indica o continua con tratamiento farmacológico específico y dieta hepatoprotectora.
- 2) Maduración pulmonar fetal hasta semana 34 con Betametasona: 1mg c/24 hs x 2 dosis.
- 3) Actualización de coagulograma.
- 4) Hepatograma con dosaje de AB cada 72 hs durante la primera semana para evaluar respuesta al tratamiento. Si responde descendiendo un nivel y pasa a riesgo moderado, continúa manejo según algoritmo.

Si no responde: aumentar dosis UDC y reiterar hepatograma en 72 hs.

Si hay respuesta: se reclasifica según los parámetros bioquímicos logrados y continúa manejo según algoritmo.

Si no responde al aumento de medicación evaluado por hepatograma a las 72 hs: se indicará amniocentesis.

c)  $\geq 34$  semanas.

En este nivel de riesgo y con o sin antecedentes de CIG indicar amniocentesis.

Si el líquido amniótico (LA) presenta meconio o madurez pulmonar por test de clements se indicará la finalización del embarazo.

Si por el contrario, el LA es claro e inmaduro, iniciará o continuará tratamiento farmacológico con control bioquímico a las 72 hs y evaluación de respuesta al tratamiento.

Anexo III. Algoritmo.

## 12. Criterios para realización de amniocentesis

- a. Embarazos de 34 semanas Todas las pacientes que se encuentren en área de alto riesgo en esta semana. Si pertenecen a la categoría especial también se realizará amniocentesis con riesgo moderado.
- b. Embarazos de 35 sem o más en área de moderado riesgo.
- c. Embarazos que no respondan al tratamiento a dosis máximas de UDC en <34 semanas y dosis convencionales en  $\geq 34$  según algoritmo.
- d. Embarazos  $\geq 3$  y <37 semanas en quienes se realiza en estas semanas el diagnóstico de CIG en cualquier zona de riesgo.
- e. Si es  $\geq 37$  no se realiza amniocentesis, se programa finalización.

En las pacientes pertenecientes a la categoría especial. Se consensuarán las conductas en forma individualizada, pudiendo tomar conductas pertenecientes al nivel superior al que se encuentran.

## 3. Criterios para alta médica y control ambulatorio

Se otorgará el alta médica a todas las pacientes que hallan respondido satisfactoriamente al tratamiento, según se detalla en el *punto 10.3.1* y reúnan los criterios para tratamiento ambulatorio.

## 14. Criterios para finalización del embarazo

No existe actualmente ninguna investigación que avale extender a los embarazos complicados con CIG más allá de las 37 semanas.<sup>24,25</sup> Se indicará la finalización del embarazo según los niveles la categoría de riesgo establecido por los patrones bioquímicos y la edad gestacional.

Recomendación C.

## 15. Forma de finalización

Con buena vitalidad fetal, la vía de finalización dependerá de las condiciones cervicales:

- Bishop favorable: Inducción al parto con monitoreo de la FCF.
- Bishop desfavorable: según evaluación de los profesionales intervinientes se podrá optar por maduración cervical (maniobra de hamilton, prostaglandinas, otros) para lograr condiciones de inducción al parto u operación cesárea.

**Tabla 3.** Criterios para indicar finalización del embarazo en CIG según clasificación por niveles de riesgo y semanas de edad gestacional

<b>Alto riesgo</b>	Madurez asegurada por alguno de los siguientes criterios: semanas de EG, amniocentesis o maduración fetal farmacológica completa.
<b>Mediano riesgo</b>	36 Semanas con buena respuesta a la medicación.
<b>Bajo riesgo A y B</b>	37 semanas (sin antecedentes de CIG o FM) podrá optarse según el score de Bishop por inducción al parto o maduración cervical (no más de 48 hs) con NST y hepatograma diario.
<b>Categoría Especial</b>	Las pacientes que por sus antecedentes no puedan encuadrarse dentro de los criterios de la guía merecerán una decisión consensuada con el grupo de expertos.

## 16. Puerperio

Se solicitará a todas las pacientes un hepatograma de control a las 48 hs post nacimiento.

Los niveles bioquímicos deberán descender un nivel en la clasificación de riesgo para poder otorgarle el alta médica o mantenerse en bajo riesgo.

Lactancia materna: se realizará de manera habitual.

## 17. Anticoncepción

Se ha detallado en el punto 6 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 sugerir la utilización de métodos no hormonales como método anticonceptivo.

## 18. Sugerencias para la familia y la paciente

Se entregará a la paciente un resumen de HC donde conste el diagnóstico de CIG. Dado que existe posibilidad de recurrencia en embarazos siguientes tener un diagnóstico certero permitirá:

- Estar alerta y realizar el diagnóstico temprano.
- Realizar un correcto asesoramiento en Consultorio de planificación familiar.

Se deberá informar a la familia la probabilidad de desarrollar la enfermedad por vinculación genética.

## Agradecimientos:

- Dra. Briozzo G, Bioquímica. Jefa de Departamento de Diagnóstico y Tratamiento.
- Dra. Botto L, Bioquímica. Jefa de División Laboratorio Central.
- Dra. Moirón MC, Bioquímica, Jefa de Sección Bioquímica técnica.
- Dra. Di Marco I, Jefa de División Obstetricia HMIRS.
- Dra. Anido P, Médica de Planta Tocoginecología- Unidad I HMIRS.

## Referencias bibliográficas

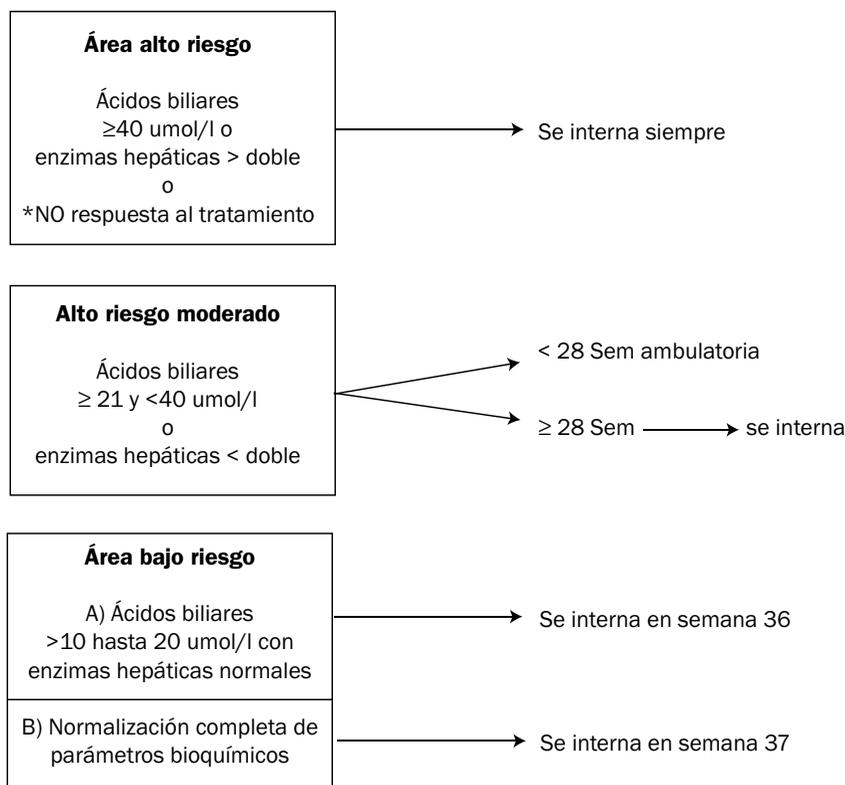
1. Reyes H, González MC, Ribalda J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: clinical and biochemical variability. *Rev Med Chil* 1982;110:631-9.
2. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
3. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology* 1982;2:87-96.
4. Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:319-33.
5. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010 Jun;37(2):269-82.
6. Perin E, Cacciaguerra G, Driul L, Marchesoni D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management. *Minerva Ginecol* 2010 Apr;62(2):97-103.
7. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:363-9.
8. Heinonnen S. Pregnancy outcome with Intrahepatic Cholestasis. *Obstet and Gynecol* 1999;94.
9. Ylostalo P, Kauppila A, Reinila M, Tuimala R, Ylikorkkala O. Conversion of dehydroepiandrosterone sulphate to oestrogens in intraphepatic cholestasis and other complications of pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12:121-6.
10. Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JF, Chan W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in women with a multiple pregnancy: an analysis of risks and pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008 Nov;30(11):1008-13.
11. Mella JG, Roschmann E, Glasinovic JC, Alvarado A, Scrivanti M, Volk BA. Exploring the genetic role of the HLA-DPB1 locus in Chileans with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1996;24:320-3.
12. Hecht Y. Hepatic and biliary repercussions of estrogens: dose or duration of treatment effect. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1991;19:403-8.
13. Reyes H, González MC, Ribalta J, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:487-93.
14. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006;26:527-32.
15. Lam P, Pearson CL, Soroka CJ, Xu S, Mennone A, Boyer JL. Levels of plasma membrane expression in progressive and benign mutations of the bile salt export pump (Bsep/Abcb11) correlate with severity of cholestatic diseases. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C1709-16.
16. Muehlenberg K, Wiedmann K, Keppeler H, Sauerbruch T, Lammert F. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy and chain-like choledocholithiasis in a female patient with stop codon in the ABDC4-gene of the hepatobiliary phospholipid transporter. *Z Gastroenterol* 2008;46:48-53.
17. Jansen PL, Muller M. Genetic cholestasis: lessons from the molecular physiology of bile formation. *Can J Gastroenterol* 2000;14:233-8.
18. Reyes H, Baez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542-9.
19. Marin JJ, Macias RI, Britz O, et al. Molecular bases of the excretion of fetal bile acids and pigments through the fetal liver-placenta-maternal liver pathway. *Ann Hepatol* 2005Apr-Jun;4(2):70-6.
20. Briozzo G, Perego M, Moiron M. Comparación de dos métodos para la determinación de Fosfatasa Alcalina en suero. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 2007;26(4):148-153.

21. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and feta complication rates. *Hepatology* 2004 Aug;40(2):467-74.
22. Wang T, Liu SY, Xu LZ, Xing AY, Liu GJ. Systematic review of effects for S-adenosyl-L-methionin on improving the pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Chinese J Evid-Bas Med* 2005;5(2):130-5.
23. Liu Y; Qiao F; Liu H; Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. CENTRAL-Registro Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados. In: *The Cochrane Library*. [ID: CN-00636714]
24. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric Cholestasis. Guideline N° 43, Jan 2006.*
25. Mays J. The active Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Op Obstet Gynecol* 2010;22:100-3.

## ANEXO I.

Modalidad de seguimiento en los diferentes niveles de riesgo perinatal según síndrome bioquímico y respuesta al tratamiento

---



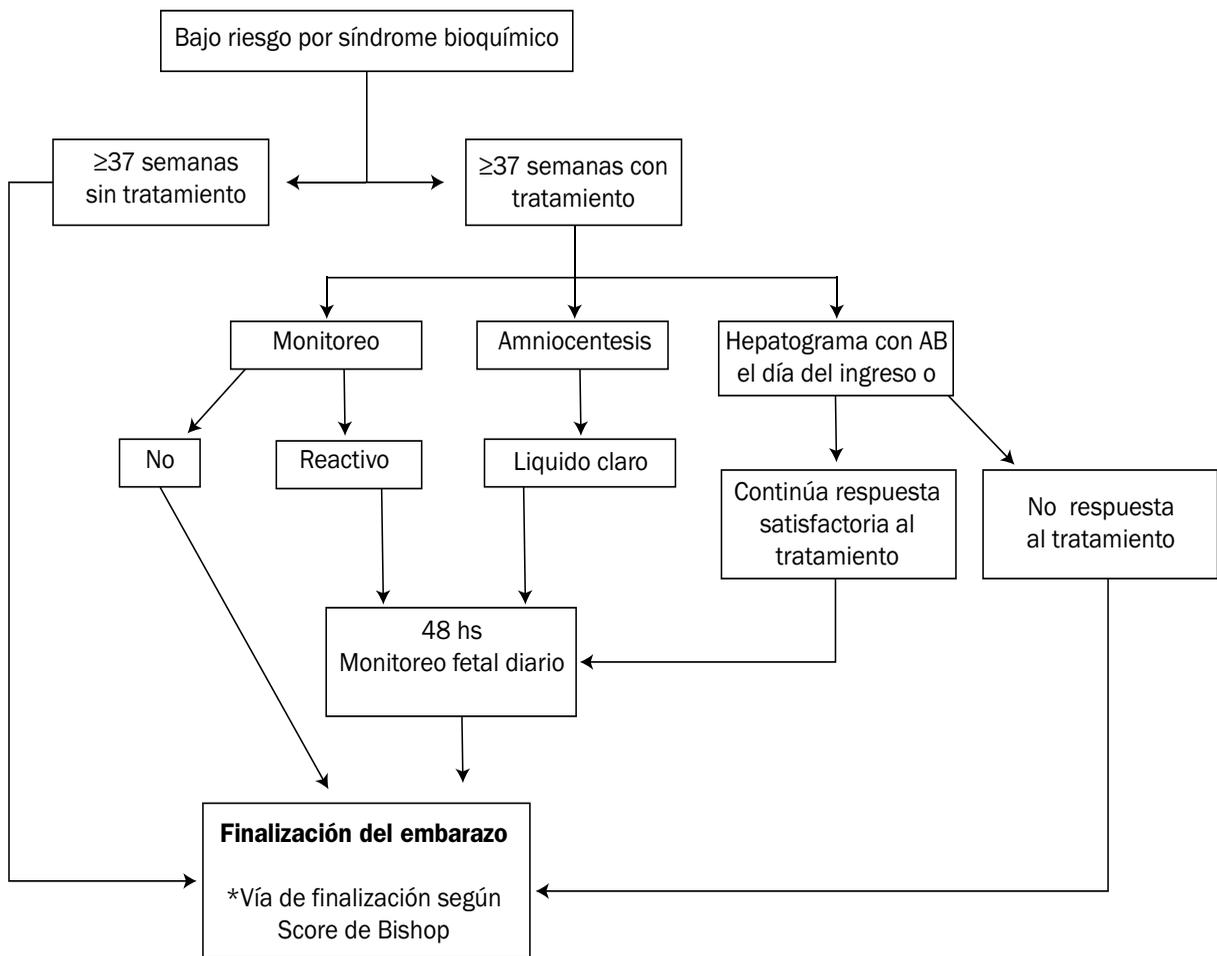
\* Toda falta de respuesta al tratamiento en cualquier nivel de riesgo es indicación de internación.

\*\*Categoría especial se interna con riesgo moderado o alto en cualquier edad gestacional. Si normalizaron totalmente el síndrome bioquímico se internan en semana 35.

**Anexo II.**

Algoritmo. Seguimiento y tratamiento para pacientes en categoría de bajo riesgo  $\geq 37$  semanas.

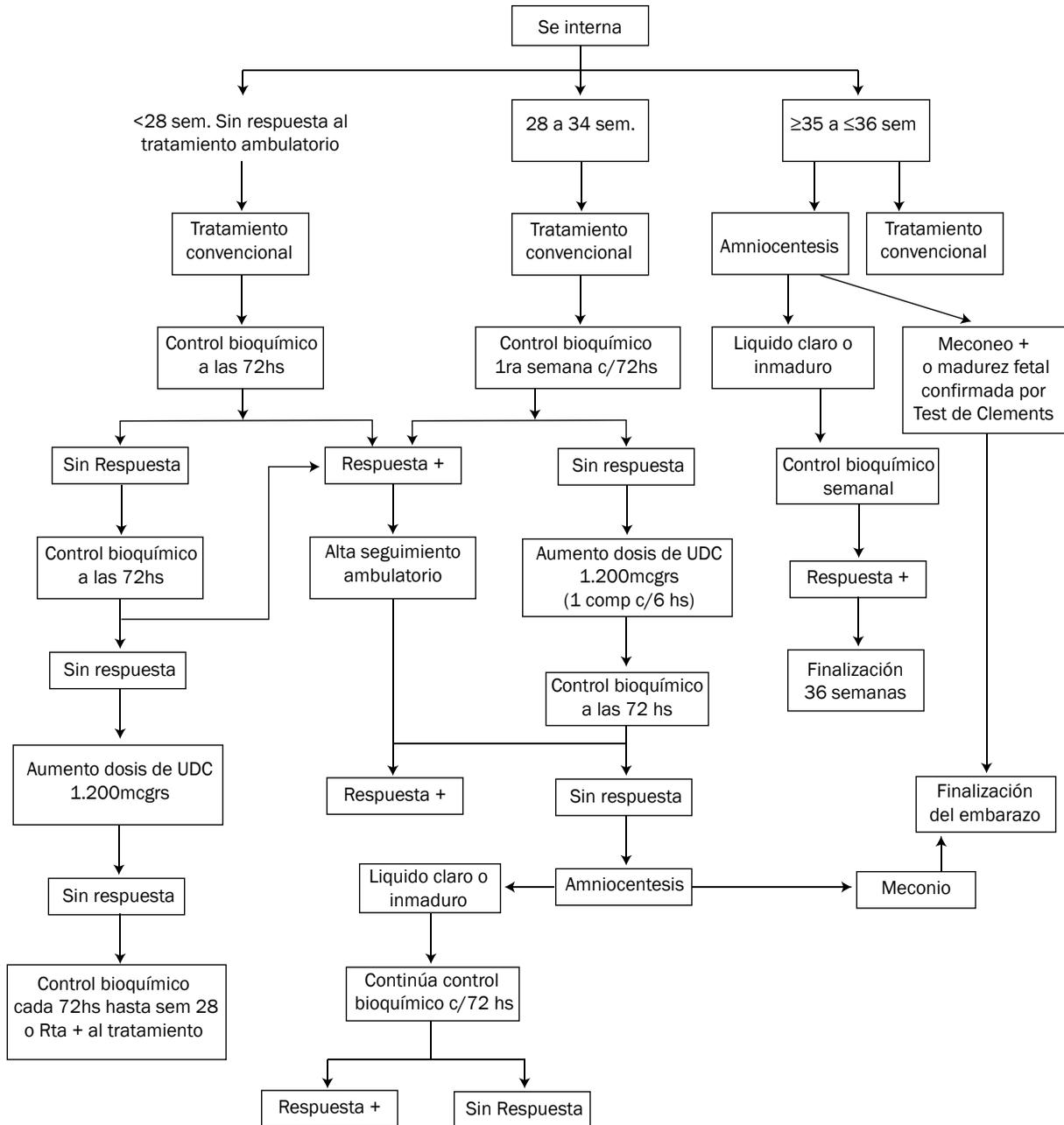
---



**Anexo III.**

**Algoritmo. Seguimiento y tratamiento de pacientes en categoría de riesgo moderado**

**Riesgo moderado por síndrome bioquímico**



**Anexo IV.**

Algoritmo. Seguimiento y tratamiento de pacientes en categoría alto riesgo por síndrome bioquímico

**Alto riesgo por síndrome bioquímico**

