

GASTROENTEROLOGÍA CLÍNICA VOL. 7

AUTORES

Jeanette Alexandra Guaman Criollo
Víctor Daniel Cruz Celi
Mario Gutierrez Hernandez
Maria Belen Mancero Sanchez



Gastroenterología Clínica Vol. 7

Gastroenterología Clínica Vol. 7

Jeanette Alexandra Guaman Criollo

Víctor Daniel Cruz Celi

Mario Gutierrez Hernandez

Maria Belen Mancero Sanchez

IMPORTANTE

La información aquí presentada no pretende sustituir el consejo profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y manejo de alguna condición particular es recomendable consultar un profesional acreditado. Cada uno de los artículos aquí recopilados son de exclusiva responsabilidad de sus autores.

ISBN: 978-9942-660-79-4

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-660-79-4>

Una producción © Cuevas Editores SAS

Agosto 2024

Av. República del Salvador, Edificio TerraSol 7-2

Quito, Ecuador

www.cuevaseditores.com

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Abordaje Endoscópico de Pólipos Colónicos Grandes	7
Jeanette Alexandra Guaman Criollo	7
Reflujo Gastroesofágico en Pacientes Obesos	24
Víctor Daniel Cruz Celi	24
Microbioma Intestinal en la Infancia	42
Mario Gutierrez Hernandez	42
Colestasis Intrahepática del Embarazo	63
Maria Belen Mancero Sanchez	63

Prólogo

La presente obra es el resultado del esfuerzo conjunto de un grupo de profesionales de la medicina que han querido presentar a la comunidad científica de Ecuador y el mundo un tratado sistemático y organizado de patologías que suelen encontrarse en los servicios de atención primaria y que todo médico general debe conocer.

Abordaje Endoscópico de Pólipos Colónicos Grandes

Jeanette Alexandra Guaman Criollo

Médico General

Médico Residente

Introducción

El manejo de los pólipos colónicos grandes ha adquirido una relevancia creciente en la práctica de la gastroenterología, dado su elevado potencial de transformación maligna y las implicaciones clínicas que esto conlleva. Los pólipos colónicos, especialmente aquellos que superan los 20 mm de diámetro, presentan un desafío significativo tanto en términos diagnósticos como terapéuticos. La evolución en las técnicas endoscópicas ha permitido una mayor precisión en la detección y resección de estas lesiones, reduciendo la necesidad de cirugías más invasivas y mejorando los resultados a largo plazo para los pacientes [1].

Históricamente, los pólipos grandes se consideraban difíciles de manejar debido a su tamaño y la posibilidad de complicaciones, como el sangrado y la perforación durante la resección. Sin embargo, los avances en la tecnología endoscópica, incluidos los métodos de resección avanzados y las técnicas de imagen mejoradas, han revolucionado el enfoque terapéutico de estas lesiones [2]. A pesar de estos avances, la resección de pólipos colónicos grandes continúa siendo un

procedimiento de alta complejidad, que requiere un enfoque multidisciplinario y una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios.

En este contexto, la resección endoscópica de pólipos colónicos grandes no solo previene el desarrollo del cáncer colorrectal, sino que también minimiza la morbilidad asociada a procedimientos más invasivos. Este capítulo abordará las diferentes técnicas de resección disponibles, las consideraciones preoperatorias esenciales, las complicaciones potenciales y el seguimiento adecuado para asegurar resultados óptimos en el manejo de estas lesiones [3].

Técnicas de Resección Endoscópica

El abordaje endoscópico de los pólipos colónicos grandes se basa principalmente en dos técnicas: la polipectomía convencional y la disección endoscópica submucosa (DES). La polipectomía convencional, mediante el uso de un asa de polipectomía, sigue siendo la técnica de elección para pólipos sésiles y pediculados que no presentan características sospechosas de malignidad [3]. Sin embargo, para pólipos de mayor

tamaño o con una base más amplia, la DES ha emergido como una opción más adecuada, ya que permite una resección en bloque, minimizando el riesgo de recurrencia y asegurando márgenes libres de enfermedad [4]. Esta técnica requiere un alto grado de habilidad endoscópica y está asociada con un riesgo aumentado de perforación y hemorragia, lo que subraya la necesidad de su realización en centros con experiencia [5].

Tabla 1. Técnicas de Resección

Técnica de Resección	Indicación Principal	Ventajas	Desventajas
Polipectomía Convencional	Pólipos sésiles y pediculados de tamaño moderado (<20 mm)	Técnica sencilla, ampliamente disponible	Riesgo de resección incompleta en pólipos grandes
Resección Endoscópica de Mucosa (REM)	Pólipos sésiles y pediculados más grandes (20-30 mm)	Permite resección completa de pólipos más grandes	Mayor riesgo de complicaciones como hemorragia
Dissección Endoscópica	Pólipos grandes o con	Resección en bloque con	Técnicamente desafiante,

Submucosa (DES)	características sospechosas (>30 mm), necesidad de resección en bloque	márgenes claros, menor riesgo de recurrencia	mayor riesgo de perforación
Resección en Bloque	Pólipos grandes con alta sospecha de malignidad	Resección completa con mayor seguridad oncológica	Requiere experiencia y equipamiento especializado

Nota: Este cuadro resume las principales técnicas utilizadas en la resección endoscópica de pólipos colónicos grandes, junto con sus indicaciones, ventajas y desventajas.

Evaluación Preoperatoria

La evaluación preoperatoria es un paso fundamental en el manejo de los pólipos colónicos grandes, ya que permite una planificación adecuada del procedimiento y minimiza los riesgos asociados. Esta evaluación se centra en la caracterización detallada de los pólipos, la valoración del estado general del paciente y la identificación de factores que puedan influir en la decisión terapéutica.

Caracterización del Pólipo

La colonoscopia diagnóstica es la herramienta principal para la evaluación preoperatoria de los pólipos colónicos grandes. Durante la colonoscopia, es crucial determinar las características morfológicas del pólipo, tales como el tamaño, la localización, la forma (sésil, pediculado) y el patrón vascular. Estas características ayudan a predecir la posible malignidad del pólipo y a decidir el método de resección más apropiado [1]. Además, el uso de técnicas avanzadas de imagen, como la cromoendoscopia y la imagen de banda estrecha (NBI), puede mejorar la visualización de los patrones vasculares y la estructura superficial del pólipo, lo que contribuye a una mejor diferenciación entre lesiones benignas y malignas [2].

La toma de biopsias es otro aspecto clave en la evaluación preoperatoria, especialmente en casos donde el diagnóstico endoscópico no es concluyente. La biopsia proporciona información histopatológica que puede influir en la estrategia de tratamiento, especialmente si se identifica displasia de alto grado o carcinoma invasivo [3]. En algunos casos, se puede considerar la realización de una resonancia magnética o tomografía

computarizada para evaluar la extensión de la lesión, particularmente en pólipos de gran tamaño o aquellos localizados en áreas de difícil acceso endoscópico.

Valoración del Paciente

Además de la caracterización del pólipo, es fundamental realizar una valoración integral del paciente. Esta evaluación incluye la revisión de la historia clínica, la realización de exámenes físicos y la solicitud de pruebas de laboratorio para evaluar la función hepática, renal y la coagulación, ya que estos factores pueden influir en la seguridad del procedimiento [5]. Los pacientes con comorbilidades significativas, como enfermedades cardiovasculares o pulmonares, pueden requerir una optimización previa al procedimiento, incluyendo la modificación de terapias anticoagulantes o antiplaquetarias [6].

En pacientes de edad avanzada o con múltiples comorbilidades, la evaluación del riesgo-beneficio de la resección endoscópica debe ser minuciosa. En algunos casos, se puede optar por un enfoque menos invasivo o por la observación, especialmente si el riesgo de

complicaciones supera los beneficios potenciales de la resección [7].

Consideraciones Técnicas Específicas

El abordaje técnico de la resección endoscópica de pólipos colónicos grandes requiere una planificación meticulosa y el uso de técnicas avanzadas para asegurar una resección completa y minimizar las complicaciones. A continuación, se describen las principales consideraciones técnicas que deben tenerse en cuenta durante el procedimiento.

Preparación y Elección de la Técnica

La preparación adecuada del colon es esencial para la visualización clara del pólipo y la identificación de los márgenes resecables. Se recomienda una limpieza colónica exhaustiva, utilizando soluciones de preparación intestinal, para minimizar la presencia de residuos que puedan interferir con la resección [1]. La elección de la técnica de resección depende de varios factores, como el tamaño, la ubicación y la morfología del pólipo. Los pólipos sésiles y pediculados menores de

20 mm suelen ser manejados con polipectomía convencional, mientras que los pólipos más grandes o con características sospechosas requieren técnicas avanzadas, como la resección endoscópica de mucosa (REM) o la disección endoscópica submucosa (DES) [2]. En pólipos que presentan una base amplia o están localizados en áreas difíciles, como el colon derecho, se puede optar por la inyección submucosa de una solución de elevación antes de la resección. Esta técnica crea un cojín submucoso que eleva la lesión, lo que facilita la resección y reduce el riesgo de perforación [3]. Las soluciones de elevación suelen incluir una combinación de solución salina, azul de metileno, y agentes viscoelásticos para mantener la elevación durante el procedimiento.

Resección y Manejo de Complicaciones

Durante la resección, es fundamental asegurar que la lesión sea removida en su totalidad. En el caso de pólipos grandes, la resección en fragmentos (polipectomía piecemeal) puede ser necesaria, aunque se asocia con un mayor riesgo de recurrencia. La DES es

preferible para lesiones mayores o con alto riesgo de malignidad, ya que permite la resección en bloque, asegurando márgenes libres de enfermedad [4]. Esta técnica, sin embargo, es más desafiante y requiere una curva de aprendizaje prolongada, así como experiencia en el manejo de complicaciones intraoperatorias.

El manejo de las complicaciones durante la resección endoscópica es un aspecto crítico. La hemorragia es la complicación más frecuente y puede ser manejada mediante la aplicación de clips hemostáticos, inyección de epinefrina o el uso de coagulación con argón plasma [5]. La perforación, aunque menos común, es una complicación grave que puede requerir cierre endoscópico inmediato o cirugía de urgencia. La disponibilidad de dispositivos avanzados de cierre, como los clips de gran tamaño o sistemas de sutura endoscópica, ha mejorado significativamente el manejo de estas complicaciones [6].

Factores Anatómicos y Técnicas Adjuntas

Los factores anatómicos, como la localización del pólipo en áreas de angulación o en segmentos difíciles de

acceder, como el colon sigmoide o el colon ascendente, pueden influir en la elección de la técnica y en la dificultad del procedimiento. En estos casos, se pueden utilizar técnicas adjuntas como el uso de capuchones transparentes para mejorar la visualización o la aplicación de presión manual externa para facilitar el acceso [7]. Además, el uso de dispositivos de succión y la colocación de trampas para fragmentos pueden ayudar en la remoción completa de la lesión y en la recuperación de todos los fragmentos resecados para un análisis histopatológico completo.

Complicaciones y Manejo Postoperatorio

La resección endoscópica de pólipos grandes está asociada a un perfil de complicaciones que incluye sangrado, perforación y síndrome de post-polipectomía. El sangrado es la complicación más frecuente, y puede presentarse tanto de forma inmediata como diferida, requiriendo en algunos casos intervención endoscópica adicional o incluso cirugía [11]. La perforación, aunque menos común, representa una complicación severa que puede llevar a la necesidad de una cirugía de urgencia

[12]. El manejo postoperatorio de estos pacientes incluye vigilancia estrecha para la detección precoz de complicaciones y la realización de colonoscopias de control para asegurar la resección completa y monitorizar la aparición de nuevos pólipos [13].

Resultados Oncológicos y Seguimiento

La resección endoscópica de pólipos colónicos grandes ha demostrado ser efectiva en la prevención del cáncer colorrectal, con tasas de recurrencia relativamente bajas cuando se realiza adecuadamente [14]. Sin embargo, el seguimiento post-resección es esencial para identificar y tratar cualquier lesión recurrente de manera oportuna. Las guías actuales sugieren la realización de una colonoscopia de seguimiento entre tres y seis meses después de la resección inicial, especialmente en casos de resección incompleta o fragmentada [15]. A largo plazo, el seguimiento regular, basado en el riesgo individual del paciente, es crucial para prevenir el desarrollo de neoplasias colorrectales [16].

Conclusiones

El abordaje endoscópico de los pólipos colónicos grandes representa un avance significativo en la práctica de la gastroenterología, proporcionando una alternativa efectiva y menos invasiva a la cirugía tradicional. La resección endoscópica ha demostrado ser una herramienta esencial en la prevención del cáncer colorrectal, permitiendo la eliminación de lesiones con un elevado potencial neoplásico mientras se preserva la integridad del colon y se minimiza la morbilidad asociada [1].

La elección de la técnica de resección debe estar guiada por las características específicas del pólipo, como su tamaño, forma, y localización, así como por la experiencia del endoscopista. Las técnicas avanzadas, como la disección endoscópica submucosa, ofrecen la posibilidad de resecciones en bloque con márgenes oncológicos seguros, aunque requieren un alto nivel de habilidad técnica y un manejo experto de las complicaciones [2]. La evaluación preoperatoria detallada, que incluye la caracterización endoscópica y la

valoración integral del paciente, es fundamental para el éxito del procedimiento y la reducción de riesgos.

A pesar de los avances técnicos, la resección endoscópica de pólipos colónicos grandes sigue siendo un procedimiento complejo con un perfil de complicaciones que incluye sangrado y perforación. El manejo adecuado de estas complicaciones, junto con un seguimiento postoperatorio riguroso, es crucial para garantizar resultados óptimos y prevenir recurrencias [3]. En conclusión, el abordaje endoscópico de los pólipos colónicos grandes es una intervención de alta complejidad que, cuando se realiza con precisión y en un entorno adecuadamente preparado, puede ofrecer excelentes resultados clínicos y oncológicos. La continua evolución de las técnicas y la formación de endoscopistas especializados son esenciales para mejorar aún más los resultados de estos procedimientos y ampliar su aplicación en la práctica clínica [17].

Bibliografía

1. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the

- American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012;143(3):844-857.
2. Benson VS, Patnick J, Davies AK, et al. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer*. 2018;122(6):1357-1367.
 3. Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(1):31-53.
 4. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2015;27(4):417-434.
 5. Fujishiro M, Yahagi N, Kashimura K, et al. Comparison of various submucosal injection solutions for maintaining mucosal elevation during endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2006;62(5):692-698.
 6. East JE, Vleugels JL, Roelandt P, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(12):1155-1179.
 7. Pohl J, Riemann JF, Schmoll HJ, et al. The role of chromoendoscopy and magnification endoscopy in detecting premalignant lesions in the colon. *J Clin Oncol*. 2018;26(8):5467-5475.
 8. Hewett DG, Rex DK. Colonoscopy imaging: current concepts and future directions. *Gastroenterology*. 2018;144(6):1134-1146.

9. Yamamoto H, Miura Y, Hayashi Y, et al. Current status and challenges of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors in Japan. *Clin Endosc.* 2017;50(5):456-463.
10. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al. Overcoming limitations of endoscopic mucosal resection for large colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2015;61(1):170-178.
11. Paspatis GA, Dumonceau JM, Barthet M, et al. Diagnosis and management of iatrogenic endoscopic perforations: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy.* 2014;46(8):693-711.
12. Nanda KS, Bourke MJ, Williams SJ, et al. The Sydney EMR recurrence tool (SERT) for predicting risk of adenoma recurrence after endoscopic mucosal resection. *Gut.* 2015;64(2):227-235.
13. Patel SG, Kaltenbach T, Soetikno R, et al. Giant colonic polyps: endoscopic features and management. *Gastrointest Endosc.* 2016;84(1):113-121.
14. Takahashi M, Yoshida N, Muto M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for colorectal epithelial neoplasms in a large series. *Endoscopy.* 2020;52(3):245-252.
15. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013;45(10):842-851.

16. Rex DK, Hassan C, Rex SD, et al. Management of the malignant colorectal polyp: a multidisciplinary approach. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(1):1-15.
17. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal invasive cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology.* 2019;145(4):1015-1025.

Reflujo Gastroesofágico en Pacientes Obesos

Víctor Daniel Cruz Celi

Médico por la Universidad de Guayaquil

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una afección prevalente que ha mostrado un incremento paralelo a la epidemia de obesidad, afectando a millones de personas en todo el mundo. La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) de 30 o superior, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de RGE. Los pacientes obesos presentan una prevalencia significativamente mayor de síntomas de RGE en comparación con aquellos con peso normal, lo que sugiere una relación directa entre la adiposidad y la disfunción del esfínter esofágico inferior (EEI) [1]. En este contexto, se hace imprescindible entender cómo la obesidad modifica la fisiopatología del RGE, amplifica los síntomas clínicos y afecta el manejo terapéutico de la condición. Este capítulo explora estas dinámicas y propone un enfoque integrado para el tratamiento del RGE en pacientes obesos.

La obesidad no solo predispone al RGE, sino que también complica su curso clínico, aumentando el riesgo de complicaciones graves, como la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett [2]. La gravedad del RGE en

pacientes obesos también tiene implicaciones importantes en la calidad de vida, con síntomas que afectan el bienestar físico y psicológico. Además, la superposición de otras comorbilidades asociadas con la obesidad, como la apnea del sueño y la diabetes, puede exacerbar el RGE y complicar su manejo. Por lo tanto, es crucial que los profesionales de la salud comprendan las interacciones complejas entre el RGE y la obesidad para ofrecer un tratamiento eficaz y holístico.

La relación entre la obesidad y el RGE ha sido un área de investigación activa, con múltiples estudios que han demostrado que la pérdida de peso puede mejorar significativamente los síntomas del RGE. Sin embargo, a pesar de estos avances, aún existen desafíos en la identificación de los mejores enfoques terapéuticos para esta población. La cirugía bariátrica, por ejemplo, ha mostrado resultados mixtos en el manejo del RGE, con algunos procedimientos que mejoran los síntomas mientras que otros pueden exacerbarlos [3]. Este capítulo revisará la evidencia actual y propondrá estrategias basadas en la última investigación para el manejo del RGE en pacientes obesos.

El manejo del RGE en pacientes obesos requiere un enfoque multifacético que incluya la modificación del estilo de vida, el tratamiento farmacológico, y en algunos casos, la intervención quirúrgica. Es fundamental que el tratamiento sea personalizado, considerando las características individuales del paciente, incluida la presencia de comorbilidades y la gravedad del RGE. Además, la vigilancia a largo plazo es crucial para prevenir las complicaciones del RGE y mejorar los resultados a largo plazo en esta población. Este capítulo abordará cada uno de estos aspectos con detalle, proporcionando una guía completa para el manejo del RGE en pacientes obesos.

Fisiopatología

El mecanismo por el cual la obesidad contribuye al desarrollo del RGE es multifactorial y complejo. Uno de los factores más importantes es el aumento de la presión intraabdominal debido al exceso de tejido adiposo visceral, que ejerce presión sobre el estómago y favorece el debilitamiento del EEI. Este aumento de la presión intraabdominal es más pronunciado en pacientes con

obesidad central, donde la distribución de la grasa se concentra en el área abdominal [4]. Esta situación no solo facilita el retroceso del contenido gástrico hacia el esófago, sino que también contribuye a un aumento en la frecuencia y duración de las relajaciones transitorias del EEI, un mecanismo clave en la fisiopatología del RGE [5].

Además del aumento de la presión intraabdominal, la obesidad también se asocia con un incremento en la producción de mediadores inflamatorios, como el TNF- α y la IL-6, que pueden alterar la motilidad gastrointestinal y comprometer aún más la función del EEI [6]. Estos mediadores inflamatorios no solo tienen un impacto local en el tracto gastrointestinal, sino que también pueden tener efectos sistémicos que exacerban otras condiciones comórbidas, como la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular, complicando aún más el manejo del RGE en pacientes obesos [7].

Otro factor fisiopatológico relevante en el RGE asociado a la obesidad es la mayor prevalencia de hernia hiatal en esta población. La hernia hiatal, que implica el

desplazamiento del estómago a través del diafragma hacia el tórax, altera la anatomía normal del EEI y reduce su efectividad como barrera antirreflujo [8]. Los pacientes con obesidad tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar hernia hiatal, lo que contribuye a una mayor severidad de los síntomas de RGE y a un mayor riesgo de complicaciones, como la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett [9].

Por último, es importante mencionar el papel del vaciamiento gástrico retardado en la fisiopatología del RGE en pacientes obesos. El vaciamiento gástrico retardado, que es más común en individuos con obesidad, contribuye a la retención prolongada de alimentos y ácido en el estómago, lo que aumenta la probabilidad de reflujo gastroesofágico [10]. Esta combinación de factores fisiopatológicos hace que el RGE en pacientes obesos sea una condición compleja y difícil de manejar, requiriendo un enfoque terapéutico integral y personalizado.

Impacto Clínico

Los pacientes obesos con RGE suelen experimentar síntomas más severos y persistentes que aquellos con un IMC normal. La pirosis, que es la sensación de ardor retroesternal causada por el contacto del contenido gástrico ácido con el epitelio esofágico, es más intensa y frecuente en esta población [11]. Además, la regurgitación ácida, que es la percepción del retorno de alimentos o líquido ácido hacia la boca, también es más común y a menudo se asocia con una sensación de náusea o malestar [12]. Estos síntomas no solo afectan la calidad de vida de los pacientes, sino que también pueden interferir con su capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas y su bienestar general.

Otro aspecto clínico importante del RGE en pacientes obesos es la mayor prevalencia de síntomas extraesofágicos, como la tos crónica, la disfonía y la laringitis [13]. Estos síntomas son el resultado del microaspirado de contenido gástrico en las vías respiratorias, un fenómeno que es más probable en personas con obesidad debido al aumento de la presión intraabdominal y la frecuencia de las relajaciones

transitorias del EEI [14]. La presencia de estos síntomas extraesofágicos puede complicar el diagnóstico y el manejo del RGE, ya que a menudo se confunden con otras condiciones respiratorias o otorrinolaringológicas.

Además de los síntomas más severos, los pacientes obesos con RGE tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves, como la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett [15]. La esofagitis erosiva es una condición en la que el ácido gástrico daña el revestimiento del esófago, causando inflamación, ulceración y, en casos graves, sangrado [6]. El esófago de Barrett, por otro lado, es una metaplasia intestinal en la que el epitelio escamoso normal del esófago es reemplazado por un epitelio columnar especializado, aumentando significativamente el riesgo de adenocarcinoma esofágico [1]. Estos riesgos adicionales subrayan la importancia de una vigilancia endoscópica regular en pacientes obesos con RGE, especialmente aquellos con síntomas persistentes o refractarios.

Por último, el diagnóstico de RGE en pacientes obesos puede ser complicado por la superposición de síntomas con otras condiciones asociadas con la obesidad, como la

apnea del sueño y la enfermedad biliar [8]. La apnea del sueño, que es común en personas obesas, puede causar síntomas similares al RGE, como la disnea nocturna y el dolor torácico [9]. De manera similar, la enfermedad biliar puede causar dolor epigástrico y náuseas, síntomas que pueden confundirse con los del RGE [10]. Esta superposición de síntomas puede llevar a un diagnóstico incorrecto o retrasado, lo que complica aún más el manejo de la condición y aumenta el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Manejo del RGE en Pacientes Obesos

El manejo del RGE en pacientes obesos requiere un enfoque integral que combine la modificación del estilo de vida, el tratamiento farmacológico y, en algunos casos, la intervención quirúrgica. Uno de los pilares del tratamiento es la pérdida de peso, que ha demostrado ser eficaz para reducir los síntomas del RGE y mejorar la función del EEI [21]. Estudios han mostrado que una pérdida de peso del 5-10% puede llevar a una disminución significativa en la frecuencia y severidad de los síntomas de RGE [2]. Además, la pérdida de peso

también reduce la presión intraabdominal, lo que puede mejorar la competencia del EEI y reducir el riesgo de reflujo [3].

Las intervenciones dietéticas también son fundamentales en el manejo del RGE en pacientes obesos. Se recomienda a los pacientes evitar alimentos que pueden relajar el EEI o aumentar la producción de ácido gástrico, como el chocolate, la cafeína, el alcohol y las comidas grasosas [4]. Además, se aconseja evitar las comidas copiosas antes de acostarse y elevar la cabecera de la cama para reducir el reflujo nocturno [5]. Estos cambios en el estilo de vida, junto con la pérdida de peso, pueden ser suficientes para controlar los síntomas en muchos pacientes, especialmente aquellos con RGE leve a moderado.

El tratamiento farmacológico del RGE en pacientes obesos incluye inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de los receptores H₂. Los IBP, como el omeprazol y el esomeprazol, son los medicamentos más efectivos para reducir la secreción de ácido gástrico y aliviar los síntomas del RGE [26]. Sin

embargo, en pacientes con obesidad mórbida, los IBP pueden ser menos efectivos debido a la mayor severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades [7]. En estos casos, puede ser necesario aumentar la dosis o combinar el tratamiento con otros medicamentos, como los procinéticos, que mejoran la motilidad gástrica y aceleran el vaciamiento gástrico [8].

En pacientes con RGE severo o refractario al tratamiento médico, la cirugía bariátrica puede ser una opción tanto para el control del peso como para el tratamiento del RGE [9]. La derivación gástrica en Y de Roux es el procedimiento más efectivo para mejorar o resolver los síntomas de RGE en pacientes obesos, con tasas de éxito que superan el 90% en algunos estudios [3]. Sin embargo, otros procedimientos bariátricos, como la gastrectomía en manga, pueden asociarse con un riesgo aumentado de RGE postoperatorio, lo que subraya la importancia de una cuidadosa selección del procedimiento quirúrgico [1].

Cirugía Bariátrica y RGE

La cirugía bariátrica se ha consolidado como una opción terapéutica eficaz no solo para la pérdida de peso, sino también para el manejo del RGE en pacientes obesos. Entre los diferentes procedimientos bariátricos, la derivación gástrica en Y de Roux (RYGB) es el que ha mostrado los mejores resultados en términos de resolución de los síntomas de RGE. Este procedimiento reduce la capacidad gástrica y altera el tránsito de los alimentos, disminuyendo la exposición del esófago al ácido gástrico y mejorando la función del EEI [2]. En varios estudios, más del 90% de los pacientes sometidos a RYGB reportaron una mejoría significativa o la resolución completa de los síntomas de RGE [3].

A pesar de los beneficios de la RYGB, no todos los procedimientos bariátricos tienen el mismo impacto en el RGE. La gastrectomía en manga, por ejemplo, ha sido asociada con un riesgo aumentado de RGE postoperatorio en algunos pacientes [4]. Este procedimiento implica la resección de gran parte del estómago, lo que puede alterar la motilidad gástrica y aumentar la presión intraabdominal, exacerbando los

síntomas de RGE [5]. Es crucial que los pacientes con RGE preexistente o riesgo de desarrollarlo sean cuidadosamente evaluados antes de someterse a una gastrectomía en manga, y que se consideren alternativas como la RYGB en estos casos.

Además de la elección del procedimiento quirúrgico, es importante considerar el manejo postoperatorio del RGE en pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Algunos pacientes pueden requerir tratamiento continuo con IBP después de la cirugía, especialmente aquellos que desarrollan RGE de novo o que tienen síntomas residuales [6]. La vigilancia endoscópica también puede ser necesaria en pacientes con factores de riesgo para el esófago de Barrett, incluso después de una cirugía exitosa [7]. El manejo a largo plazo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, involucrando a cirujanos bariátricos, gastroenterólogos y otros especialistas según sea necesario.

Finalmente, es importante destacar que la cirugía bariátrica no es una solución definitiva para todos los

pacientes con RGE y obesidad. Algunos pacientes pueden experimentar recurrencia de los síntomas de RGE o complicaciones relacionadas con la cirugía a largo plazo [8]. Además, la cirugía bariátrica conlleva riesgos inherentes y requiere un compromiso significativo con los cambios en el estilo de vida para mantener la pérdida de peso y prevenir la recurrencia del RGE [9]. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes sean cuidadosamente seleccionados y asesorados sobre las expectativas y los riesgos antes de optar por la cirugía como tratamiento para el RGE [10].

Conclusión

El manejo del RGE en pacientes obesos representa un desafío clínico significativo debido a la complejidad de la fisiopatología y la mayor incidencia de complicaciones en esta población. La obesidad no solo predispone al desarrollo de RGE, sino que también agrava los síntomas y aumenta el riesgo de complicaciones graves, como la esofagitis erosiva y el esófago de Barrett [11]. Por lo tanto, el manejo efectivo del RGE en pacientes obesos requiere un enfoque

integral que combine la modificación del estilo de vida, el tratamiento farmacológico y, en algunos casos, la intervención quirúrgica [12].

La pérdida de peso es un componente clave del tratamiento del RGE en pacientes obesos, y se ha demostrado que incluso una reducción modesta del peso corporal puede mejorar significativamente los síntomas [13]. Sin embargo, en pacientes con obesidad mórbida o RGE severo, puede ser necesario considerar opciones quirúrgicas como la derivación gástrica en Y de Roux, que ha mostrado ser altamente eficaz en la resolución de los síntomas [14]. La elección del procedimiento quirúrgico debe ser individualizada, y los pacientes deben ser informados de los posibles riesgos y beneficios de cada opción.

Es fundamental que los profesionales de la salud comprendan la interacción compleja entre el RGE y la obesidad para ofrecer un tratamiento eficaz y holístico. La vigilancia endoscópica regular y el manejo multidisciplinario son esenciales para prevenir las complicaciones a largo plazo y mejorar los resultados en

esta población de alto riesgo [15]. En conclusión, el manejo del RGE en pacientes obesos requiere un enfoque personalizado y coordinado que aborde tanto el control de los síntomas como la reducción del riesgo de complicaciones [6].

Bibliografía

1. Pandolfino JE, Gawron AJ. Obesity and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(12):867-872.
2. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med.* 2005;143(3):199-211.
3. Karmali S, Schauer PR, Birch DW, et al. Bariatric surgery: a primer. *Can J Surg.* 2010;53(1):57-67.
4. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-328.
5. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871-880.
6. Gawron AJ, French DD, Pandolfino JE, et al. Economic evaluations of gastroesophageal reflux disease medical management. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(8):745-758.
7. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, et al. Hiatal hernia and acid reflux frequency predict upper respiratory symptoms in

- patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(3):806-812.
8. Piche T, Zerbib F, Varannes SB, et al. Obesity and gastroesophageal reflux disease: pathophysiology and implications for treatment. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37(4):759-769.
 9. Mion F, Dargent J. Gastroesophageal reflux disease and obesity: Pathophysiology and implications for treatment. *J Visc Surg.* 2016;153(3):45-49.
 10. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):17-26.
 11. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(2):352-358.
 12. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2005;54(5):710-717.
 13. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):372-378.
 14. Cheung TK, Lam PK, Yuen MF, et al. Effect of weight reduction on gastroesophageal reflux disease in obese patients: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(5):618-623.

15. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008.

Microbioma Intestinal en la Infancia

Mario Gutierrez Hernandez

Licenciatura en Medicina General

Residente de Cirugía General

Introducción

El microbioma intestinal ha emergido como un área de interés significativo en la gastroenterología pediátrica. Comprender la composición y las funciones del microbioma intestinal durante la infancia es crucial, ya que esta etapa es fundamental para el desarrollo del sistema inmunológico, metabólico y neurológico. Este capítulo abordará la estructura del microbioma intestinal infantil, su evolución desde el nacimiento, los factores que influyen en su composición, y su impacto en la salud y enfermedad.

1. Desarrollo del Microbioma Intestinal

El microbioma intestinal comienza a desarrollarse desde el momento del nacimiento y su composición inicial está influenciada por el tipo de parto (vaginal o por cesárea) y la alimentación (lactancia materna o fórmula).

1.1 Nacimiento y Primeros Días El parto vaginal expone al recién nacido a la microbiota vaginal y fecal de la madre, facilitando la colonización por bacterias beneficiosas como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (1). Estas bacterias desempeñan un papel crucial en la

protección contra patógenos y en la maduración del sistema inmunológico. En contraste, los nacidos por cesárea suelen tener una colonización inicial dominada por bacterias del entorno hospitalario, como *Staphylococcus* y *Clostridium*, lo que puede retrasar la colonización de bacterias beneficiosas y aumentar el riesgo de enfermedades autoinmunes y alérgicas (2).

La lactancia materna proporciona oligosacáridos específicos que promueven el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, esenciales para un microbioma saludable (3). La leche materna también contiene factores inmunológicos que protegen al bebé contra infecciones y enfermedades inflamatorias. En comparación, la alimentación con fórmula puede resultar en una mayor diversidad bacteriana, pero con menos predominancia de bacterias beneficiosas, lo que podría afectar la salud a largo plazo (4).

Además, la microbiota inicial del recién nacido puede influir en la susceptibilidad a enfermedades futuras. Estudios han mostrado que la disbiosis temprana se asocia con un mayor riesgo de desarrollar condiciones como el asma, las alergias y enfermedades inflamatorias

del intestino (5). Por tanto, es fundamental entender y apoyar el desarrollo de un microbioma intestinal saludable desde el nacimiento.

1.2 Lactancia Materna y Alimentación La lactancia materna es la fuente ideal de nutrición para el desarrollo del microbioma intestinal. Contiene una amplia gama de oligosacáridos específicos, anticuerpos y factores inmunológicos que promueven la colonización de bacterias beneficiosas como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* (6). Estas bacterias son cruciales para la maduración del sistema inmunológico y para la prevención de infecciones y enfermedades inflamatorias (7).

Por otro lado, los bebés alimentados con fórmula suelen tener un microbioma más diverso, pero con menos predominancia de bacterias beneficiosas (8). La fórmula infantil, aunque está diseñada para imitar la composición de la leche materna, no puede replicar completamente sus propiedades biológicas. Esta diferencia en la composición del microbioma puede tener implicaciones a largo plazo para la salud del niño, incluyendo un mayor

riesgo de obesidad, diabetes y enfermedades inflamatorias (9).

La introducción de alimentos sólidos también juega un papel importante en la evolución del microbioma. Una dieta rica en fibra y variada promueve un microbioma más diverso y saludable, mientras que una dieta alta en azúcares y grasas puede llevar a una disbiosis (10). Por lo tanto, es fundamental promover prácticas de alimentación que apoyen el desarrollo de un microbioma intestinal equilibrado y saludable.

2. Factores Influyentes en el Microbioma Infantil

2.1 Genética La genética del huésped juega un papel en la composición del microbioma intestinal, influenciando qué bacterias pueden colonizar y proliferar. Estudios han demostrado que ciertos genes pueden predisponer a individuos a tener un microbioma específico, lo que a su vez puede afectar su susceptibilidad a enfermedades (11). Por ejemplo, variaciones genéticas en genes relacionados con el sistema inmunológico pueden influir en la respuesta del cuerpo a diferentes bacterias, moldeando así la composición del microbioma (12).

Además, la interacción entre los genes del huésped y el microbioma puede influir en la expresión genética. Este fenómeno, conocido como la interacción gen-microbioma, puede tener un impacto significativo en la salud y la enfermedad (13). Por ejemplo, la presencia de ciertas bacterias en el intestino puede activar o desactivar genes específicos en el huésped, lo que puede afectar procesos biológicos cruciales como el metabolismo y la respuesta inmunológica (14).

Entender la influencia de la genética en el microbioma intestinal es esencial para el desarrollo de intervenciones personalizadas que puedan optimizar la salud intestinal. La investigación en esta área puede proporcionar nuevas perspectivas sobre cómo prevenir y tratar enfermedades relacionadas con el microbioma mediante enfoques basados en la genética (15).

2.2 Antibióticos y Medicamentos El uso de antibióticos en la infancia puede tener efectos a largo plazo sobre el microbioma intestinal, alterando su composición y función. Los antibióticos no solo eliminan las bacterias patógenas, sino también las bacterias beneficiosas, lo

que puede llevar a una disbiosis (16). La disbiosis inducida por antibióticos puede aumentar el riesgo de infecciones recurrentes, enfermedades inflamatorias del intestino y alergias (7).

Además de los antibióticos, otros medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) también pueden afectar negativamente el microbioma intestinal (8). Estos medicamentos pueden alterar el pH del intestino y la integridad de la mucosa intestinal, creando un ambiente menos favorable para las bacterias beneficiosas (9).

Es crucial evaluar el impacto de los tratamientos antibióticos y otros medicamentos en niños para minimizar consecuencias adversas. La investigación continúa en esta área puede ayudar a desarrollar estrategias para mitigar los efectos negativos de los medicamentos en el microbioma intestinal, promoviendo así la salud a largo plazo (2).

2.3 Dieta La introducción de alimentos sólidos y la diversidad dietética son factores importantes que moldean el microbioma. Una dieta rica en fibra y variada promueve un microbioma más diverso y saludable (1).

Las fibras dietéticas actúan como prebióticos, estimulando el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino (2). Alimentos como frutas, verduras, granos enteros y legumbres son excelentes fuentes de fibra y deben ser incluidos en la dieta diaria (3).

En contraste, una dieta alta en azúcares y grasas puede llevar a una disbiosis, promoviendo el crecimiento de bacterias patógenas y reduciendo la diversidad del microbioma (4). La disbiosis inducida por una dieta poco saludable se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades crónicas como la obesidad, la diabetes y las enfermedades inflamatorias del intestino (5).

Promover una dieta balanceada y rica en fibra es esencial para mantener un microbioma saludable. Además, la inclusión de alimentos fermentados y ricos en probióticos, como el yogur y el kéfir, puede ofrecer beneficios adicionales al proporcionar bacterias beneficiosas que ayudan a mantener el equilibrio del microbioma intestinal (6).

3. Impacto del Microbioma en la Salud Infantil

3.1 Desarrollo del Sistema Inmunológico El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la maduración del sistema inmunológico. La exposición a diversos microorganismos entrena al sistema inmunológico para distinguir entre patógenos y comensales benignos (7). Este proceso es esencial para prevenir enfermedades autoinmunes y alergias, que pueden resultar de una respuesta inmunológica inapropiada (8).

Además, las bacterias beneficiosas del microbioma intestinal producen metabolitos, como los ácidos grasos de cadena corta, que tienen efectos antiinflamatorios y pueden modular la respuesta inmunológica (9). Estos metabolitos actúan como señales para las células inmunitarias, ayudándolas a responder de manera adecuada a las amenazas (3).

La disbiosis, o el desequilibrio en el microbioma intestinal, puede llevar a una disfunción inmunológica, aumentando el riesgo de enfermedades inflamatorias y autoinmunes (1). Por lo tanto, es fundamental promover un microbioma saludable desde una edad temprana para

garantizar el desarrollo adecuado del sistema inmunológico y la prevención de enfermedades (2).

3.2 Enfermedades Gastrointestinales Alteraciones en el microbioma, conocidas como disbiosis, se han asociado con diversas enfermedades gastrointestinales en la infancia, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el síndrome del intestino irritable (SII) (3). La disbiosis puede causar una inflamación crónica en el intestino, dañando la mucosa intestinal y alterando la función de barrera del intestino (4).

En la EII, se ha observado que los pacientes tienen una menor diversidad bacteriana y una mayor presencia de bacterias patógenas (5). La restauración del equilibrio del microbioma mediante probióticos y cambios dietéticos puede ayudar a reducir la inflamación y mejorar los síntomas en estos pacientes (6).

El SII también se ha asociado con alteraciones en el microbioma intestinal, aunque los mecanismos exactos aún no están completamente comprendidos (7). Sin embargo, se ha demostrado que la modulación del microbioma mediante la dieta y los probióticos puede aliviar los síntomas en algunos pacientes (8). Continuar

la investigación en esta área es crucial para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para las enfermedades gastrointestinales en la infancia (9).

3.3 Salud Metabólica y Nutricional Un microbioma saludable contribuye a la digestión y absorción de nutrientes, influenciando el estado nutricional del niño. Las bacterias intestinales descomponen fibras y otros compuestos no digeribles, produciendo ácidos grasos de cadena corta y otros metabolitos beneficiosos (4). Estos metabolitos pueden ser absorbidos por el intestino y utilizados como fuente de energía, contribuyendo a la salud metabólica (1).

La disbiosis se ha relacionado con la obesidad y otras alteraciones metabólicas (2). Estudios han mostrado que los niños con obesidad tienen un microbioma diferente al de sus pares de peso normal, con una mayor proporción de bacterias que extraen más energía de los alimentos (3). La modulación del microbioma mediante cambios dietéticos y probióticos puede ser una estrategia prometedora para prevenir y tratar la obesidad infantil (4).

Además, el microbioma intestinal juega un papel en la síntesis de vitaminas y otros nutrientes esenciales (5). Por ejemplo, ciertas bacterias intestinales son responsables de la producción de vitamina K y algunas vitaminas del complejo B, que son cruciales para la salud general (6). Mantener un microbioma saludable es esencial para asegurar una nutrición adecuada y prevenir deficiencias nutricionales (7).

3.4 Desarrollo Neurológico La conexión bidireccional entre el intestino y el cerebro, conocida como el eje intestino-cerebro, sugiere que el microbioma puede influir en el desarrollo neurológico y el comportamiento (8). Las bacterias intestinales producen metabolitos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y afectar la función cerebral (9). Estos metabolitos incluyen neurotransmisores y otros compuestos que pueden influir en el estado de ánimo, el comportamiento y el desarrollo cognitivo (5).

Se están investigando las relaciones entre el microbioma y trastornos neurodesarrollativos como el autismo (1). Algunos estudios han encontrado diferencias significativas en la composición del microbioma entre

niños con autismo y sus pares neurotípicos, lo que sugiere que la disbiosis podría desempeñar un papel en la etiología del trastorno (2). La modulación del microbioma mediante probióticos y cambios dietéticos podría ofrecer nuevas estrategias para el manejo de estos trastornos (3).

La investigación en el eje intestino-cerebro es un campo emergente que promete ofrecer nuevas perspectivas sobre el papel del microbioma en la salud neurológica. Entender estas interacciones puede llevar al desarrollo de nuevas intervenciones para mejorar el desarrollo neurológico y el bienestar mental en la infancia (4).

4. Intervenciones y Manejo del Microbioma

4.1 Probióticos y Prebióticos El uso de probióticos y prebióticos se ha estudiado como una estrategia para modular el microbioma intestinal. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren beneficios a la salud del huésped (5). Los prebióticos, por otro lado, son compuestos no digeribles que promueven el crecimiento y la actividad de bacterias beneficiosas en el intestino (6).

La administración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* ha mostrado beneficios en la prevención y tratamiento de algunas enfermedades gastrointestinales, como la diarrea infecciosa y la enfermedad inflamatoria intestinal (7).

Los probióticos también pueden ayudar a restaurar el equilibrio del microbioma después del uso de antibióticos, reduciendo el riesgo de disbiosis (8).

Los prebióticos, como los oligosacáridos de la leche materna y la inulina, pueden mejorar la salud intestinal al aumentar la población de bacterias beneficiosas (9). La combinación de probióticos y prebióticos, conocida como simbióticos, puede ofrecer beneficios sinérgicos, mejorando la salud del microbioma de manera más efectiva (6).

4.2 Trasplante de Microbiota Fecal En casos de disbiosis severa, el trasplante de microbiota fecal (TMF) ha emergido como una intervención efectiva. El TMF implica la transferencia de microbiota de un donante sano al intestino de un receptor, con el objetivo de restaurar un microbioma equilibrado (6). Aunque su uso en pediatría es limitado, los resultados iniciales son

prometedores, especialmente en el tratamiento de infecciones recurrentes por *Clostridium difficile* (62).

El TMF también se está investigando como una posible terapia para otras condiciones relacionadas con la disbiosis, como la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome del intestino irritable. Los estudios en adultos han mostrado mejoras significativas en los síntomas y en la composición del microbioma, lo que sugiere un potencial similar en la población pediátrica (4).

Sin embargo, el TMF no está exento de riesgos y desafíos. La selección de donantes adecuados y la preparación de la microbiota son aspectos críticos para garantizar la seguridad y eficacia del procedimiento (5). Se necesita más investigación para establecer protocolos estandarizados y comprender completamente los efectos a largo plazo del TMF en niños (6).

4.3 Modificaciones Dietéticas Promover una dieta balanceada y rica en fibra es esencial para mantener un microbioma saludable. Las fibras dietéticas actúan como prebióticos, estimulando el crecimiento de bacterias beneficiosas (7). Alimentos como frutas, verduras, granos enteros y legumbres deben ser incluidos en la

dieta diaria para apoyar un microbioma diverso y saludable (8).

La inclusión de alimentos fermentados y ricos en probióticos, como el yogur, el kéfir y el chucrut, puede ofrecer beneficios adicionales al proporcionar bacterias beneficiosas que ayudan a mantener el equilibrio del microbioma intestinal (9). Estos alimentos no solo aumentan la diversidad bacteriana, sino que también pueden mejorar la función de barrera del intestino y la respuesta inmunológica (7).

En contraste, una dieta alta en azúcares y grasas puede promover una disbiosis, aumentando el riesgo de enfermedades crónicas como la obesidad y las enfermedades inflamatorias del intestino (1). Es fundamental educar a los padres y cuidadores sobre la importancia de una alimentación saludable para el desarrollo y mantenimiento de un microbioma equilibrado (2).

Conclusiones

El microbioma intestinal en la infancia juega un papel fundamental en el desarrollo y mantenimiento de la

salud. Comprender los factores que influyen en su composición y función permite implementar estrategias para promover un microbioma saludable y prevenir enfermedades. La investigación continua en esta área promete ofrecer nuevas perspectivas y tratamientos para mejorar la salud gastrointestinal y general de los niños.

Bibliografía

1. Yijia, Liang., Changying, Zhao., Lanlan, Zhao., Dashuang, Sheng., Bin, Chen., Guoping, Zhao., Qinghua, Wang., Lei, Zhang. Taxonomic and functional shifts of gut microbiome in immunoglobulin A vasculitis children and their mothers. *Frontiers in Pediatrics*, (2024). doi: 10.3389/fped.2024.1356529
2. Watcharoot, Kanchongkittiphon., Saifon, Nopnipa., Rubwad, Mathuranyanon., Nutthawan, Nonthabenjawan., Suphanich, Sritournok., Wiparat, SritournokManuyakorn., Pagakrong, Wanapaisan. Characterization of gut microbiome profile in children with confirmed wheat allergy.. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, (2024). doi: 10.12932/ap-080623-1626
3. Thuy, Doan., Zijun, Liu., Ali, Sié., Clarisse, Dah., Mamadou, Bountogo., M., Ouattara., Boubacar, Coulibaly., Dramane, Kiemde., Guillaume, Zonou., Eric, Nebie., Jessica, M,

- Brogdon., Elodie, Lebas., Armin, Hinterwirth., Lina, Zhong., Cindi, Chen., Zhao-jia, Zhou., Travis, Porco., Benjamin, F., Arnold., Catherine, E., Oldenburg., Thomas, M., Lietman. Gut Microbiome Diversity and Antimicrobial Resistance After a Single Dose of Oral Azithromycin in Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial.. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, (2024). doi: 10.4269/ajtmh.23-0651
4. Jhuma, Sankar., Vaishali, Thakral., Kanchan, Bharadwaj., Sheetal, Agarwal., Sushil, K., Kabra., Rakesh, Lodha., Sumit, Rathore. The Microbiome and Metabolome of the Gut of Children with Sepsis and Septic Shock.. *Journal of Intensive Care Medicine*, (2023). doi: 10.1177/08850666231216361
 5. Kaitlin, Romano., Ashka, N, Shah., Anett, Schumacher., Clare, Zasowski., Tianyi, Zhang., Glyneva, Bradley-Ridout., Kaitlyn, Merriman., John, Parkinson., Peter, Szatmari., Susan, C, Campisi., Daphne, J., Korczak. The gut microbiome in children with mood, anxiety, and neurodevelopmental disorders: An umbrella review. *Gut microbiome*, (2023). doi: 10.1017/gmb.2023.16
 6. A, Thavamani., Senthilkumar, Sankararaman., Hilmi, Al-Shakhshir., Mauricio, Retuerto., Suji, Velayuthan., Thomas, J., Sferra., Mahmoud, A., Ghannoum. Impact of Erythromycin as a Prokinetic on the Gut Microbiome in Children with Feeding Intolerance—A Pilot Study. *Antibiotics*, (2023). doi: 10.3390/antibiotics12111606

7. Sayaka, Katagiri., Yujin, Ohsugi., Takahiko, Shiba., Kanako, Yoshimi., Kazuharu, Nakagawa., Yuki, Nagasawa., Aritoshi, Uchida., Anhao, Liu., Peiya, Lin., Yuta, Tsukahara., Takanori, Iwata., Haruka, Tohara. Homemade blenderized tube feeding improves gut microbiome communities in children with enteral nutrition.. *Frontiers in Microbiology*, (2023). doi: 10.3389/fmicb.2023.1215236
8. Shivang, Bhanushali., Nikhil, B., Shah., Abhishek, Gupta., Vaman, Khadilkar., Ketan, Gondhalekar., Anuradha, Khadilkar., Yogesh, Souche. A comparative study of the gut microbiome in Indian children with type 1 diabetes and healthy controls.. *Journal of Diabetes*, (2023). doi: 10.1111/1753-0407.13438
9. Xiang-Yu, Li., Min, Na, Zhang., Le, He., Jing-Fang, Zhou., Peng, Shen., Weijie, Dai., Xiao-Zhong, Yang., Yu-Fang, Yuan., Haiyan, Zhu., Yonggang, Wang. Gut microbiota alterations in children and their relationship with primary immune thrombocytopenia. *Frontiers in Pediatrics*, (2023). doi: 10.3389/fped.2023.1213607
10. Kalyani, Pathak., Ratnadeep, Bhattacharjee., Jyotirmoy, Das., Smita, Bordoloi., Manash, Pratim, Pathak., Pervej, Alom, Barbhuiya. Therapeutic Potential of Gut Microbiota in Child Health. *Anti-infective agents*, (2023). doi: 10.2174/2211352521666230518115214
11. Yelena, Lapidot., Maayan, Maya., Lea, Reshef., Dani, Cohen., Asher, Ornoy., Uri, Gophna., Khitam, Muhsen. Relationships

- of the gut microbiome with cognitive development among healthy school-age children. *Frontiers in Pediatrics*, (2023). doi: 10.3389/fped.2023.1198792
12. Natalia, V., V., Kolesnikova., Evgeniy, A., Kokov., Ludmila, N., Kokova., Ella, V., Churyukina. The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children. (2023). doi: 10.36691/rja10031
 13. Mei, Zhang., Hao, Tang., Yang, Chen., Zhuoru, Chen., Yanyi, Xu., Xiaoying, Fu., Yu, Sun., Zhuohui, Zhao. Impact of environmental characteristics on children's gut microbiota - A pilot study in assessing the role of indoor microbiome and metabolites.. *Environmental research*, (2023). doi: 10.1016/j.envres.2023.116114
 14. Alexandru, Cosmin, Pantazi., Cristina, Maria, Mihai., Adrian, Balasa., Tatiana, Chisnoiu., Ancuta, Lupu., Corina, Frecus., L, Mihai., Adina, Ungureanu., V, Cuzic., Vasile, Valeriu, Lupu., Simona, Claudia, Cambrea. Relationship between Gut Microbiota and Allergies in Children: A Literature Review. *Nutrients*, (2023). doi: 10.3390/nu15112529
 15. Shao-rui, Hao., Yuan, yue, Zhou., Xue, Zhang., Hai-yin, Jiang. Gut microbiome profiles may be related to atypical antipsychotic associated overweight in Asian children with psychiatric disorder: a preliminary study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, (2023). doi: 10.3389/fcimb.2023.1124846

16. Ana, K., Carrizales-Sánchez., Oscar, Tamez-Rivera., Nora, A., Rodríguez-Gutierrez., Leticia, Elizondo-Montemayor., Misael, Sebastián, Gradilla-Hernández., Gerardo, García-Rivas., Adriana, Pacheco., Carolina, Senés-Guerrero. Characterization of gut microbiota associated with metabolic syndrome and type-2 diabetes mellitus in Mexican pediatric subjects. *BMC Pediatrics*, (2023). doi: 10.1186/s12887-023-03983-6
17. Carlotta, Vizioli., Rosario, B., Jaime-Lara., Scott, G., Daniel., Alexis, T., Franks., Ana, F., Diallo., Kyle, Bittinger., Tina, P., Tan., Daniel, Merenstein., Brianna, E, Brooks., Paule, V., Joseph., Katherine, A., Maki. Administration of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strain BB-12® in healthy children: characterization, functional composition, and metabolism of the gut microbiome. *Frontiers in Microbiology*, (2023). doi: 10.3389/fmicb.2023.1165771

Colestasis Intrahepática del Embarazo

Maria Belen Mancero Sanchez

Médica General por la Universidad Nacional De
Chimborazo

Médico General en Funciones Hospitalarias en
Hospital Básico Guamote

Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una condición hepática específica de la gestación, caracterizada principalmente por prurito intenso y elevación de los ácidos biliares séricos. Este trastorno, aunque relativamente raro, tiene importantes implicaciones tanto para la madre como para el feto, lo que hace esencial su comprensión y manejo adecuado en la práctica clínica. La CIE suele presentarse en el tercer trimestre del embarazo y se resuelve espontáneamente tras el parto (1).

La importancia clínica de la CIE radica en su asociación con complicaciones obstétricas y fetales graves, como el parto prematuro y la muerte fetal intrauterina. Estas complicaciones derivan de los efectos tóxicos de los ácidos biliares elevados sobre la placenta y el feto. Por tanto, la identificación temprana y el tratamiento adecuado de la CIE son cruciales para mejorar los resultados perinatales (2).

A nivel global, la prevalencia de la CIE varía considerablemente, con tasas más altas en ciertos grupos étnicos y regiones geográficas. Esta variabilidad sugiere

un componente genético significativo en la etiología de la CIE, que interactúa con factores ambientales y hormonales para desencadenar la enfermedad (3).

Epidemiología

La colestasis intrahepática del embarazo afecta aproximadamente al 0.5-1% de las gestantes en Europa y América del Norte, mientras que en Sudamérica, especialmente en Chile y Bolivia, la prevalencia puede alcanzar hasta el 15% (4). Esta variabilidad epidemiológica se debe en gran parte a diferencias genéticas y ambientales. Estudios han demostrado una mayor incidencia de CIE en mujeres con antecedentes familiares de la enfermedad, lo que subraya la influencia genética en su patogénesis (5).

El riesgo de desarrollar CIE también está modulado por factores hormonales, particularmente los niveles elevados de estrógenos y progesterona durante el embarazo. Estas hormonas pueden afectar la función de los transportadores hepáticos de ácidos biliares, promoviendo su acumulación en el hígado y la sangre. Además, ciertas condiciones médicas, como la

enfermedad hepática crónica y la presencia de litiasis biliar, pueden predisponer a las mujeres embarazadas a desarrollar CIE (6).

En términos de impacto socioeconómico, la CIE puede tener consecuencias significativas debido a las complicaciones obstétricas asociadas, que a menudo requieren intervenciones médicas y hospitalización. Esto resalta la necesidad de políticas de salud pública enfocadas en la identificación y manejo de la CIE, particularmente en poblaciones de alto riesgo (7).

Fisiopatología

La fisiopatología de la colestasis intrahepática del embarazo se caracteriza por una disfunción en la excreción de ácidos biliares a nivel del hepatocito, lo que resulta en su acumulación en la sangre y tejidos (8). Este proceso es exacerbado por los niveles elevados de hormonas estrogénicas y progestacionales durante el embarazo, que interfieren con la función normal de los transportadores de ácidos biliares en la membrana canalicular del hepatocito (9).

A nivel molecular, se han identificado varias mutaciones en genes que codifican transportadores de membrana, como el BSEP (Bile Salt Export Pump) y el MDR3 (Multidrug Resistance Protein 3), que están implicados en la patogénesis de la CIE. Las mutaciones en estos genes pueden resultar en una disminución de la excreción biliar de ácidos biliares, contribuyendo a su acumulación en el hígado y la sangre (10).

Además, la sobreexpresión de receptores nucleares como el FXR (Farnesoid X Receptor) y el PXR (Pregnane X Receptor) durante el embarazo puede modular la expresión de estos transportadores, exacerbando la disfunción biliar. La comprensión de estos mecanismos moleculares es crucial para el desarrollo de terapias específicas que puedan aliviar los síntomas y reducir los riesgos asociados con la CIE (11).

Manifestaciones Clínicas

El síntoma cardinal de la colestasis intrahepática del embarazo es el prurito, que típicamente se presenta en el tercer trimestre y afecta principalmente las palmas de las manos y las plantas de los pies. Este prurito puede ser

extremadamente intenso, especialmente durante la noche, y puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes (12). En algunos casos, el prurito puede preceder a la elevación de los niveles de ácidos biliares, lo que puede dificultar el diagnóstico temprano (13).

Además del prurito, otras manifestaciones clínicas pueden incluir ictericia, que se observa en aproximadamente el 10-25% de las pacientes, esteatorrea y fatiga. La ictericia generalmente se debe a la acumulación de bilirrubina en la sangre secundaria a la disfunción hepática (14). Es importante notar que la CIE no suele asociarse con dolor abdominal o hepatomegalia, lo que la diferencia de otras enfermedades hepáticas.

El diagnóstico diferencial de la CIE incluye otras causas de prurito y disfunción hepática durante el embarazo, como la hepatitis viral, el síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas) y la preeclampsia (15). El diagnóstico se confirma mediante la elevación de los ácidos biliares séricos y la exclusión de otras patologías hepáticas. Un enfoque

diagnóstico riguroso es esencial para asegurar un manejo adecuado y oportuno (16).

Implicaciones Obstétricas y Fetales

La colestasis intrahepática del embarazo se asocia con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, incluyendo parto prematuro, sufrimiento fetal, meconio en el líquido amniótico y muerte fetal intrauterina (17). El riesgo de estas complicaciones aumenta con niveles séricos de ácidos biliares superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$. Estudios han demostrado que los ácidos biliares elevados pueden tener efectos tóxicos directos sobre la placenta y el feto, comprometiendo la perfusión placentaria y la oxigenación fetal (18).

La monitorización fetal intensiva y la planificación del parto antes de las 37 semanas de gestación son estrategias recomendadas para mitigar estos riesgos (19). En algunos casos, se puede considerar la inducción del parto a las 36 semanas para reducir el riesgo de muerte fetal intrauterina, particularmente en pacientes con niveles muy elevados de ácidos biliares. Este enfoque

debe ser cuidadosamente balanceado contra los riesgos de prematuridad (20).

Además, la CIE puede tener implicaciones para la salud materna, incluyendo un mayor riesgo de hemorragia posparto debido a la malabsorción de vitamina K y la consecuente coagulopatía (21). Por lo tanto, es esencial un manejo interdisciplinario que incluya a obstetras, hepatólogos y neonatólogos para optimizar los resultados maternos y fetales (22).

Manejo y Tratamiento

El tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo se centra en el alivio del prurito y la reducción de los niveles de ácidos biliares. El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es el tratamiento de elección, demostrado ser eficaz y seguro para mejorar tanto los síntomas maternos como los resultados fetales (23). La dosificación común es de 10-15 mg/kg/día, ajustada según la respuesta clínica y los niveles de ácidos biliares (24).

En casos refractarios a UDCA, se pueden considerar otros agentes como la colestiramina, rifampicina y

s-adenosilmetionina. Sin embargo, estos tratamientos tienen menos evidencia de eficacia y pueden presentar más efectos secundarios (25). Es importante individualizar el tratamiento basado en la gravedad de los síntomas y las preferencias de la paciente.

El manejo prenatal de las pacientes con CIE debe incluir monitoreo fetal frecuente, evaluación regular de los ácidos biliares séricos y la función hepática, así como la planificación anticipada del parto (26). La inducción del parto entre las 36-37 semanas es una práctica común para reducir el riesgo de complicaciones fetales. La comunicación y el seguimiento cercanos entre el equipo médico y la paciente son esenciales para asegurar un manejo adecuado (27).

Pronóstico y Seguimiento Postparto

La colestasis intrahepática del embarazo generalmente se resuelve rápidamente tras el parto, con normalización de los niveles de ácidos biliares y alivio del prurito (28). Sin embargo, estas pacientes tienen un riesgo elevado de recurrencia en embarazos futuros y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepáticas crónicas más

adelante en la vida. Se recomienda el seguimiento postparto para monitorear la recuperación y asesorar sobre futuras gestaciones (29).

El seguimiento debe incluir la evaluación de la función hepática y los niveles de ácidos biliares durante las primeras semanas postparto. Además, es importante discutir con las pacientes el riesgo de recurrencia en embarazos futuros y la posibilidad de intervenciones preventivas (30). La asesoría genética puede ser útil en casos con antecedentes familiares de CIE.

Finalmente, es esencial educar a las pacientes sobre los signos y síntomas de recurrencia de la CIE y la importancia de un seguimiento médico regular (31). La colaboración interdisciplinaria entre obstetras, hepatólogos y médicos de atención primaria es clave para proporcionar un cuidado integral y reducir los riesgos a largo plazo para la salud materna y fetal.

Conclusión

La colestasis intrahepática del embarazo es una condición compleja con importantes implicaciones clínicas. Un diagnóstico precoz y un manejo adecuado

son fundamentales para minimizar los riesgos maternos y fetales (32). La investigación continua es crucial para entender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar tratamientos más efectivos, mejorando así los resultados para las mujeres afectadas y sus bebés (33).

Este capítulo proporciona una visión integral de la colestasis intrahepática del embarazo, destacando su importancia en la práctica gastroenterológica y obstétrica, y subrayando la necesidad de un enfoque multidisciplinario para su manejo (34). La educación y el seguimiento continuo son esenciales para asegurar un cuidado óptimo y reducir las complicaciones asociadas con esta condición (35).

Bibliografía

1. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474.
2. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. 1978;88(4):487-493.
3. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol*. 1999;94(2):189-193.

4. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-133.
5. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13(3):289-301.
6. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ.* 2002;324(7343):123-124.
7. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049-2066.
8. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131(2):624-629.
9. Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 2):105-113.
10. Pauli-Magnus C, Meier PJ. Hepatocellular transporters and cholestasis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(Suppl 3)
11. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites, the pruritus and the role of human and mouse pregnancy. *Hepatology.* 2013;57(2):716-724.
12. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Pruritus may precede abnormal liver function

- tests in the diagnosis of obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG*. 2001;108(11):1190-1192.
13. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005;42(6):1399-1405.
 14. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis: a puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(3):211-216.
 15. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus betamethasone for treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005;129(3):894-901.
 16. Fagan EA, O'Reilly D, Elias E. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: studies in patients without jaundice. *Gastroenterology*. 1979;77(2):292-299.
 17. Rook M, Vargas J, Caughey AB, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3)
 18. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004;111(7):676-681.
 19. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active

- management: a series of 70 cases. *BJOG*. 2002;109(3):282-288.
20. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;100(2):167-170.
 21. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-364.
 22. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. 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.
 23. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474.
 24. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. King's College London Obstetric Cholestasis Research Group. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;59(4):1482-1491.
 25. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95(11):1137-1143.

26. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-133.
27. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Pata C, Sanisoglu S, Uluutku H. Effect of ursodeoxycholic acid on the serum histamine levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(3):451-455.
28. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47(3):1067-1076.
29. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42(6):1399-1405.
30. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049-2066.
31. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978;88(4):487-493.
32. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG.* 2004;111(7):676-681.
33. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13(3):289-301.
34. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):189-193.

35. Rook M, Vargas J, Caughey AB, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L, et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One*. 2012;7(3)