

ARTÍCULO ORIGINAL

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Tinaztepe, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Izmir, Turquía
2. Hospital de Educación e Investigación, Universidad de Ciencias de la Salud Tepecik, Departamento de Perinatología, Izmir, Turquía
3. Hospital de Educación e Investigación, Universidad de Ciencias de la Salud Tepecik, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Izmir, Turquía
 - a. Médico, ORCID 0000-0002-1844-1782
 - b. Médico, División de Perinatología, ORCID 0000-0001-8682-5537
 - c. Médico, Departamento de Obstetricia y Ginecología, ORCID 0000-0001-6233-4207
 - d. Médico, División de Perinatología, ORCID 0000-0001-9200-0208
 - e. Médico, División de Perinatología, ORCID 0000-0002-4712-3927

Financiación de la investigación: Ninguna declarada.

Contribuciones de los autores: Todos los autores han aceptado la responsabilidad de todo el contenido de este manuscrito y han aprobado su presentación.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los individuos incluidos en este estudio.

Aprobación ética: La investigación con seres humanos cumplió con todas las regulaciones nacionales pertinentes, las políticas institucionales, está en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (revisada en 2013), y ha sido aprobada por los autores. Junta de Revisión Institucional local (número de aprobación: (2022 / 01-13).

Recibido: 20 junio 2022

Aceptado: 14 agosto 2022

Publicación en línea: 12 de septiembre 2022

Correspondencia:

Ceren Golbasi, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir Tinaztepe University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey
Dirección: Manavkuyu district, 250. Street. No: 23, Bayraklı/Izmir, Zip code: 35001

+90 5321203539, Fax: +902324579651

cerengolbasi@gmail.com

Cita como: Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Omeroglu I, Ekin A. Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo. Rev peru ginecol obstet. 2022;68(3). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2428>

Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo

The association of bile acid and thyroid hormone levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy

Ceren Golbasi^{1,a}, Hakan Golbasi^{2,b}, Burak Bayraktar^{3,c}, Ibrahim Omeroglu^{2,d}, Atalay Ekin^{2,e}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v68i2428>

RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) conduce a resultados perinatales adversos y estos resultados se ven afectados por los niveles elevados de ácido biliar total (ABT). Los estudios han demostrado que las hormonas tiroideas regulan el metabolismo de los ácidos biliares. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el papel de las hormonas tiroideas en la CIE. **Objetivo:** Evaluar la función tiroidea junto con los niveles de ABT en la CIE. **Métodos.** En este estudio retrospectivo, se evaluaron 252 mujeres embarazadas, incluyendo 126 CIE y 126 controles. Se determinaron los niveles de ABT, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y tiroxina libre (ft4) del tercer trimestre de todas las embarazadas. Se examinó la correlación entre los niveles de ABT, ft4 y TSH. Además, se estudiaron los resultados perinatales de ambos grupos. **Resultados.** Los niveles de ft4 fueron significativamente mayores en la CIE. También hubo una correlación positiva entre los niveles de ft4 y ABT. Los niveles de TSH fueron similares en ambos grupos y no hubo una correlación significativa con los niveles de ABT. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a enfermedades tiroideas en el tercer trimestre. **Conclusiones.** Un mayor nivel de ft4 se asoció a un mayor nivel de ABT y el nivel de ft4 se asoció a un mayor riesgo de CIE y a la gravedad de la CIE, pero el nivel de TSH no se asoció a un mayor riesgo de ABT y de CIE.

Palabras clave. Colestasis intrahepática, Embarazo, complicaciones, Hormonas tiroideas, Hormona estimulante de la tiroides, Ácido biliar

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) leads to adverse perinatal outcomes and these outcomes are affected by high total bile acid (TBA) levels. Studies have shown that thyroid hormones regulate bile acid metabolism. However, few studies have evaluated the role of thyroid hormones in ICP. **Objective:** To evaluate thyroid function along with TBA levels in ICP. **Methods:** In this retrospective study, 252 pregnant women, including 126 ICP and 126 controls, were evaluated. Third trimester TBA, thyroid-stimulating hormone (TSH), and free thyroxine (ft4) levels of all pregnant women were assessed. Correlation between TBA and ft4, TSH levels were examined. In addition, the perinatal outcomes of both groups were determined. **Results:** ft4 levels were significantly higher in ICP. There was also a positive correlation between ft4 and TBA levels. TSH levels were similar in both groups and there was no significant correlation with TBA levels. There was no significant difference between the two groups in thyroid diseases in the third trimester. **Conclusions:** Higher ft4 level was associated with higher TBA level and ft4 level was associated with higher ICP risk and ICP severity, but TSH level was not associated with higher TBA and higher ICP risk.

Key words: Cholestasis, intrahepatic, Pregnancy, complications, Thyroid hormones, Thyroid-stimulating hormone, Bile acid

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad hepática específica del embarazo que afecta al 0,1 a 2% de los embarazos, con amplias variaciones geográficas y étnicas. Los síntomas maternos de la enfermedad incluyen prurito, elevación de los ácidos biliares totales (ABT) en suero y deterioro de las pruebas de función hepática⁽¹⁻³⁾. Los niveles de bilirrubina sérica pueden estar elevados en una minoría de casos. Los niveles séricos de ácidos biliares en ayunas representan la prueba de laboratorio definitiva para el diagnóstico. Tiene una etiología



compleja que incluye factores hormonales, ambientales y genéticos⁽⁴⁾. Aunque la etiología subyacente varía, los hallazgos clínicos se asocian a un aumento de los niveles séricos de ABT. La enfermedad da lugar a resultados perinatales adversos, como partos prematuros espontáneos, líquido amniótico teñido de meconio y mortinatos, y estos resultados se correlacionan con los niveles de ABT en el cordón umbilical y en el suero materno⁽⁵⁾. El mecanismo del aumento de los niveles de ácidos biliares y los resultados perinatales adversos no está bien definido⁽⁶⁾. Se subraya que los ácidos biliares elevados pueden causar mortinatos por arritmia cardíaca repentina o vasoespasmo placentario, y aumentar el riesgo de parto prematuro espontáneo al incrementar la sensibilidad y expresión del receptor de oxitocina^(5,7).

La hormona estimulante del tiroides (TSH) es producida por la glándula hipófisis anterior y es el principal regulador de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. La TSH también tiene efectos extratiroideos, y los estudios han demostrado que la TSH puede suprimir la actividad de la 7 α -hidroxilasa de colesterol (CYP7A1), que es la enzima que limita la tasa de síntesis de ácidos biliares en el hígado a través del receptor de la TSH, y puede conducir a una disminución de los niveles de ácidos biliares⁽⁸⁾. Como es sabido, existen dos formas principales de hormonas tiroideas, la triyodotironina (T3), que es la forma activa, y la tiroxina (T4), una prohormona activada por las deiodinasas a nivel celular y circulatorio⁽⁹⁾. La hormona tiroidea interviene en muchos eventos metabólicos a través de los receptores nucleares TH en varios tejidos. El metabolismo de las lipoproteínas está fuertemente influenciado por la hormona tiroidea, y la dislipidemia es común en los trastornos tiroideos. En estudios con animales, se ha demostrado que la hormona tiroidea es eficaz en la conversión de colesterol en ácidos biliares y en la secreción biliar de colesterol y ácidos biliares⁽¹⁰⁾. Todos estos efectos muestran una relación entre el mecanismo de la hormona tiroidea y la vía intrahepática.

En estudios anteriores se ha demostrado un aumento de la frecuencia de CIE en mujeres embarazadas con enfermedad tiroidea⁽¹¹⁾. Sin embargo, hay pocos estudios que evalúen la función tiroidea en casos de CIE⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por lo tanto, en este estudio, nos propusimos evaluar la relación entre los niveles de TSH, tiroxina libre (fT4) y ácidos

biliares y los resultados perinatales mediante la evaluación de las pruebas de función tiroidea en mujeres embarazadas con CIE.

MÉTODOS

Este estudio transversal de casos y controles se realizó con mujeres embarazadas seguidas en el Departamento de Perinatología del Hospital de Formación e Investigación de la Universidad de Ciencias de la Salud Tepecik, Izmir, Turquía, entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021. Los datos se recogieron del sistema de registro digital del hospital. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional local (número de aprobación: 2022/01-13).

Se incluyeron en el estudio las gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo que dieron a luz en nuestro hospital entre las fechas pertinentes. El diagnóstico de CIE se basó en la presencia de prurito asociado a niveles elevados de ABT ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)⁽¹⁵⁾. Las gestantes que dieron a luz en el mismo período y no tenían ninguna enfermedad crónica, mediante aleatorización computarizada representaron un control para cada caso. Se excluyeron del estudio las gestantes con embarazos por fecundación *in vitro*, embarazos múltiples o comorbilidades (trastornos hipertensivos, diabetes mellitus gestacional y pregestacional, enfermedad hepática conocida, enfermedad tiroidea conocida).

Los datos bioquímicos extraídos del suero materno del tercer trimestre fueron los niveles de ABT en ayunas, TSH, fT4, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total. Los casos de CIE se dividieron en dos subgrupos según los niveles de ABT. Los niveles de ABT entre 10 y 40 $\mu\text{mol/L}$ se definieron como CIE leve, y los niveles de ABT de 40 $\mu\text{mol/L}$ y superiores se definieron como CIE grave. Las enfermedades tiroideas se definieron según las directrices del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) de 2020⁽¹⁶⁾. Las gestantes con niveles de TSH $>10 \text{ mIU/L}$ o aquellas con niveles de TSH en el rango de 3 a 10 mIU/L pero con niveles de fT4 por debajo de los valores de referencia del tercer trimestre (0,7 a 1,20 ng/dL) se definieron como hipotiroidismo manifiesto. El hipotiroidismo subclínico se definió como niveles de TSH en el rango de 3 a 10 mIU/L y niveles de fT4 dentro de los valores de



referencia normales específicos del trimestre. El hipertiroidismo manifiesto se definió como niveles de TSH inferiores a 0,3 mIU/L y niveles de fT4 superiores a los valores de referencia. El hipertiroidismo subclínico se definió como niveles de TSH inferiores a 0,3 mIU/L y niveles de fT4 dentro de los valores de referencia normales. La hipotiroxinemia aislada se definió como una concentración de TSH materna normal combinada con una concentración de fT4 por debajo de los valores de referencia.

Se compararon las características maternas (edad, paridad, índice de masa corporal (IMC)), los resultados perinatales (tipo de parto, semana de parto, peso al nacer, puntuación de Apgar y resultados maternos y neonatales adversos), los niveles de TSH, los valores de la hormona tiroidea y los niveles de ABT del grupo de CIE y del grupo de control. Además, se examinó la correlación entre los niveles de TSH, fT4 y ABT.

El análisis de los datos se realizó con el *Statistical Package for the Social Sciences* versión 26.0 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York, EE.UU.). La distribución normal de las variables se evaluó según las pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Si las variables tenían una distribución normal, se utilizó la prueba T de Student, y si las variables no tenían una distribución normal, se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas entre grupos se utilizó la prueba de chi-cuadrado. La prueba de correlación de Spearman se usó para evaluar la correlación entre grupos. Los resultados se consideraron significativos cuando la $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se evaluaron las pruebas de función tiroidea del tercer trimestre y los niveles de ABT de un total de 252 mujeres embarazadas, 126 con CIE y 126 con controles. Las características maternas y los resultados de laboratorio de ambos grupos se presentan en la tabla 1. La edad materna media del grupo con CIE fue de 26 ± 4 , y la del grupo de control fue de 27 ± 4 ($p < 0,001$). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la paridad media, el IMC medio y las tasas de tabaquismo. Los niveles séricos maternos de AST, ALT y bilirrubina total fueron significativamente mayores en el grupo de CIE ($p < 0,001$, $p = 0,042$; respectivamente), y el nivel medio de ABT fue significativamente mayor en el grupo de CIE ($5,69 \pm 1,23$ frente a $32,64 \pm 31,61$; $p < 0,001$). No hubo diferencias significativas en los niveles medios de TSH en suero materno entre los dos grupos ($p = 0,626$), pero el nivel medio de fT4 fue significativamente mayor en el grupo de CIE ($p = 0,003$).

Los resultados maternos y fetales de ambos grupos se presentan en la tabla 2. La semana gestacional media del parto fue significativamente mayor en el grupo de control (39 ± 1 frente a 37 ± 1 , $p < 0,001$), pero no hubo diferencias significativas en la prevalencia de partos prematuros (<37 semanas) entre los dos grupos ($p = 0,292$). La tasa de partos por cesárea fue significativamente mayor en el grupo de CIE (30,9% frente a 47,6%; $p = 0,006$). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la morbilidad materna (trastornos hipertensivos del embara-

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS MATERNAS Y RESULTADOS DE LABORATORIO DEL GRUPO COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO Y DEL GRUPO DE CONTROL.

| | Controles n=126 | CIE n=126 | Valor p |
|---|-------------------------|----------------------------|---------|
| Edad materna (años) (media±DE) | 27±4 | 26±4 | <0,001 |
| IMC durante la prueba (kg/m ²) (media±DE) | 24,04±2,64 | 24,15±2,41 | 0,744 |
| Paridad (n,%) | | | 0,215 |
| Nulípara | 33 (26,2%) | 42 (33,3%) | |
| Múltiparas | 93 (73,8%) | 84 (66,7%) | |
| Fuma (n,%) | 6 (4,7%) | 7 (5,5%) | 0,775 |
| TSH (mIU/L) (media±DE) | 2,10±1,37 | 1,92±1,29 | 0,626 |
| fT4 (ng/dL) (media±DE) | 1,11±0,30 | 1,28±0,57 | 0,003 |
| AST (U/L) (media±DE) mediana (min-max) | 18,61±6,08 or 18 (5-44) | 49,54±59,74 or 29 (12-453) | <0,001 |
| ALT (U/L) (media±DE) mediana (min-max) | 16,70±8,26 or 16 (5-55) | 60,06±69,68 or 33 (10-226) | <0,001 |
| Ácidos biliares totales en sangre (μmol/L) (media±DE) | 5,69±1,23 | 32,64±31,61 | <0,001 |
| Bilirrubina sérica total (mg/dL) (media±DE) | 0,44±0,22 | 0,50±0,30 | 0,042 |

Abreviaturas: DE: desviación estándar, min: mínimo, max: máximo



TABLA 2. RESULTADOS MATERNOS Y FETALES DEL GRUPO COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO Y DEL GRUPO DE CONTROL.

| | Controles n=126 | CIE n=126 | Valor p |
|---|-----------------|-------------|---------|
| Tipo de parto (n,%) | | | 0,006 |
| Parto vaginal | 87 (69,1%) | 66 (52,4%) | |
| Cesárea | 39 (30,9%) | 60 (47,6%) | |
| Trastornos hipertensivos del embarazo (n,%) | 5 (3,9%) | 6 (4,7%) | 0,757 |
| Diabetes mellitus gestacional (n,%) | 6 (4,7%) | 7 (5,5%) | 0,775 |
| Condición tiroidea (n,%) | | | |
| Eutiroides | 121 (95,2%) | 122 (96,9%) | 0,698 |
| Hipotiroidismo subclínico | 3 (2,4%) | 1 (0,8%) | 0,313 |
| Hipotiroidismo manifiesto | 1 (0,8%) | 0 | 0,316 |
| Hipotiroidismo aislado | 0 | 0 | N/A |
| Hipertiroidismo manifiesto | 0 | 1 (0,8%) | 0,316 |
| Hipertiroidismo subclínico | 1 (0,8%) | 2 (1,5%) | 0,561 |
| Número de traslados a la UCI (n,%) | 1 (0,8%) | 2 (1,5%) | 0,561 |
| Mortalidad materna (n,%) | 0 | 0 | N/A |
| Edad gestacional (semana) (media±DE) | 39±1 | 37±1 | <0,001 |
| Prevalencia de parto pretérmino (<37 semanas) (n,%) | 10 (7,9%) | 15 (11,9%) | 0,292 |
| Natimuerto (n,%) | 0 | 0 | N/A |
| Peso al nacer (g) (media±DE) | 3443±421 | 3042±269 | <0,001 |
| Peso bajo al nacer (PBN) (<2500 g) (n,%) | 5 (3,9%) | 6 (4,7%) | 0,757 |
| Líquido amniótico teñido de meconio (n,%) | 9 (7,1%) | 19 (15,1%) | 0,045 |
| Puntaje Apgar (n,%) | | | |
| <7 al 1er minuto | 4 (3,2%) | 14 (11,1%) | 0,014 |
| <7 al 5° minuto | 2 (1,5%) | 8 (6,3%) | 0,052 |
| SDR (n,%) | 2 (1,5%) | 9 (7,1%) | 0,031 |
| Admisión a UCIN (n,%) | 7 (5,6%) | 16 (12,7%) | 0,049 |
| Mortalidad neonatal (n,%) | 0 | 1 (0,8%) | 0,316 |

Abreviaturas: UCI: Unidad de cuidados intensivos, SDR: Síndrome de dificultad respiratoria, UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

zo, diabetes mellitus gestacional, traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y enfermedades tiroideas del tercer trimestre. El peso medio al nacer fue significativamente mayor en el grupo de control (3,443±421 frente a 3,042±269; $p<0,001$), pero las tasas de recién nacidos con peso bajo al nacer (PBN) fueron similares en ambos grupos ($p=0,757$). Los resultados neonatales adversos, como el líquido amniótico teñido de meconio, la puntuación de Apgar al primer minuto <7, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), fueron significativamente mayores en el grupo de CIE ($p<0,05$, para todos).

Los resultados maternos y neonatales del grupo de CIE se evaluaron como CIE leve y grave según los niveles de ABT en suero de la madre (tabla 3). No hubo diferencias significativas en los niveles medios de TSH en suero entre los dos grupos ($p=0,317$), pero los niveles de fT4 fueron signi-

ficativamente mayores en el grupo de CIE grave (1,21±0,38 frente a 1,46±0,88; $p=0,025$). Además, se examinó la correlación entre los niveles de ABT y los niveles de TSH y fT4 en el grupo de CIE (figuras 1 y 2). Hubo una correlación positiva significativa entre los niveles de ABT y los niveles de fT4 ($r = 0,451$, $p<0,01$), pero no se encontró una correlación significativa entre los niveles de ABT y los niveles de TSH ($r = 0,091$, $p>0,01$). Los niveles medios de AST, ALT y bilirrubina total fueron significativamente mayores en el grupo de IE grave ($p<0,05$, para todos). Las semanas gestacionales medias en el momento del parto y el peso al nacer fueron significativamente mayores en el grupo de CIE leve ($p<0,05$, para todos), pero las tasas de partos prematuros (<37 semanas) fueron similares en ambos grupos. Los resultados neonatales adversos, como el líquido amniótico teñido de meconio, la puntuación de Apgar en el primer minuto <7, el SDR y el ingreso en la UCIN fueron significativamente mayores en el grupo de CIE grave ($p<0,05$, para todos).



TABLA 3. RESULTADOS PERINATALES Y HALLAZGOS DE LABORATORIO DEL GRUPO DE COLESTASIS LEVE Y DEL GRUPO DE COLESTASIS GRAVE.

| | Colestasis leve n=94 | Colestasis severa n=32 | Valor p |
|---|----------------------------|-----------------------------|---------|
| TSH (mIU/L) (media±DE) | 2,02±1,37 | 1,75±1,05 | 0,317 |
| ft4 (ng/dL) (media±DE) | 1,21±0,38 | 1,46±0,88 | 0,025 |
| AST (U/L) (media±DE) (min-max) | 37,09±41,76 or 23 (21-294) | 86,10±85,51 or 66 (18-453) | 0,004 |
| ALT (U/L) (media±DE) (min-max) | 41,88±50,41 or 25 (10-336) | 113,48±89,47 or 95 (12-321) | <0,001 |
| Ácidos biliares totales en sangre (µmol/L) (media±DE) | 19,14±8,04 | 72,30±40,72 | <0,001 |
| Bilirubina sérica total (mg/dL) (media±DE) | 0,46±0,27 | 0,63±0,36 | 0,016 |
| Trastornos hipertensivos del embarazo (n,%) | 3 (3,2%) | 3 (9,3%) | 0,156 |
| Diabetes mellitus gestacional (n,%) | 4 (4,2%) | 3 (9,3%) | 0,274 |
| Número de traslados a UCI (n,%) | 1 (1,1%) | 1 (3,1%) | 0,420 |
| Mortalidad materna (n,%) | 0 | 0 | N/A |
| Edad gestacional (semana) (media±DE) | 37±1 | 36±1 | <0,001 |
| Prevalencia de parto pretérmino (<37 semanas) (n,%) | 10 (10,6%) | 5 (15,6%) | 0,451 |
| Natimuerto (n,%) | 0 | 0 | N/A |
| Peso al nacer (g) (media±DE) | 3095±234 | 2884±305 | 0,001 |
| Peso bajo al nacer (PBN) (<2500 g) (n,%) | 4 (4,2%) | 2 (6,2%) | 0,647 |
| Líquido amniótico teñido de meconio (n,%) | 10 (10,6%) | 9 (28,1%) | 0,017 |
| Puntaje Apgar (n,%) | | | |
| <7 al 1er minuto | 7 (7,4%) | 7 (21,8%) | 0,024 |
| <7 al 5° minuto | 4 (4,2%) | 4 (12,5%) | 0,098 |
| SDR (n,%) | 4 (4,2%) | 5 (15,6%) | 0,031 |
| Admisión a UCIN (n,%) | 7 (7,4%) | 9 (28,1%) | 0,002 |
| Mortalidad neonatal (n,%) | 0 | 1 (3,1%) | 0,085 |

Abreviaturas: UCI: Unidad de cuidados intensivos, SDR: Síndrome de dificultad respiratoria, UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

FIGURA 1. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LOS ÁCIDOS BILIARES SÉRICOS TOTALES Y LA TSH EN EL GRUPO DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO (R = -0,091, P>0,01).

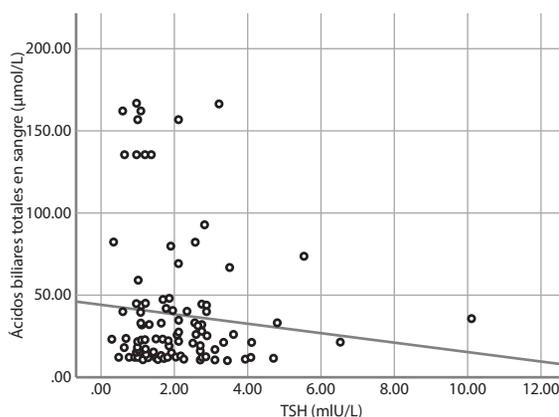
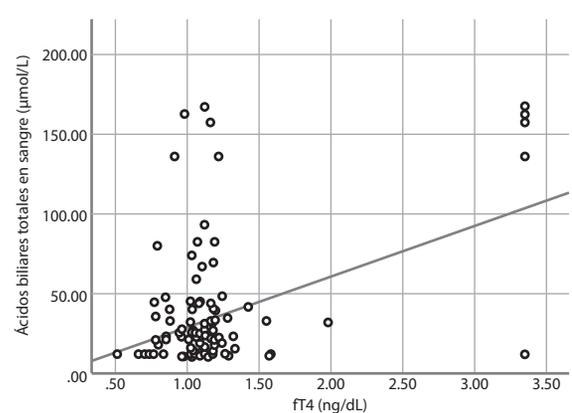


FIGURA 2. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN DE LOS ÁCIDOS BILIARES SÉRICOS TOTALES Y LA FT4 EN EL GRUPO DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO (R = 0,451, P<0,01).



DISCUSIÓN

En este estudio, hemos evaluado las pruebas de la función tiroidea en el tercer trimestre en los casos de CIE sin enfermedad tiroidea conocida y hallamos que los niveles de ft4 eran significativamente más altos en los casos de CIE. Además, había una correlación positiva entre los niveles de ft4 y los niveles de ABT en el grupo de CIE. Los niveles de TSH no estaban correlacionados

con los niveles de ABT y no había diferencias significativas entre los dos grupos. La tasa de partos por cesárea fue significativamente mayor en el grupo de CIE y los resultados neonatales adversos fueron significativamente mayores en el grupo de CIE y CIE grave.

La CIE es una enfermedad específica del embarazo y en estudios anteriores se ha demostrado su asociación con resultados perinatales adver-



sos. Puede causar partos prematuros espontáneos o iatrogénicos, líquido amniótico teñido de meconio, asfixia fetal y mortinatos^(5,15,17). Los resultados perinatales adversos aumentan en correlación con el incremento de los niveles de ABT en la sangre materna y fetal⁽⁵⁾. Sin embargo, sigue siendo difícil predecir completamente los resultados perinatales adversos. La muerte fetal se produce de forma repentina y las evaluaciones del bienestar fetal, tal como la prueba no estresante, son inútiles en la predicción^(18,19). Los esfuerzos por prevenir esta complicación imprevisible también pueden causar un parto prematuro iatrogénico⁽²⁰⁾. Al igual que en estudios anteriores, los casos de CIE se asociaron a resultados perinatales adversos en este estudio. El parto por cesárea, el líquido amniótico teñido de meconio, la puntuación de Apgar baja en el primer minuto, el SDR y las tasas de ingreso en la UCIN fueron significativamente mayores en los casos de CIE. Aunque la semana media de parto fue significativamente menor en los casos de CIE, las tasas de parto prematuro fueron similares a las del grupo de control. Estos resultados perinatales adversos fueron mayores en los casos de CIE grave en relación con el nivel sérico de ABT. Estudios recientes han demostrado que la CIE está asociada a trastornos metabólicos como la dislipidemia, la diabetes gestacional y los trastornos hipertensivos⁽²¹⁾. En este estudio, también se evaluó la prevalencia de enfermedades como la hipertensión y la diabetes gestacional que pueden acompañar a la colestasis y no se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos.

La etiología de la CIE no ha sido dilucidada por completo, pero se ha demostrado su asociación con factores genéticos, endocrinos y ambientales^(4,22,23). Aunque la etiología de la CIE difiere, los hallazgos clínicos se producen con un aumento de los niveles de ABT. Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado y son el punto final inicial del catabolismo del colesterol. Una vía enzimática de múltiples pasos logra esto, y la síntesis está mediada en parte por el primer paso limitante de la tasa, la hidroxilación 7-alfa del colesterol, la enzima CYP7A1 del citocromo P450⁽²⁴⁾. Las hormonas progesterona y estrógeno, cuyas concentraciones aumentan a medida que avanza el embarazo, contribuyen a las modificaciones en el metabolismo de los ácidos biliares⁽²⁵⁾. El estrógeno y sus metabolitos aumentan la actividad de la enzima CYP7A1 y provocan un aumento del

nivel de ácidos biliares. La progesterona tiene un efecto similar a través de los receptores, y debido al aumento de los niveles de estas hormonas durante el embarazo, se produce un aumento del nivel de ABT, aunque ligero, en el embarazo normal⁽²⁵⁾.

La hormona tiroidea es un potente regulador de múltiples vías metabólicas a través de la interacción con sus receptores en diversos tejidos. El metabolismo de las lipoproteínas de la tiroidea se ve fuertemente afectado, y la dislipidemia es común en los trastornos tiroideos. Las hormonas tiroideas permiten la conversión del colesterol en ácidos biliares, y la disminución del colesterol LDL en plasma es una característica del hipertiroidismo. El efecto de la hormona tiroidea en el metabolismo del colesterol es similar al de la hormona del estrógeno y aumenta su conversión en ácido biliar mediante la estimulación de la enzima CYP7A1⁽¹⁰⁾. La TSH es el principal regulador de la síntesis y secreción de la hormona tiroidea. Sin embargo, también se ha informado de que ejerce efectos extratiroideos. La TSH puede suprimir la actividad del CYP7A1 a través del receptor de la TSH (TSHR) en el hígado y hacer que los niveles de ABT disminuyan. Los estudios en animales y humanos han demostrado que las concentraciones de TSH en plasma están fuerte e inversamente correlacionadas con los niveles de ABT en plasma^(8,26,27).

Hay estudios que muestran que la prevalencia de la CIE puede verse afectada en las enfermedades tiroideas durante el embarazo, pero se han realizado pocas investigaciones para evaluar la relación entre los casos de CIE y las hormonas tiroideas⁽¹¹⁾. En primer lugar, Pineda y col. evaluaron los niveles de hormonas tiroideas en la CIE y descubrieron que los niveles de fT3 eran significativamente mayores en los casos de CIE, mientras que los niveles de TSH y fT4 eran similares a los del grupo de control⁽¹³⁾. Sin embargo, este estudio incluyó 26 casos de CIE y no se evaluó la ingesta de hormonas tiroideas de sustitución. Zheng y col. evaluaron los niveles de TSH y de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (TPOAb) en los casos de CIE y descubrieron que los niveles de TSH y TPOAb eran significativamente más altos en los casos de CIE y se correlacionaban positivamente con la gravedad de la CIE. También estudiaron el efecto del tratamiento con ácido ursodesoxicólico y adenosina metionina sobre los niveles de TSH y TPOAb



y mostraron que había una disminución de los niveles de ambas hormonas tanto en los casos de CIE grave como en los leves⁽¹²⁾. Sin embargo, en este estudio no se evaluó la sustitución de la hormona tiroidea ni los niveles de esta, que se espera que afecten los niveles de TSH. En un estudio reciente, Yang y col. evaluaron las hormonas tiroideas, la hormona TSH y los niveles de ABT de mujeres embarazadas en el primer y tercer trimestre en su estudio prospectivo⁽¹⁴⁾. Encontraron que un nivel más alto de fT4 tanto al principio como al final del embarazo se asociaba con una mayor concentración de ABT y un mayor riesgo de CIE. También descubrieron que un nivel elevado de TSH al principio del embarazo se asociaba a una mayor concentración de ABT al principio del embarazo, pero a una menor concentración de ABT posteriormente en el embarazo, y no hubo una relación significativa entre la TSH y la CIE. Los resultados de su estudio mostraron que el hipertiroidismo manifiesto o subclínico puede estar asociado a la CIE.

En este estudio, evaluamos los niveles de TSH y fT4 en el tercer trimestre del embarazo en 126 casos de CIE sin enfermedad tiroidea conocida y que no recibían sustitución de hormonas tiroideas. Encontramos que los niveles de fT4 eran significativamente más altos en los casos de CIE y los niveles de TSH fueron similares a los del grupo de control. Además, los niveles de fT4 eran significativamente más altos en los casos de CIE grave que en los casos de CIE leve, y hubo una correlación positiva entre los niveles de ABT y los niveles de fT4. Cuando se evaluaron los niveles de TSH y fT4 con los valores de referencia específicos del trimestre, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las enfermedades tiroideas. La similitud de las prevalencias de enfermedades tiroideas en los dos grupos puede deberse a que el estudio se diseñó con mujeres embarazadas sin enfermedades tiroideas conocidas y a la baja prevalencia de enfermedades tiroideas en la población.

La limitación de este estudio fue que no pudimos evaluar la relación entre los valores de TSH y fT4 del primer trimestre de las mujeres embarazadas y los niveles de CIE y ABT, ya que las gestantes fueron remitidas a este centro de atención terciaria en el tercer trimestre. Los puntos fuertes de este estudio fueron que se trata de uno de los pocos estudios que examinaron los

niveles de TSH y fT4 en casos de CIE y que no se incluyeron en el estudio gestantes que se sabía tenían una enfermedad tiroidea o que estaban recibiendo terapia de sustitución de hormonas tiroideas que pudieran afectar los niveles de estas hormonas.

En conclusión, este estudio mostró que un mayor nivel de fT4 se asoció con un mayor nivel de ABT, y el nivel de fT4 se asoció con un mayor riesgo de CIE y con la gravedad de la CIE. Sin embargo, el nivel de TSH no se asoció con un mayor nivel de ABT ni con mayor riesgo de CIE. Esta información apoya que la CIE puede estar asociada a la función tiroidea. Se necesitan estudios que evalúen la ABT y los niveles de hormonas tiroideas al principio y al final del embarazo y que examinen el efecto de la sustitución de hormonas tiroideas en los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2019;32(6):997-1003. doi:10.1080/14767058.2017.1397124
2. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosedahl JK, Yawn BP, McKeon K, Hay JE. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J.* 2016;14(2):287-94.e1-2. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.022
3. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;218:33-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.012
4. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(2):141-53. doi:10.1016/j.clinre.2015.12.008
5. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):100.e1-7. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.026
6. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD000493. doi:10.1002/14651858.CD000493.pub2
7. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-33. doi:10.1097/AOG.0000000000000346
8. Song Y, Xu C, Shao S, Liu J, Ing W, Xu J, Qin C, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 α /CYP7A1 axis. *J Hepatol.* 2015;62(5):1171-9. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.006



9. Mendoza A, Hollenberg AN. New insights into thyroid hormone action. *Pharmacol Ther.* 2017;173:135-45. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.02.012
10. Bonde Y, Breuer O, Lütjohann D, Sjöberg S, Angelin B, Rudling M. Thyroid hormone reduces PCSK9 and stimulates bile acid synthesis in humans. *J Lipid Res.* 2014;55(11):2408-15. doi:10.1194/jlr.M051664
11. Zhou M, Wang M, Li J, Luo X, Lei M. Effects of thyroid diseases on pregnancy outcomes. *Exp Ther Med.* 2019;18(3):1807-15. doi:10.3892/etm.2019.7739
12. Zheng HZ, Chen XF. Correlation between changes of serum levels of TSH and TPOAb and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Chin J Dig.* 2018;26:318-24. doi:10.11569/wcj.d.v26.i5.318
13. Pineda G, Aguayo J, Ribalta J, González M, Reyes H. Thyroid function tests in normal pregnancies (third trimester) and in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy or with acute hepatitis in pregnancy. *Rev Med Chil.* 2000;128:35-43.
14. Yang X, Zhang C, Williamson C, Liu Y, Zhou Y, Liu C, et al. Association of Maternal Thyroid Function with Gestational Hypercholanemia. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2022;32(1):97-104. doi:10.1089/thy.2021.0242
15. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Esplin S, Clark EAS, Silver RM, Eller AG. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1913-20. doi:10.1080/14767058.2017.1332036
16. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e261-e274. doi:10.1097/AOG.0000000000003893
17. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohan J, Bacq Y, 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 Lond Engl.* 2019;393(10174):899-909. doi:10.1016/S0140-6736(18)31877-4
18. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang C-C, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):570.e1-8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.021
19. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt 2):528-31. doi:10.1097/AOG.0b013e31818db1c9
20. 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(4 Pt 1):957-60. doi:10.1016/s0002-9378(96)80031-7
21. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120(6):717-23. doi:10.1111/1471-0528.12174
22. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1):76-84. doi:10.1038/ajg.2013.406
23. Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology Baltim Md.* 2016;63(1):4-8. doi:10.1002/hep.28295
24. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr.* 2018;18(2):71-87. doi:10.3727/105221618X15156018385515
25. 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:10.1530/EJE-20-1101
26. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obes Silver Spring Md.* 2009;17(9):1671-7. doi:10.1038/oby.2009.102
27. Song Y, Zhao M, Zhang H, Zhang X, Zhao J, Xu J, Gao L. Thyroid-stimulating hormone levels are inversely associated with serum total bile acid levels: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2016;22(4):420-6. doi:10.4158/EP15844.0R