

Colestasis intrahepática del embarazo: forma de presentación temprana y relación con la infección por el virus de la hepatitis C. Reporte de casos

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: early presentation and relationship with infection by the hepatitis c virus. Case reports

Colestase intra-hepática da gravidez: forma de apresentação precoce e sua relação com a infecção por vírus da hepatite c. Relato de casos

Rodrigo Dorelo¹, Daniela Chiodi¹, Adriana Sánchez¹, Nelia Hernández¹

RESUMEN

Se describe los casos de tres pacientes a quien se les realiza diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) de aparición temprana. En dos de ellos el diagnóstico se relacionó con infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

Reconocer que esta enfermedad puede presentarse de manera temprana en el embarazo y su relación con la infección por el VHC es fundamental para hacer un diagnóstico oportuno de ambas enfermedades y tomar las conductas terapéuticas adecuadas, mejorando así el pronóstico materno y fetal.

Palabras clave: Colestasis, colestasis intrahepática del embarazo, hepatitis C.

ABSTRACT

In this paper we review the cases of three patients diagnosed with early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. In two of them the diagnosis was related to infection by hepatitis C virus (HCV).

It is of great importance to acknowledge that this disease can occur early in pregnancy and that its relationship with HCV infection is a key point for a prompt diagnosis, allowing taking timely appropriate therapeutic decisions, aimed at improving the fetal prognosis.

Keywords: Cholestasis, early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy, hepatitis C.

RESUMO

Descrevemos os casos de três pacientes com diagnóstico de colestase intra-hepática da gravidez de início precoce. Em dois deles o diagnóstico estava relacionado à infecção pelo vírus da hepatite C (VHC).

Reconhecer que esta doença pode se manifestar precocemente na gravidez e sua relação com a infecção pelo VHC é fundamental para fazer um diagnóstico oportuno de ambas as doenças e assumir condutas terapêuticas adequadas, melhorando assim o prognóstico materno e fetal.

Palavras-chave: Colestase, colestase intra-hepática da gravidez, hepatite C.

INTRODUCCIÓN

La primera descripción de la asociación entre embarazo y colestasis fue realizada por Ahlfeld en 1883, siendo el término colestasis intrahepática del embarazo (CIE) el más utilizado en el momento actual⁽¹⁾. La incidencia de la CIE varía ampliamente según factores étnicos, ambientales y geográficos, reportándose tasas de incidencia variables, desde un 0,7 % en el Reino Unido hasta 5-10 % en países como Chile y Bolivia⁽²⁾. Hasta la fecha no hay trabajos publicados para conocer la incidencia y las características de esta patología en nuestro medio, salvo la descripción de casos clínicos aislados y artículos de revisión^(3, 4).

La CIE es un desorden hepático específico de etiología multifactorial, con participación de factores genéticos y hormonales, donde los estrógenos y la progesterona juegan un rol protagónico. Se presenta habitualmente durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, tiene una alta recurrencia en embarazos posteriores o ante el uso de anticonceptivos orales (ACO) y se resuelve rápidamente con la finalización del mismo. Presenta mayor incidencia en mujeres con embarazo múltiple, aquellas que concibieron utilizando la reproducción asistida, con litiasis biliar, y es 20 veces más frecuente en embarazadas con infección por VHC⁽⁵⁾.

Dado el riesgo mayor de infección por VHC en pacientes con CIE, su diagnóstico es en especial importante, en la actualidad se dispone de tratamientos curativos con una alta tasa de efectividad, y de esa manera evitar la progresión de la enfermedad hepática. Se recomienda un enfoque diagnóstico basado en factores de riesgo de infección para VHC⁽⁶⁾. Además se ha planteado que la infección por VHC podría generar un entorno facilitador para la aparición de la CIE en una edad gestacional temprana⁽⁷⁾.

Clásicamente se ha sugerido que la CIE ocurre solamente durante el tercer trimestre del embarazo. Sin

¹Gastroenterólogos, Clínica de Gastroenterología. Dir. Prof. Dra. Carolina Olano. Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: digo.castaldelli@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8516-3973

ORCID: 0000-0003-1164-9131

ORCID: 0000-0003-2261-927X

ORCID: 0000-0001-6816-3699

embargo, en los últimos años las observaciones clínicas han informado casos con un inicio temprano en el primer trimestre. Este nuevo concepto se ha propuesto gradualmente, evaluándose las características clínicas de las pacientes con CIE durante este periodo de gestación y el pronóstico perinatal^(8, 9).

El diagnóstico de la CIE se basa principalmente en la presencia de prurito a predominio palmo plantar y niveles elevados de ácidos biliares (AB) séricos (>11 micromoles/litro), siendo los AB séricos el parámetro más sensible y específico para el diagnóstico. La GGT suele estar en niveles normales, asociada a una elevación de la bilirrubina y de la fosfatasa alcalina. Las transaminasas frecuentemente se encuentran elevadas, pudiendo alcanzar incluso cifras similares a las observadas en las hepatitis agudas. Si bien la CIE cursa habitualmente de forma anictérica, representa la segunda causa de ictericia durante la gestación precedida por las hepatitis virales y seguida por la litiasis biliar⁽¹⁰⁾.

El objetivo principal del tratamiento es disminuir los ácidos biliares en sangre hasta conseguir la madurez pulmonar fetal y secundariamente reducir los síntomas maternos, mejorar los parámetros bioquímicos y optimizar la viabilidad del feto, reduciendo el estrés fetal, la prematuridad y la muerte intrauterina. Diversos agentes farmacológicos han sido utilizados para disminuir dichos niveles, así como para mejorar el prurito. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) a una dosis de 15 mg/kg/día es hasta el momento la primera línea de tratamiento de esta afección⁽¹¹⁾.

Pese a su carácter benigno para la gestante, la CIE posee elevada morbimortalidad perinatal, principalmente cuando los niveles de AB séricos superan los 40 micromoles/litro y se presenta de forma precoz, asociándose con una mayor incidencia de resultados fetales adversos como el parto prematuro, el aumento de meconio en el líquido amniótico, la dificultad respiratoria, puntajes bajos de Apgar e incluso la muerte fetal intrauterina, de ahí la importancia de clasificar la CIE según niveles de riesgo en bajo, moderado y alto, para un mejor manejo y tratamiento de esta patología⁽¹²⁾.

CASO CLÍNICO 1

Se presenta el caso clínico de una paciente de 22 años sin antecedentes personales a destacar que cursa el primer trimestre de embarazo.

Es derivada a policlínica de hepatología por prurito palmo plantar de intensidad progresiva, astenia y orinas hipercoloreadas cursando la semana 10 de gestación. Sin dolor abdominal, fiebre ni ictericia y con tránsito digestivo normal.

De sus antecedentes ginecobstétricos se destaca

una primera gesta hace 5 años, donde presentó prurito palmo plantar e ictericia desde la semana 14 de embarazo. Continuó con sus controles ginecológicos de rutina sin mediar tratamiento específico y a las 36 semanas se decidió interrumpir el embarazo mediante la realización de una cesárea (por presentación podálica), remitiendo los síntomas después del nacimiento.

Al examen físico se destaca una paciente lúcida, con buen estado general, bien hidratada, apirética, sin elementos de encefalopatía hepática, normocoloreada, sin lesiones hemorragiparas, con lesiones de rascado a nivel de ambos tobillos y un examen de abdomen y parámetros fetales normales.

Los resultados iniciales de laboratorio muestran: bilirrubina total (BT) 2,26 mg/dl, bilirrubina directa (BD) 2,15 mg/dl, fosfatasa alcalina (FA) 185 U/l (límite superior normal (LSN): 130), gamma glutamiltranspeptidasa (GGT) 14 U/l (LSN: 48), aspartatoaminotransferasa (ASAT) 41 U/l (LSN: 38), alaninaaminotransferasa (ALAT) 73 U/l (LSN: 30), albúmina 3,6 g/dl, tasa de protrombina (TP) 100%, hemoglobina (Hb) 11,2 g/dl y plaquetas de 195.000 uL.

La ecografía abdominal informa un hígado normal, sin lesiones focales, sin dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, páncreas y bazo sin alteraciones y sin líquido libre.

Los anticuerpos anti mitocondriales (AMA), antinucleares (ANA), antimusculo liso (ASMA), y anticuerpos anti antigenos microsomales de hígado y riñón (anti LKM-1) son negativos. Tanto el IgM para virus de la hepatitis A, HBsAg, anticuerpo Anti-HBc IgM y el test de Elisa del virus de la hepatitis C son negativos. Proteinograma electroforético (PEF) normal. La hormona TSH se encuentra en rango normal y el urocultivo no evidencia desarrollo bacteriano. La dosificación de ácidos biliares es de 11,7 micromoles/litro.

Ante la presencia de prurito en una paciente embarazada, con una ecografía de abdomen normal, valores de GGT persistentemente normales, niveles de transaminasas levemente aumentados y niveles elevados de ácidos biliares en sangre, en ausencia de otras alteraciones, se realiza el diagnóstico de CIE y se inicia tratamiento con AUDC a 15 mg/kg/día y clorfeniramina con mejoría del prurito.

A las 35 semanas de gestación se evidencia disminución de los movimientos fetales con eco doppler fetoplacentario normal y se decide la interrupción de la gravidez por indicación obstétrica. Se obtiene un recién nacido de sexo masculino de 3482 gramos con un Apgar de 4/7 que requiere reanimación, con buena recuperación y sin complicaciones posteriores.

Se le otorga el alta sanatorial a las 72 hs y a la cuarta semana del puerperio permanecía asintomática y con

pruebas bioquímicas normales.

CASO CLÍNICO 2

Se presenta el caso clínico de una paciente de 28 años, tabaquista, que cursando el segundo trimestre de embarazo instala prurito palmo plantar de intensidad progresiva a predominio nocturno de corta evolución. Sin dolor abdominal, fiebre ni ictericia y con tránsito digestivo normal.

De sus antecedentes ginecobstétricos se destaca dos gestas, bien toleradas, partos vaginales, recién nacidos vivos a término.

Al examen físico se destaca una paciente lúcida, con buen estado general, bien hidratada, apirética, sin elementos de encefalopatía hepática, normocoloreada, sin lesiones hemorragíparas, con lesiones de rascado a nivel de tronco y en ambos tobillos y un examen de abdomen y parámetros fetales normales.

El laboratorio informa: BT 0,73 mg/dl, BD 0,4 mg/dl, FA 140 U/l, GGT 64 U/l, ASAT 1350 U/l, ALAT 1570 U/l, albúmina 3,6 g/dl, TP 100%, Hb 12,9 g/dl y plaquetas de 220.000 uL.

La ecografía abdominal informa un hígado normal, sin lesiones focales, sin dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, páncreas y bazo sin alteraciones y sin líquido libre. Los anticuerpos AMA, ANA, ASMA, y anti LKM-1 son negativos. Tanto el IgM para virus de la hepatitis A, el HBsAg, anticuerpo Anti-HBc IgM fueron negativos. Test de Elisa del VHC positivo con alta reactividad, carga viral para VHC 1,938.864 U/ml, no contamos con genotipo del VHC. PEF sin elementos a destacar. La hormona TSH se encuentra en rango normal y el urocultivo no evidencia desarrollo bacteriano. La dosificación de ácidos biliares totales es de 26 micromoles/litro.

Se realiza el diagnóstico de CIE asociado a infección por VHC y se inicia tratamiento con AUDC a 15 mg/k/día y clorfeniramina. El inicio del tratamiento para el VHC se posterga hasta la finalización del embarazo.

La paciente presentó mejoría del prurito con el tratamiento y los valores de GGT permanecieron siempre en rango normal.

A las 34 semanas de gestación se evidencia disminución de los movimientos fetales con eco doppler fetoplacentario normal, nueva dosificación de ácidos biliares totales 77,50 micromoles/litro. Se decide la interrupción de la gravidez por indicación obstétrica. Se realiza cesárea y se obtiene un recién nacido de 1960 gramos con un Apgar de 9/10. El test de ELISA para VHC que es positivo.

A la paciente se le otorga el alta sanatorial a las 72 hs y a la cuarta semana del puerperio se encontraba asintomática y con transaminasas menos de 3 veces su LSN, el resto de las pruebas bioquímicas eran

normales.

CASO CLÍNICO 3

Se presenta el caso clínico de una paciente de 25 años, tabaquista, con un antecedente familiar de madre fallecida por carcinoma hepatocelular en el contexto de infección crónica por VHC, que cursa el primer trimestre de embarazo.

Consulta por prurito generalizado de intensidad progresiva cursando la semana 16 de gestación. Sin dolor abdominal, fiebre ni ictericia y con tránsito digestivo normal.

Al examen físico: buen estado general, bien hidratada, apirética, sin elementos de encefalopatía hepática, normocoloreada, con lesiones de rascado a nivel de tronco, un examen de abdomen y parámetros fetales normales.

Los resultados iniciales de laboratorio muestran: BT 0,73 mg/dl, BD 0,4 mg/dl, FA 60 U/l, GGT 78 U/l, ASAT 94 U/l, ALAT 122 U/l, TP 100%, Hb 12,5 g/dl y plaquetas de 260.000 uL.

La ecografía abdominal es normal. Los anticuerpos AMA, ASMA, y anti LKM-1 son negativos. Los ANA fueron reactivos 1/160 con un patrón homogéneo. Tanto el IgM para virus de la hepatitis A, hepatitis E, el HBsAg, anticuerpo Anti-HBcIgM fueron negativos. Por motivo desconocido no contamos con test de ELISA para VHC de este momento. Serología para VIH negativa. PEF sin elementos a destacar. La hormona TSH se encuentra en rango normal y el urocultivo no evidencia desarrollo bacteriano. La dosificación de ácidos biliares es de 31 micromoles/litro.

Se realiza el diagnóstico de CIE y se inicia tratamiento con AUDC a 15 mg/k/día y clorfeniramina.

La paciente presentó mejoría del prurito con el tratamiento instaurado y los valores de GGT y tiempo de protrombina permanecieron siempre en rango normal.

A las 35 semanas de gestación se realiza una cesárea programada. Se obtiene un recién nacido con normopeso que presentó ictericia a expensas de la bilirrubina indirecta, sin otras alteraciones del hepatograma, con buena evolución.

A los dos meses del puerperio la paciente persistió con hepatograma alterado, transaminasas por 3 veces LSN, el Elisa VHC fue positivo y la carga viral 1.126.000 UI/ml. confirmó replicación.

DISCUSIÓN

La CIE se observa en aproximadamente el 1% de los embarazos. Ocurre generalmente durante el tercer trimestre, se caracteriza por prurito, pruebas bioquímicas hepáticas anormales, en particular,

elevación de aminotransferasas y fosfatasa alcalina, con GGT normal y niveles elevados de ácidos biliares séricos⁽²⁾.

Los síntomas y las anomalías bioquímicas se resuelven por completo en un máximo de 4 semanas después del parto. Sin embargo, en algunos casos, las pruebas hepáticas permanecen persistentemente anormales después de este periodo. Este hallazgo debe hacer que el médico sospeche una enfermedad hepatobiliar subyacente y realice pruebas diagnósticas adicionales⁽¹³⁾.

En el primer caso clínico se presenta una paciente joven sin factores de riesgo para enfermedad hepática, que durante el primer trimestre de edad gestacional comienza con prurito palmo plantar de intensidad progresiva, astenia y alteración del hepatograma. La ecografía de abdomen es normal y dada la ausencia de marcadores de autoinmunidad, infecciones virales, infección de la vía urinaria y por presentar concentraciones elevadas de ácidos biliares en suero (≥ 11 micromoles/litro) se realiza el diagnóstico de CIE de aparición temprana, más específicamente durante el primer trimestre de edad gestacional (semana 10). Se inicia tratamiento con AUCD y clorfeniramina. A las 35 semanas de edad gestacional se constata disminución de los movimientos fetales realizándose la interrupción del embarazo.

Cabedestacar que frente a una colestasis intrahepática podemos plantear como posible diagnóstico diferencial a la colestasis intrahepática familiar. Esta entidad es un grupo heterogéneo de trastornos hepáticos autosómicos recesivos, caracterizados por este tipo de colestasis que pueden agruparse según diferencias fenotípicas en: colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP), colestasis intrahepática recurrente benigna (CIRB) y la CIE. La CIRB generalmente cursa con GGT normal o levemente elevada y reitera episodios de colestasis de forma intermitente no relacionadas con la gestación. En lo que se refiere a la CIFP, se han descrito tres tipos, siendo el tipo 1 y 2 más frecuentes en la infancia temprana y característicamente cursan con GGT normal. La CIFP tipo 3 debuta generalmente en la edad adulta temprana, puede presentar niveles elevados de ácidos biliares en sangre, pero la GGT habitualmente se encuentra aumentada⁽¹⁴⁾. Por tanto, las características analíticas, el estado de gravidez que presenta la paciente y la resolución al finalizar el embarazo alejan estos planteos diagnósticos.

Existen pocos casos descritos en la literatura de CIE en el primer trimestre⁽⁹⁾.

Actualmente no hay consenso con respecto al límite de la semana gestacional para el diagnóstico de CIE de inicio temprano. Algunos investigadores consideran la semana 28 de gestación como el corte entre aparición temprana y tardía, mientras que otros señalan las

semanas 32 o 34. Sin embargo, estos límites propuestos se basan en experiencias subjetivas y no en un cálculo estadístico; en consecuencia, estas suposiciones carecen de objetividad y rigor⁽¹⁵⁾.

Escasos trabajos han evaluado la consecuencia de la presentación temprana de la CIE e indican que estos pacientes presentan un peor curso clínico, a menudo acompañados de nacimientos prematuros, sufrimiento fetal y otros resultados adversos del embarazo, debiéndose clasificar a estas pacientes como portadoras de una CIE severa⁽¹⁶⁾.

En un estudio publicado por Jin J. et al.⁽¹⁷⁾, se analizó de forma retrospectiva a 371 mujeres con CIE y se relacionó la edad gestacional de presentación con el desarrollo de resultados fetales adversos: muerte fetal intrauterina, aspiración de meconio, muerte neonatal, una puntuación de Apgar de menos de 7 a los 5 minutos, parto prematuro espontáneo e ingreso a la unidad neonatal. Se concluyó que la proporción de mujeres con estas complicaciones fue mayor en las CIE de presentación temprana que la CIE de inicio tardío ($p < 0,05$). Por lo tanto, la incidencia de resultados adversos fetales, como sufrimiento fetal y parto prematuro como el que vemos en el caso clínico analizado, es mayor en las pacientes con CIE de inicio precoz.

Con respecto a los niveles séricos de AB, cuando se solicita la dosificación de AB en sangre ésta puede expresarse como concentración total de AB, como en los casos presentados, o como perfil de AB, donde se especifica la concentración de los principales AB (ácido cólico, quenodeoxicólico, ácido deoxicólico, litocólico y ursodeoxicólico). Esta disquisición tiene importancia para el diagnóstico de CIE dado que solicitar la dosificación de AB total después de haber iniciado la terapia con AUCD puede sobreestimar la concentración de AB a expensas de AUCD y llevar al clínico a un diagnóstico erróneo. Además, otra ventaja de perfil de AB es poder calcular el índice ácido cólico/quenodeoxicólico, que de ser mayor a 1,5 apoya el diagnóstico de CIE⁽¹⁸⁾.

Se plantea que la exposición más precoz del feto a los niveles elevados de ácidos biliares en la CIE de inicio temprano podría ser una de las causas del aumento de los resultados fetales adversos en estas pacientes. La concentración sérica de AB es bien conocida por ser un índice importante de CIE, existiendo una relación directa entre los niveles séricos de AB y el riesgo de resultados fetales adversos. Por cada incremento de 1 a 2 micromoles/litro en el nivel de AB, se incrementa en 1 a 2 % el riesgo de resultados adversos. Pese a ello, el aumento de riesgo real es indiscutible ($p < 0,05$) por encima de los 40 micromoles/litro. Las pautas para el diagnóstico de CIE consideran universalmente una concentración de AB < 40 micromoles/litro como diagnóstico de CIE leve mientras que una concentración

de AB ≥ 40 micromoles/litro como CIE severa⁽⁶⁾. De ahí la importancia de su monitorización de preferencia de manera semanal. La recomendación es la inducción del parto a partir de la semana 36-38 en aquellas gestantes con prurito intratable o niveles de AB mayores de 40 micromoles/litro. En cambio, cuando hay respuesta al tratamiento y los AB no alcanzan las cifras antedichas, se puede continuar la gestación hasta la semana 39⁽¹⁹⁾.

Con respecto al tratamiento médico el AUDC es el tratamiento más efectivo. Se recomienda la dosis de 15 mg/k/día en dos tomas, con buenos resultados en el control del prurito, descenso de los niveles de aminotransferasas y AB^(20, 21). Un metaanálisis realizado para evaluar los efectos del AUDC en la CIE con relación al prurito, las pruebas de función hepática y el seguimiento de los recién nacidos, concluyó que el tratamiento con este medicamento en comparación con el placebo u otras drogas fue más efectivo. Se observaron también beneficios en relación con el pronóstico perinatal, como disminución de la prematuridad, sufrimiento fetal, síndrome de distrés respiratorio y menos indicaciones de internación en terapia intensiva neonatal⁽¹²⁾.

Sin embargo en dos de los casos clínicos analizados, frente al diagnóstico precoz y tratamiento correctamente instaurado, se observa una disminución de los movimientos fetales con eco doppler fetoplacentario y la necesidad de interrupción del embarazo. Esto coincide con el trabajo publicado por Rodríguez et al.⁽²⁰⁾, donde se encontró que mientras los niveles séricos de ácidos biliares en suero disminuyen con el tratamiento con AUDC, la concentración elevada de ácidos biliares en el meconio permaneció inalterada, lo que podría explicar que, en algunos casos, pese a la mejoría de la bioquímica después de iniciado el tratamiento, el riesgo de muerte fetal persiste.

Dado la asociación de pacientes con CIE diagnosticadas con infección por VHC como vemos en los casos 2 y 3, se ha planteado la relación entre estas dos patologías. Se ha descrito que el riesgo de CIE es 20 veces mayor entre las mujeres embarazadas infectadas con el VHC en comparación con las no infectadas. Además, se plantea una mayor incidencia de VHC en pacientes con el antecedente de CIE, por lo que las pruebas de detección para VHC son muy recomendables en mujeres con CIE⁽⁷⁾.

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto que subyace la asociación entre estas dos enfermedades no está claro, se han propuesto algunas hipótesis, una de ellas es la existencia de una variante del gen ABCB⁽¹¹⁾, que codifica la bomba de exportación de sales biliares, presente en el 40% de los pacientes infectados por el VHC asociada a fibrosis avanzada y disminución de la respuesta al tratamiento antiviral. Estos polimorfismos también se han descritos en la

CIE. La alta prevalencia de infección por VHC en las pacientes CIE se podría explicar por un aumento de la susceptibilidad a la infección por VHC a partir de este polimorfismo ABCB⁽²³⁾.

Del mismo modo es probable que las alteraciones inducidas por el VHC en los hepatocitos y en las células epiteliales biliares generen un ambiente que facilite la aparición de colestasis del embarazo en una edad gestacional temprana pero el mecanismo fisiopatológico exacto no está claro⁽⁵⁾.

Acerca de la infección por el VHC, durante el embarazo algunos aspectos generan dudas en los médicos que se enfrentan a estas pacientes, como por ejemplo, el efecto del embarazo en el curso de la infección crónica por VHC y el bienestar fetal, es decir, la transmisión de VHC de madre a hijo y el impacto de la infección materna en los resultados del embarazo.

La infección por VHC se asocia no solo con la CIE sino con otros resultados adversos en el embarazo. Un estudio de cohorte retrospectivo basado en la población del estado de Washington realizado por Pergam et al.⁽²⁴⁾ comparó 506 mujeres embarazadas con VHC con 2022 mujeres embarazadas control. En el análisis multivariable, se encontró que los recién nacidos de mujeres infectadas con el VHC eran más propensos a ser pequeños para la edad gestacional, tener bajo peso al nacer, requerir ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y requerir ventilación asistida.

La transmisión vertical se refiere a la transmisión del virus de la madre al feto durante el embarazo o el parto, o al recién nacido en el período neonatal.

La transmisión vertical del VHC es la principal causa de infección por VHC en los niños. Si bien de un tercio a la mitad de la transmisión del VHC de madre a hijo parece ocurrir en el útero, antes del último mes de embarazo, se piensa que el resto ocurre ya sea en el último mes o durante el parto. En general, se cree que la transmisión vertical del VHC ocurre solo en mujeres con ARN del VHC detectable durante el embarazo⁽²⁵⁾.

No se ha demostrado que la forma de nacimiento (parto vaginal o cesárea) sea un factor de riesgo para la transmisión vertical de la hepatitis C aunque algunos factores en el manejo del mismo pueden estar asociados con un mayor riesgo de transmisión vertical del VHC, como por ejemplo, la ruptura prolongada de membranas, el monitoreo fetal interno y la episiotomía. Un estudio demostró que la ruptura de membranas durante más de 6 horas se asoció a un mayor riesgo de transmisión vertical⁽²⁶⁾.

En lo que se refiere a la lactancia materna es segura en mujeres con infección por VHC y no parece ser un factor de riesgo de transmisión. Sin embargo, se recomienda que las mujeres se abstengan de amamantar si sus pezones están sangrando o presentan grietas⁽²⁷⁾.

Ninguna de las terapias antivirales recomendadas actualmente para la infección por VHC está aprobada para su uso en embarazadas. La ribavirina está contraindicada en el embarazo debido a su asociación con efectos embriocidas y / o teratogénicos en todas las especies animales estudiadas. Se han observado malformaciones del tracto gastrointestinal, cráneo, paladar, mandíbula, extremidades, esqueleto y oculares en modelos animales. Además, debido a que la ribavirina puede persistir en compartimentos no plasmáticos por hasta 6 meses, la FDA advierte que se debe evitar el embarazo en mujeres que la tomaron hasta 6 meses después de completar la terapia⁽²⁸⁾.

Debido a que los anticuerpos anti-VHC pueden transmitirse a través de la placenta desde la madre al feto, la presencia de anticuerpos anti-VHC en el suero de un neonato poco después del parto no es diagnóstico de infección neonatal.

Según la recomendación de la Academia Americana de Pediatría el diagnóstico de la infección por VHC en neonatos se realiza con la detección de anticuerpos anti-VHC en mayores de 18 meses de edad o detección de ARN del VHC en 2 ocasiones en bebés con más de 30 días⁽²⁹⁾.

CONCLUSIÓN

Se presentan los casos clínicos de tres pacientes que debutan con CIE en el primer y segundo trimestre de edad gestacional. Basado en la evidencia actual, en toda paciente que durante el embarazo presente prurito independientemente de la edad gestacional se debería sospechar la CIE, debido al impacto que esta enfermedad presenta sobre el pronóstico fetal y neonatal, considerada una condición de alto riesgo fetal. Por otro lado, dada la asociación con la infección por VHC en las mujeres con CIE se debería realizar screening de hepatitis C.

REFERENCIAS

1. **Knox TA, Olans LB, Lee NM, Brady CW, Knox TA, Olans LB.** Liver disease in pregnancy. *World J of Gastroenterol.* 2009; 15(8):897-906.
2. **Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al.** Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978; 88(4): 487-93.
3. **Ferrando, J. F, Lauría, W, Rey, G.** (2020). Nuevas miradas en la colestasis Intrahepática del embarazo. *Archivos de ginecología obstetricia.* 2020; 58(3): 177-190.
4. **Cruells R, Zubiaurre V.** Colestasis Intrahepática del Embarazo. *Revisión Clínica. Tendencias en Medicina.* 2014;45: 26-35.
5. **Lorente S, Montoro MA.** Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30(9): 541-7.
6. Joint Panel from the **American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America.** Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/>
7. **Paternoster DM, Fabris F, Palu G, Santarossa C, Bracciante R, Snijders D, et al.** Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta ObstetGynecolScand.* 2002; 81:99-103.
8. **Lin J, Gu W, Hou Y.** Diagnosis and prognosis of early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern Neonatal Med.* 2017; 1-7.
9. **Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, et al.** Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41: 39-45.
10. **Williamson C, Geenes V.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *ObstetGynecol.* 2014; 124: 120-33.
11. **Bacq Y, Lecuyer A, Gendrot C, Potin J, Andres CR, Aubourg A.** Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis.* 2016; 700: 145-53.
12. **Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004; 40: 467-74.
13. **Geenes V, Williamson C.** Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 2049-66.
14. **Woerd WL Van Der, Resident P, Mil SWC Van, Stapelbroek JM, Resident P, et al.** Familial cholestasis: Progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24: 541-53.
15. **Smolarczyk R, Grymowicz M, Sienko J, Czajkowski K.** Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25: 475-6.
16. **Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, Aydin B.** Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J ObsGynaecol.*2014; 1-4.
17. **Jin J, Pan S, Huang L, Yu Y, Zhong M, Zhang G.** Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early versus late onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J GynecolObstet.* 2015; 128: 236-40.
18. **Rodrigues MP, Brito A, Silva R.** Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. 1998; 80:31-8.
19. **Mays J.** The active Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Op ObstetGynecol.* 2010; 22:100-3.
20. **Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al.** Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ.* 2012; 344-79.
21. **Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J.** Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2016; 255-59.
22. **Rodriguez CM, Brites D, Oiveira N, Cardoso M, Graca LM.** Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1998; 28: 91-8.
23. **Iwata R, Baur K, Stieger B, Mertens JC, Daly AK, Frei P, et al.** A common polymorphism in the ABCB11 gene is associated with advanced fibrosis in hepatitis C but not in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond).* 2011; 120:287-96.
24. **Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE.** Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J ObstetGynecol.* 2008;199: 38-9.
25. **Jhaveri R, Swamy GK.** Hepatitis C virus in pregnancy and early child- hood: current understanding and knowledge deficits. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2014;3: 13-8.
26. **Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al.** Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005; 192:1880-

- 9.
27. **Workowski KA, Bolan GA.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015; 63:1-137.
28. **US National Library of Medicine.** Drug label information: Ribasphere ribavirin tablet. US National Library of Medicine DailyMed. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid14cf7cf753-b35a-4f04-8dbe-f2cf8e229eec>
29. **American Academy of Pediatrics.** Recommendations for care of children in special circumstances: hepatitis C. In: Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. *Red Book*: 2015.

Nota:

Los autores no declaran conflictos de interés o soporte financiero.

Nota de contribución:

Todos los autores han participado en las diferentes etapas de elaboración de este trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

Nota del Editor:

La publicación del presente trabajo fue aprobada por la editor Gabriela Algorta.