

Ácidos biliares y embarazo: emergencia clínica

Bile Acids and Pregnancy: Clinical Emergency

Felipe Neri Piñol Jiménez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0522-8875>

Virginia de los Ángeles Capó de Paz² <https://orcid.org/0000-0002-9711-9475>

Andrés Breto García³ <https://orcid.org/0000-0002-6758-2733>

Israel Díaz Ortega¹ <https://orcid.org/0000-0003-0018-3380>

Luis Daniel Novas Camejo⁴ <https://orcid.org/0009-0005-9113-7954>

¹Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. La Habana, Cuba.

³Facultad Julio Trigo, Policlínico Julián Grimau. La Habana, Cuba.

⁴Hospital General Docente Enrique Cabrera. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: pinolfelipe223@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Los ácidos biliares funcionan como moléculas de señalización con doble acción en el organismo: antiinflamatoria y proinflamatoria, manteniendo el equilibrio salud-enfermedad. Actualmente, es un tema de emergencia clínica en el embarazo complicado. Las acciones biológicas de los ácidos biliares de protección se ven comprometida al romperse el eje microbiota intestinal-hepato-biliar-intestino-cerebro materno, y generan disbiosis. En este contexto son biotransformados a ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, que en las gestantes al incrementarse en sangre y pasar la barrera materno-placentaria-fetal causan pérdida del bienestar fetal o estado fetal no tranquilizante.

Objetivo: Exponer los fundamentos teóricos de los efectos tóxicos de los ácidos biliares sobre el feto durante el embarazo al perturbar la circulación materno-placentaria-fetal.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de las evidencias sobre los efectos protectores y tóxicos de los ácidos biliares en el embarazo fisiológico y patológico, dispuestos en las bases de datos científicas: PubMed, SciELO, LILACS, y Elsevier durante el período 1990-2024.

Resultados: Se describen los mecanismos biomoleculares que pudieran constituir el fundamento teórico que vincula la toxicidad de los ácidos biliares en el embarazo y que pueden influir en la mortalidad materno infantil o causar óbito fetal.

Conclusiones: Los ácidos biliares constituyen un tema de emergencia clínica en el embarazo complicado, que justifica su indicación en la hemoquímica rutinaria como biomarcador predictivo y pronóstico de las comorbilidades asociadas o adquiridas en el embarazo; de la disfunción placentaria; de la hipoxia; del daño celular; y de los organelos, con el fin de disminuir la muerte materna-infantil.

Palabras clave: ácidos biliares; embarazo; muerte materna-infantil.

ABSTRACT

Introduction: Bile acids function as signaling molecules with dual action in the body, anti-inflammatory and proinflammatory, that maintain the health-disease balance. Currently, it is a clinical emergency in complicated pregnancy. The biological actions of protective bile acids are compromised when the intestinal-hepatic-biliary-intestinal-intestinal-brain-maternal microbiota axis is broken and dysbiosis is generated. In this context, they are biotransformed to toxic hydrophobic bile acids which, in pregnant women, when they increase in blood and pass the maternal-placental-fetal barrier, cause loss of fetal well-being or non-reassuring fetal state.

Objective: To expose the theoretical basis of the toxic effects of bile acids on the fetus during pregnancy, by disturbing the maternal-placental-fetal circulation.

Methods: A systematic review was made of the evidence on the protective and toxic effects of bile acids in physiological and pathological pregnancy, available in the scientific databases PubMed, SciELO, LILACS, and Elsevier during the period 1990-2024.

Results: Biomolecular mechanisms are described that could constitute the theoretical basis linking bile acid toxicity in pregnancy and may influence maternal

and infant mortality or cause fetal orbitofetal.

Conclusions: Bile acids constitute a subject of clinical emergency in complicated pregnancy, which justifies their indication in routine hemochemistry as a predictive and prognostic biomarker of associated or acquired comorbidities in pregnancy; placental dysfunction; hypoxia; cellular damage; and organelles, in order to decrease maternal and infant death.

Keywords: bile acids; pregnancy; maternal and infant death.

Recibido: 22/11/2024

Aceptado: 30/12/2024

Introducción

Los ácidos biliares primarios son metabolitos del destino metabólico final del colesterol hepático, que en la luz intestinal la microbiota los transforma en secundarios.⁽¹⁾ Aunque históricamente se pensaba que los ácidos biliares eran solo moléculas detergentes, necesarias para la absorción intestinal de las grasas y de las vitaminas liposolubles, hoy se definen como moléculas de señalización con doble acción antiinflamatoria y proinflamatoria, que mantienen el equilibrio entre el eje microbiota intestinal-hepato-biliar-intestino-cerebro, que, a su vez, expresa el equilibrio salud-enfermedad del organismo.⁽²⁾

El análisis bibliométrico de las publicaciones sobre las implicaciones clínicas de los ácidos biliares durante la gestación se remontan a la década de los sesenta, con un incremento en la actualidad (fig. 1).^(3,4) El análisis destaca los estudios asociados con complicaciones del embarazo como la colestasis intrahepática del embarazo, y concluye que los niveles séricos altos ($> 100 \mu\text{M}$) de ácidos biliares maternos ejercen un efecto tóxico sobre el crecimiento intrauterino del feto.⁽⁵⁾ Los niveles séricos fisiológicos de ácidos biliares maternos son bajos y, en el feto, los niveles séricos altos ejercen un equilibrio salud-crecimiento fetal intrauterino adecuado.⁽⁶⁾ Sin embargo, cuando los niveles séricos de ácidos biliares maternos son altos y pasan a través de la circulación placentaria al feto, causan efectos

tóxicos y perjudiciales como restricción del crecimiento intrauterino, mayor vulnerabilidad a enfermedades metabólicas y óbito fetal, entre otros, al predominar el paso de los ácidos biliares maternos secundarios, hidrofóbicos, conjugados o no, biotransformados por la disbiosis.^(6,7)

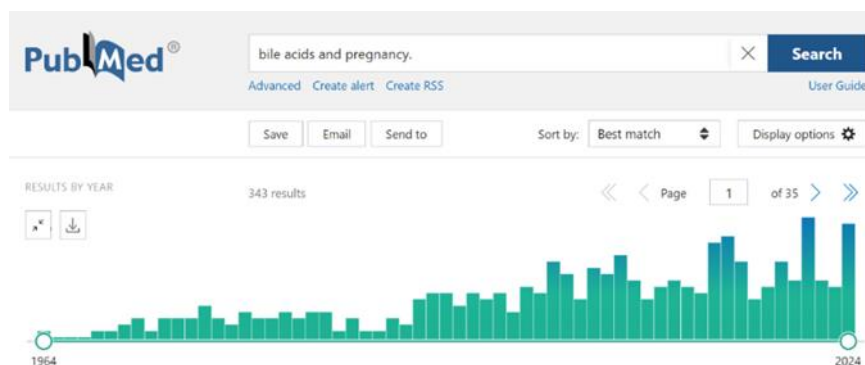


Fig. 1 – Análisis bibliométrico de los estudios sobre: implicaciones clínicas de los ácidos biliares durante la gestación.

Las gestantes sufren una serie de cambios fisiológicos adaptativos que conducen a un aumento de los niveles séricos de ácidos biliares maternos.⁽⁸⁾ Los ambientes adversos perinatales alteran el metabolismo fetal de los ácidos biliares, lo que ocasiona restricción del crecimiento intrauterino e incremento de la susceptibilidad a una variedad de enfermedades crónicas e infecciosas.

La revisión resume las evidencias actuales sobre los efectos protectores y tóxicos que ejercen los ácidos biliares a través de la circulación fetal-placentaria-materna tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. El objetivo de esta actualización fue proporcionar a la comunidad científica las premisas teóricas, que les permitan crear nuevas líneas de investigación y estrategias de prevención, pronóstico y tratamiento temprano, dirigidos a evitar los efectos tóxicos de los ácidos biliares en el embarazo y en el feto. Estos efectos están asociados con los trastornos de la homeostasis, el microbiota intestinal materno, el colesterol y los riesgos de exposición fetal a los niveles altos de ácidos biliares maternos.

Lo novedoso de esta revisión consistió en plantear las nuevas bases teóricas surgidas de los aportes de la biología molecular. Estos aportes permiten considerar la determinación sérica de los ácidos biliares como biomarcadores clínicos, predictivos y pronósticos, que se podrían realizar en los análisis de hemoquímica

rutinarios de las embarazadas con alteraciones de la circulación fetal-placentaria-materna de los ácidos biliares. Alteraciones que propiciarían la muerte materno-fetal, cuyo impacto epidemiológico ayudaría a disminuir la mortalidad materno-infantil y la mortalidad fetal.

Métodos

En colaboración con instituciones de atención obstétrica, se realizó una revisión sistemática en español e inglés de las evidencias publicadas en las bases de datos PubMed, Medline, SciELO, LILACS y Elsevier, relacionadas con el tema de los ácidos biliares y la gestación en el período 1990-2024. Se utilizaron como criterios de selección un índice de materias médicas y las palabras clave, escogidas según los criterios de selección en *Medical Subject Headings* (MeSH), disponibles en: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html. Las palabras clave referidas y las abreviaturas fueron: ácidos biliares (AB), embarazo (EB), muerte materno-infantil (MMI); relacionados con el desequilibrio de la homeostasis de los ácidos biliares; del eje microbiota intestinal-hepato-biliar-intestino-cerebro, y de la circulación fetal-placentaria-materna durante la gestación.

Desarrollo

Ácidos biliares y embarazo fisiológico

La comunidad científica ha evaluado poco la biosíntesis, el transporte y el metabolismo de los ácidos biliares durante el embarazo.^(9,10)

En el embarazo fisiológico los ácidos biliares circulan a través de la placenta hasta el feto y el líquido amniótico.⁽¹¹⁾ La placenta actúa como una barrera protectora que evita que el feto en crecimiento esté expuesto a los efectos tóxicos de los ácidos biliares maternos. Los niveles de ácidos biliares son más altos en el suero fetal que en el materno y su circulación placentaria ocurre del feto a la madre. Esta circulación depende del gradiente de concentración de los ácidos biliares y del bicarbonato.⁽¹¹⁾

El hígado fetal, desde el primer trimestre de la gestación, sintetiza los ácidos biliares a través de la vía alternativa del destino metabólico final del colesterol, que es inmadura. Esta inmadurez explica por qué el feto tiene una composición de reserva de ácidos biliares desigual, una expresión limitada de las enzimas hepáticas y de los transportadores hepato-intestinales de los ácidos biliares. Además, no hay circulación enterohepática, a diferencia de lo que ocurre en la gestante.⁽¹²⁾ Por consiguiente, los ácidos biliares fetales circulan hacia la madre para su metabolismo y excreción, y viceversa, efecto que se denomina circulación fetal-placentaria-materna de los ácidos biliares.^(13,14)

Los receptores nucleares, los acoplados a la proteína quinasa de Takeda (receptor del factor de crecimiento epidérmico,⁽⁵⁾ y los transportadores de los ácidos biliares, presentes tanto en la gestante como en el feto, mantienen el equilibrio de la circulación fetal-placentaria-materna de los ácidos biliares, que garantizan un crecimiento fetal normal.^(8,15)

Las evidencias científicas permiten comprender la adaptación adecuada, gradual y continua de la gestante y del crecimiento intrauterino fetal, al predominio de los ácidos biliares hidrofílicos, conjugados y menos tóxicos maternos, que en el estado de hipercolanemia fisiológica asintomática modulan el crecimiento fetal.^(5,16)

Los estudios biomoleculares destacan la correlación de los ácidos biliares con los factores genéticos, epigenéticos, medioambientales, inmunitarios y metabólicos, tanto maternos como fetales. Esta correlación esclarece los mecanismos fisiopatológicos de las comorbilidades asociadas y adquiridas en el embarazo.⁽⁵⁾

Los mecanismos que explican que los niveles séricos altos de ácidos biliares hidrofóbicos induzcan toxicidad en el embarazo y en el feto se deben al predominio de sus acciones proinflamatorias, de intolerancia inmune, de descontrol metabólico y de disfunción placentaria. Según su intensidad y persistencia, estas afectan al bienestar materno y fetal, y gracias al desarrollo de la tecnología biomolecular, la comunidad científica comienza a comprender la importancia del control metabólico de los ácidos biliares en el embarazo.^(5,11,15)

Valores séricos de los ácidos biliares en el embarazo fisiológico

A medida que avanza el embarazo fisiológico, los niveles totales de ácidos biliares séricos aumentan ligeramente. Se informó de que los niveles séricos del ácido desoxicólico no experimentan cambios, mientras que los del ácido quenodesoxicólico aumentan al final de la gestación. No obstante, diversos autores coinciden en que el valor normal de los ácidos biliares totales en el embarazo oscila entre 10 y 14 $\mu\text{mol/L}$.^(11,14,17,18)

En la etapa precoz del embarazo, el método que proponen varios investigadores para el diagnóstico de las comorbilidades es la determinación de los niveles séricos de ácido cólico o de la proporción ácido cólico/ácido quenodesoxicólico, ya que son la primera o única anomalía detectada en los análisis de laboratorio clínico.^(19,20) Otros confirman que, a diferencia de los niveles individuales, los valores de los ácidos biliares séricos totales tienen una sensibilidad y una especificidad similares a la proporción ácido cólico/quenodesoxicólico para el diagnóstico de la colestasis y otras comorbilidades, y aún más al asociarse a hiperaminotransferasas e hipergamma-glutamil transpeptidasa, que son enzimas que expresan citólisis y colestasis hepática.^(14,20)

Sin embargo, el valor de referencia que predice la génesis o las complicaciones de las comorbilidades asociadas o adquiridas en el embarazo ha comenzado a reportarse por diversas sociedades y colegios de ginecología y obstetricia, en un rango de referencia de los ácidos biliares totales en ayunas, como se describe en la tabla 1.^(17,21,22,23,24,25,26)

Tabla 1 - Niveles séricos de ácidos biliares totales en ayuna

Guías Sociedades y Colegios de Ginecología-Obstetricia	Ácidos biliares séricos total
Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) (Reino Unido)	> 19 $\mu\text{mol/L}$
Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMMF)	> 10 $\mu\text{mol/L}$
Guía de práctica perinatal de Australia del Sur (GPPAS)	> 19 $\mu\text{mol/L}$
Sociedad Ginecológica Polaca (SGP)	> 10 $\mu\text{mol/L}$
Sociedad China de Hepatología (SCHH)	> 10 $\mu\text{mol/L}$
Asociación Médica China (AMCH)	> 10 $\mu\text{mol/L}$

Los niveles séricos anormales son $> 10 \mu\text{mol/L}$ y $> 40 \mu\text{mol/L}$ indican una gravedad mayor de la colestasis. Estos niveles están relacionados con el riesgo de parto prematuro, la presencia de líquido meconial, la vía quirúrgica de parto por cesárea y el bajo puntaje Apgar del recién nacido (menos de siete puntos).^(14,20,27)

Conocer estos valores en embarazos complicados permitirá tomar la decisión sobre el momento y el método de parto, teniendo en cuenta la historia obstétrica, los signos clínicos, la evolución del embarazo y los niveles totales de ácidos biliares séricos tabla 2.⁽¹¹⁾

Tabla 2 – Ácidos biliares totales y recomendaciones según la semana de gestación

Ácidos biliares totales	Recomendación
	Momento y método de parto según edad gestacional: cesárea
$< 40 \mu\text{mol/L}$	37-38
Entre 40-99 $\mu\text{mol/L}$	36-37
$> 100 \mu\text{mol/L}$	36

Ácidos biliares y embarazo complicado

El descontrol de la homeostasis de los ácidos biliares se valora en las complicaciones materno-fetal de origen multifactorial, asociadas a mutaciones genéticas en la síntesis, en los receptores nucleares, en las proteínas transportadoras; a los cambios hormonales (estrógenos/progesterona); a la intolerancia inmune; a factores medioambientales; y a las alteraciones celulares hepato-intestinales, que en el estado de hipercolanemia fisiológica asintomática modulan el crecimiento fetal.^(11,28)

Sin embargo, en la hipercolanemia patológica, estos descontroles favorecen la aparición de comorbilidades asociadas con el embarazo debido a la inmadurez de los receptores nucleares (receptor farnesoide X) y los acoplados a la proteína quinasa de Takeda (receptor del factor de crecimiento epidérmico 5), que afectan el metabolismo de glucosa, los lípidos y el sistema inmune en la placenta y órganos fetales. Estos contrastes se evidencian en la colestasis intrahepática, la diabetes gestacional, la preeclampsia, la esteatosis aguda del embarazo, el síndrome de

HELLP y la hiperémesis gravídica, entre otras. Estas entidades cursan con niveles séricos altos de ácidos biliares maternos, umbilicales, del líquido amniótico y meconio.^(11,15,29,30,31)

En este sentido, la determinación de los ácidos biliares en estos materiales biológicos se considera un marcador bioquímico sensible y específico para el diagnóstico y seguimiento de las comorbilidades, la disfunción placentaria, la hipoxia, el daño celular y de los organelos fetales.^(17,19)

Los mecanismos maternos implicados en la fisiopatología del embarazo complicado son los siguientes:

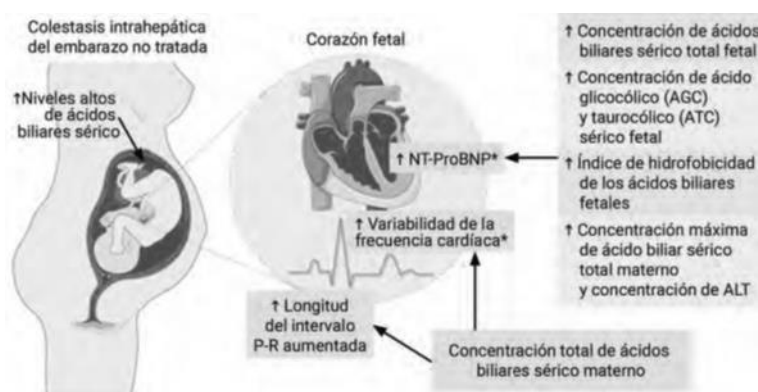
- Inversión del flujo de ácidos biliares de la madre al feto.
- Aumento de la concentración de ácidos biliares séricos en el cordón umbilical.
- Aumento de la relación de ácido cólico/quenodesoxicólico y de ácidos biliares conjugados a taurina.
- Disminución del porcentaje de ácido quenodesoxicólico en el conjunto total de ácidos biliares y de conjugados con glicina.

Las complicaciones perinatales provocadas por la colestasis intrahepática del embarazo son las siguientes:

- Restricción del crecimiento fetal
- Arritmia cardíaca
- Parto prematuro
- Líquido amniótico teñido de meconio
- Pérdida del bienestar o estado fetales no tranquilizante
- Síndrome de dificultad respiratoria neonatal
- Óbito fetal

Tanto los mecanismos maternos como las complicaciones fetales en conjunto ofrecen un alto riesgo de parto prematuro, depresión neonatal, síndrome de

dificultad respiratoria, bradicardia, arritmia fetal, asfixia intrauterina y óbito fetal, como se muestra en la figura 2.^(6,11,15,32,33,34)



Leyenda: NT-ProBNP: Altos niveles de hormona natriurética cardiaca -péptido natriurético; AGC: ácido glicólico; ATC: ácido taurocólico; ALT: Aminotransferasa lactato; * Parámetros cardíacos fetales anormales no observados en participantes tratados con ácido ursodesoxicólico

Fig. 2 – Ácidos biliares y colestasis intrahepática del embarazo. Complicaciones cardiovasculares fetales.

La desregulación del eje estrógeno-ácido biliar también es fundamental en las complicaciones maternas y fetales, a pesar de que los signos y síntomas maternos no se correlacionen con los fetales. Esto explica que el objetivo principal del tratamiento clínico de la colestasis intrahepática sea disminuir los síntomas y los trastornos hemoquímicos maternos, así como minimizar el riesgo de pérdida del bienestar fetal o de hipoxia como expresión del medio interno fetal alterado en el parto prematuro y la muerte súbita.⁽³⁵⁾

Otros estudios indican que los ácidos biliares, como el desoxicólico, aumentan en la sangre placentaria y ejercen un efecto inhibitorio selectivo sobre la expresión del ARNm de la placenta.^(36,37) En condiciones fisiológicas, el ARNm garantiza la integridad estructural y funcional de la placenta y asegura la circulación adecuada fetal-materna y viceversa. El efecto inhibitorio del ácido desoxicólico sobre el ARNm placentario ha instituido la hipótesis de que sea un punto clave en la génesis de la preeclampsia y de la restricción del crecimiento intrauterino. Este efecto se origina por su acción tóxica, ya que daña directamente el tejido placentario y las venas coriónicas placentarias, e induce la apoptosis de las células del trofoblasto,

lo que trastorna la circulación fetal-materna y viceversa, y se expresa en forma de disfunción placentaria, la hipoxia, el daño celular y de los órganos fetales.^(36,37)

Ácidos biliares, estado de hipercolanemia patológica: mecanismos biomoleculares

Los mecanismos propuestos de los efectos tóxicos de los ácidos biliares séricos altos durante la hipercolanemia patológica del embarazo, están en relación con su presencia en la sangre materna, el cordón umbilical, la placenta, el meconio y en el feto (tabla 3). Además, se les aumentan las alteraciones de señalización de los receptores nucleares, de los acoplados a la proteína G de Takeda de membrana y de las proteínas transportadoras de los ácidos biliares maternos, placentarios y fetales, que juntos originan trastornos inmunes y metabólicos que, según su intensidad y persistencia, originan la muerte materno-fetal u óbito fetal.^(6,10,34,38,39,40,41,42)

Tabla 3 - Mecanismos biomoleculares propuestos de los efectos tóxicos de los ácidos biliares séricos altos en el embarazo

Ácidos biliares séricos altos en el embarazo			
	Efectos		
Mecanismos	Maternos	Placentarios	Fetales
-Mutación de genes codificadores de PTAO dependientes de ATP adenosín-trifosfato de los AB en la unidad feto-placentario	-Aumentan la colestasis (prurito, esteatorrea, acolia y coluria) -Originan esteatosis hepática aguda	-Mutan los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos 1A2 (PTAO1A2), de placenta (PTAO1B3) y de fosfolípido hepatocelular (ABCB4) -Impiden la transformación/expulsión de sustancias nocivas fetales -RFX: expresión y función baja	-Aumentan los niveles de AB fetales -Inmadurez hepática fetal: aumentan la asfixia fetal -Disfunción respiratoria aguda neonatal -Apgar bajo -Estimulan: fibrosis broncopulmonar -Inhiben síntesis de surfactante

			-Origina atelectasia e hipoxia
Intolerancia inmunitaria	-Aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, congestión cardiopulmonar e insuficiencia respiratoria	-Activan la vía NF-κB en los trofoblastos a través del RFCE5, que acarrea infiltración de leucocitos aberrantes e inflamación placentaria. -Aumentan las citocinas proinflamatorias al no poder estimular el receptor PPAR-γ, bajos en la placenta.	-Aumentan la respuesta T-helper Th2 que protege al feto y de citocinas proinflamatorias fetal (FNT-alfa, la interleucina tipo β1, IL-6, IL-12 y IL-17) -Macrófagos: amplifican la respuesta inflamatoria en el pulmón
Trastorno de la motilidad uterina	-Aumentan la contractilidad uterina, el trabajo de parto y la sensibilidad del útero a la oxitocina		-Aumentan el parto pretérmino
Trastornos metabólicos lipídico y de la glucosa	-Aumentan: lípidos totales, colesterol, la LHD-c y las apolipoproteínas. Aumentan: la resistencia a la insulina (hiperglucemia)	-Disfunción placentaria	-Pérdida de la capacidad de sintetizar AB hidrofílicos
Trastorno de la circulación materno-fetal/viceversa	- Aumentan los niveles séricos de AC y AQDC en ayunas -ADC: no aumentan en sangre	-Aumentan los AB primarios hidrofóbicos no conjugados en el cordón umbilical	-Invierten: el flujo materno fetal de los AB -Aumentan: el flujo y la reserva a los órganos fetales
Meconio		-Aumentan: niveles de AC en la circulación placentaria -Causan vasoespasmo agudo de las venas coriónicas y de las umbilicales	-Disfunción cardiovascular fetal: arritmia, bradicardia, taquicardia -Óbito fetal: asociado a niveles altos de ATUC agonista del RM2. -Aumenta los efectos de la FA2

			causando daño pulmonar -Bloquean la vía respiratoria -AB > 40 µMol/L y hipercoleltemia severa causan muerte fetal súbita intrauterina y daño hepatobiliar fetal
Trastornos hormonales (estrógeno / progesterona)	-Aumentan el estrógeno que disminuye la expresión de los receptores nucleares de AB hepáticos, de la BESB y de la PRM2, lo que favorece niveles séricos altos de AB maternos -Progesterona: los metabolitos sulfatados inhiben la salida de los AB mediada por BESB - RFCE5: estimulan en el íleon terminal la secreción del GPL-1 -Modulan: el gasto energético en la grasa parda y el músculo esquelético -Regulan la gluconeogénesis, glucogénesis y la sensibilidad a la insulina		El HIF-1α aumenta el nivel de proteína P53, y su desequilibrio (HIF-1α/P53), causa hipoxia y muerte fetal
Acción detergente de los ácidos biliares	-Citólisis hepática: hiperaminotransferasas, hiperbilirrubinemia, hipergamma glutamil transpeptidasa e hiperfosfatemia -Estrés oxidativo: retículo endoplásmico -Disfunción mitocondrial -Aceleran la apoptosis	-Daña la estructura y función placentaria -Aumentan la muerte perinatal e intrauterina súbita por la anoxia aguda placentaria, hipercontractilidad uterina y la disminución de la función miocárdica fetal	-Retardan el desarrollo fetal -Causan hipoxia intrauterina -Provocan alteraciones endocrinas, cardíacas y cerebrales

			-Pulmón: dañan los neumocitos tipo II -Citólisis hepática
Excreción renal	-Aumentan la excreción de AC, AQDC y escasa o nula del ADC y ALC, asociado con la disminución de la circulación enterohepática y anomalía canalicular		
Alteración de la barrera epitelial intestinal	-Aumentan los niveles séricos de AB primarios, hidrofóbicos no conjugados y tóxicos maternos		

Ácido ursodesoxicólico

Es el medicamento clave en la colestasis intrahepática del embarazo con niveles séricos altos de ácidos biliares.^(11,22,43,44) Es un agonista del receptor farnesoide X, modulador de la homeostasis de los ácidos biliares, de la secreción de colesterol hepático y de su absorción intestinal. Además, tiene propiedades antiinflamatorias, antifibróticas, antiapoptóticas y coleréticos. Acciones farmacológicas que el embarazo corrige las alteraciones de la circulación placentaria de los ácidos biliares, reduce sus niveles en el cordón umbilical y en el líquido amniótico. También es agonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico 5, a través del cual ejerce un efecto antiinflamatorio inducido por los ácidos biliares sobre los trofoblastos y mejora la supervivencia fetal.^(45,46) Se administra por vía oral, a una dosis que oscila entre 10 y 16 mg/kg de peso corporal, distribuida en tres dosis.⁽⁴⁷⁾ Otros medicamentos que se indican en combinación con el ácido ursodesoxicólico son el ácido obeticólico, los fosfolípidos, la dexametasona, la S-adenosina-L-metionina, los antihistamínicos, la vitamina K y los probióticos. Estas combinaciones no solo mejoran los trastornos de la circulación placentaria inducidos por los ácidos biliares, sino que también mejoran la microbiota y la respuesta inmune-metabólica de la gestante.^(43,48)

El ácido ursodesoxicólico representa un enfoque prometedor para tratar a las embarazadas con COVID-19 y comorbilidades (obesidad, hipertensión, cardiopatías, diabetes, dislipidemia) o asociadas con patologías propias del

embarazo (colestasis intrahepática del embarazo, diabetes gestacional, esteatosis aguda hepática gestacional, síndrome de HELLP). Durante la pandemia se informó de que, a través de sus acciones farmacológicas, no solo controlaba la homeostasis de los ácidos biliares, sino que también inhibía la entrada del SARS-CoV-2 a las células y frenaba la tormenta de citocinas al impedir su unión con el receptor renina-angiotensina convertidor 2 (en inglés, ACE2), y evitaba la evolución clínica de la COVID-19.^(44,49,50,51,52)

Conclusiones

En definitiva, la determinación sérica de los ácidos biliares constituye un tema de emergencia clínica en el embarazo complicado, que justifica su determinación en la hemoquímica rutinaria como biomarcador predictivo y pronóstico de las comorbilidades del embarazo, de la disfunción placentaria, de la hipoxia, del daño celular y de los organelos fetal, con el fin de disminuir la mortalidad materna e infantil.

Referencias bibliográficas

1. Jia W, Li Y, Cheung KCP, Zheng X. Bile acid signaling in the regulation of whole body metabolic and immunological homeostasis. *Sci China Life Sci.* 2024 [acceso 21/01/2024];67(5):865-78. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-023-2353-0>
2. Mohanty I, Allaband C, Mannocho-Russo H, El Abiead Y, Hagey LR, Knight R, *et al.* The changing metabolic landscape of bile acids - keys to metabolism and immune regulation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jul [acceso 21/01/2024];21(7):493-516. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38575682/>. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38575682.

3. Heirwegh KP, Meuwissen JA, Jansen FH. On the quantitation and analysis of bile pigments in amniotic fluid. *Biol Neonat*. 1969 [acceso 21/01/2024];14(1):74-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4901986/>
4. Hu Q, Yu H. Unexplored topics in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A review and bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 [acceso 21/01/2024];103(42):e39972. Disponible en: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2024/10180/unexplored_topics_in_intrahepatic_cholestasis_of.55.aspx
5. Tang M, Xiong L, Cai J, Fu J, Liu H, Ye Y, *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: insights into pathogenesis and advances in omics studies. *Hepatol Int*. 2024;18(1):50-62. DOI: [www.https://doi.org/10.1007/s12072-023-10604-y](https://doi.org/10.1007/s12072-023-10604-y) Epub 2023 Nov 13. PMID: 37957532.
6. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, *et al*. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(21):3614-22. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/14767058.20191685965>
7. Yu L, Liu Y, Wang S, Zhang Q, Zhao J, Zhang H, *et al*. Cholestasis: exploring the triangular relationship of gut microbiota-bile acid-cholestasis and the potential probiotic strategies. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2181930. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/19490976.2023.2181930>
8. Huang W, Hu W, Fang M, Zhang Q, Zhang Y, Wang H. Impacts of prenatal environmental exposures on fetal-placental-maternal bile acid homeostasis and long-term health in offspring. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024 [acceso 21/01/2024];283:116929. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651324010054>
9. Ontsouka E, Schroeder M, Albrecht C. Revisited role of the placenta in bile acid homeostasis. *Front Physiol*. 2023;14:1213757. DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fphys.2023.1213757>
10. Devalla A, Srivastava K. Unfolding newer concepts in placental pathology of obstetric cholestasis-a cause for prematurity. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2022 feb [acceso 21/01/2024];14(1):16-23. Disponible en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8918608/> PMID: 35310863; PMCID: PMC8918608.

11. Majsterek M, Wierchowska-Opoka M, Makosz I, Kreczyńska L, Kimber-Trojnar Ż. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2746. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/diagnostics12112746>
12. Huang X, Gu H, Shen P, Zhang X, Fei A. Systematic review and meta-analysis: Evaluating the influence of intrahepatic cholestasis of pregnancy on obstetric and neonatal outcomes. *PLoS One*. 2024;19(6):e0304604. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0304604>
13. Agarwal N, Mahey R, Kulshrestha V, Kriplani A, Saraya A, Sachdev V. Serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP), versus pregnant and nonpregnant controls in asian indian women and a proposed scoring to optimize management in ICP. *J Obstet Gynaecol India*. 2022;72(3):218-24. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s13224-021-01501-1>
14. Huri M, Seravalli V, Lippi C, Tofani L, Galli A, Petraglia F, *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study. *BJOG*. 2022;129(11):1887-96. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/1471-0528.17174>
15. Fan HM, Mitchell AL, Williamson C. Endocrinology in pregnancy: metabolic impact of bile acids in gestation. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(3):R69-R83. DOI: <https://www.doi.org/10.1530/EJE-20-1101>
16. Feng F, Li J, Liao J, Qin S, Liu Y, Che X, *et al*. Associations of clinical subtypes and bile acid levels of intrahepatic cholestasis of pregnancy with pregnancy outcomes. *Sci Rep*. 2024;14(1):12185. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41598-024-63183-9>
17. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD012546. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/14651858.CD012546.pub2>
18. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology*. 1986;91(4):825-9. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90682-7](https://www.doi.org/10.1016/0016-5085(86)90682-7)

19. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, *et al*. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10176):1100. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4)
20. Shao Y, Chen S, Li H, Tang Q, Xu D. Maternal bile acid profile and subtype analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):259. DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13023-021-01887-1>
21. Girling J, Knight CL, Chappell L. Royal college of obstetricians and gynecologists. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Green-top Guideline no. 43. *BJOG*. 2022;129(13):e95-e114. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/1471-0528.17206>
22. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org; Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: intrahepatic cholestasis of pregnancy: replaces Consult #13, April 2011 *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):B2-B9. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ajog.202011.002>
23. South Australian Perinatal Practice Guideline. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2022. [acceso 21/01/2024]. Disponible en: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37/Intrahepatic+cholestasis+of+pregnancy_PPG_v4_0.pdf?mod=ajperes&cacheid=rootworkspace-f91fbf004ee530b2a5ebadd150ce4f37-ocQJ9qe
24. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J, Marciniak B, Poreba R, Oszukowski P, Wielgoś M, *et al*. Clinical practice guidelines of the team of experts of the polish gynecological society: management of the intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Ginekol Pol*. 2012 [acceso 21/01/2024];83(9):713-7. Polish. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23342903/> PMID: 23342903
25. Lu L; Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the management of cholestatic liver diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(4):757-69. DOI: <https://www.doi.org/10.14218/JCTH.202200147>

26. Haange SB, Till A, Bergh PO, Fauler G, Gigl M, Löfgren-Sandblom A, *et al*. Ring trial on quantitative assessment of bile acids reveals a method- and analyte-specific accuracy and reproducibility. *Metabolites*. 2022;12(7):583. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/metabo12070583>
27. Niemyjska-Dmoch W, Kosiński P, Węgrzyn P, Luterek K, Jezela-Stanek A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and theory of inheritance of the disease. Literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2279020. DOI: <https://www.doi.org/10.1080/14767058.2023.2279020>
28. He Y, Zhang X, Shao Y, Xu B, Cui Y, Chen X, *et al*. Recognition of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: Different clinical features, fetal outcomes and bile acids metabolism from intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022;1868(1):166269. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbadis.2021166269>
29. Parsaei M, Dashtkoohi M, Haddadi M, Rashidian P, Mansouri Z, Hantoushzadeh S. The association of serum total bile acid levels with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024 [acceso 21/01/2024];24(1):744. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-024-06954-6>
30. Jebbink J, Veenboer G, Boussata S, Keijser R, Kremer AE, Elferink RO, *et al*. Total bile acids in the maternal and fetal compartment in relation to placental ABCG2 expression in preeclamptic pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(1):131-6. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbadis.201411.008>
31. Fouda S, Vennikandam MM, Pappachan JM, Fernández CJ. Pregnancy and metabolic-associated fatty liver disease: a clinical update. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(5):947-54. DOI: <https://www.doi.org/10.14218/JCTH.202200052>
32. Harnisch LO, Mihaylov D, Bein T, Apfelbacher C, Kiehntopf M, Bauer M, *et al*. Determination of individual bile acids in acute respiratory distress syndrome reveals a specific pattern of primary and secondary bile acids and a shift to the acidic pathway as an adaptive response to the critical condition. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(6):891-900. DOI: <https://www.doi.org/10.1515/cclm-2021-1176>

33. Harnisch LO, Mihaylov D, Bein T, Apfelbacher C, Moerer O, Quintel M. A reduced glycine-to-aurine ratio of conjugated serum bile acids signifies an adaptive mechanism and is an early marker of outcome in acute respiratory distress syndrome. Intern Emerg Med. 2022. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s11739-022-03152-0>
34. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane IA, Lucchini M, Martin C, Geenes V, *et al*. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. J Hepatol. 2021;74(5):1087-96. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jhep.202011.038>
35. Manna LB, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, *et al*. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. BJOG. 2019;126(13):1633-40. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/1471-0528.15926>
36. Xie F, Liu X, Xiao P, Huang Y, Chen Q, Zhou L. Bile acid effects on placental damage in intrahepatic cholestasis of pregnancy. JBM. 2018 [acceso 21/01/2024];6:42-52. Disponible en: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=85148>
37. Yang X, Zhou Y, Li H, Song F, Li J, Zhang Y, *et al*. Autophagic flux inhibition, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in bile acids-induced impairment of human placental trophoblast. J Cell Physiol. 2022;237(7):3080-94. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.30774>
38. Rodriguez M, Bombin M, Ahumada H, Bachmann M, Egaña-Ugrinovic G, Sepúlveda-Martínez A. Fetal cardiac dysfunction in pregnancies affected by intrahepatic cholestasis of pregnancy: A cohort study. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(7):1658-67. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/jog.15283>
39. Yakut K, Öcal FD, Öztürk M, Öztürk FH, Oğuz Y, Çelen Ş. Assessment of mechanical fetal pr interval in intrahepatic cholestasis of pregnancy and its relationship with the severity of the disease. Am J Perinatol. 2020;37(14):1476-81. DOI: <https://www.doi.org/10.1055/s-0039-1694726>
40. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal

- outcomes. Exp Ther Med. 2019;17(4):2979-84. DOI: <https://www.doi.org/10.3892/etm.20197312>
41. Herraiez E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, *et al*/ Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. J Mol Med (Berl). 2014 [acceso 21/01/2024];92(4):359-72. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-013-1106-1>
42. Sahni A, Jogdand SD. Effects of intrahepatic cholestasis on the foetus during pregnancy. Cureus. 2022;14(10):e30657. DOI: <https://www.doi.org/10.7759/cureus.30657>
43. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2020 [acceso 21/01/2024];7(7):CD000493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716060/>
44. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. Obstet Gynecol Surv. 2018;73(2):103-09. DOI: <https://www.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000524>
45. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, *et al*. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10201):849-60. DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31270-X](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31270-X)
46. Fleminger J, Seed PT, Smith A, Juszczak E, Dixon PH, Chambers J, *et al*. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. BJOG. 2021;128(6):1066-75. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/1471-0528.16567>
47. Ford J. Ursodeoxycholic acid for adverse perinatal outcomes. Lancet. 2020 mar [acceso 21/01/2024];395(10226):780. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145787/>. PMID: 32145787.
48. Liu H, Wang H, Zhang M. CT Image features under reconstruction algorithm in analysis of the effect of probiotics combined with ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Healthc Eng. 2021;2021:1709793. DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2021/1709793>

- 49 Petrescu AD, DeMorrow S. Farnesoid x receptor as target for therapies to treat cholestasis-induced liver injury. *Cells*. 2021;10(8):1846. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/cells10081846>
50. Fiorucci S, Urbani G, Distrutti E. Bile acids and SARS-CoV-2: Ursodeoxycholic acid as a potential treatment of COVID-19. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov*. 2023;17(1):2-6. DOI: <https://www.doi.org/10.2174/2772270817666230601124326>
51. Rabiei M, Soori T, Abiri A, Farsi Z, Shizarpour A, Pirjani R. Maternal and fetal effects of COVID-19 virus on a complicated triplet pregnancy: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):87. DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13256-020-02643-y>
52. Brevini T, Maes M, Webb GJ, John BV, Fuchs CD, Buescher G, *et al*. FXR inhibition may protect from SARS-CoV-2 infection by reducing ACE2. *Nature*. 2023;615(7950):134-42. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-022-05594-0>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.