

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DE COLESTASIS  
INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO EN LATINOAMÉRICA A PARTIR DE  
2019**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Fernanda Liseth Navas Diaz**

**José Antonio Morales Velásquez**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, octubre 2023



**El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-**, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. JOSÉ ANTONIO MORALES VELÁSQUEZ      201500276    2983420142201
2. FERNANDA LISETH NAVAS DÍAZ            201500708    2993837330101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previos a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO EN LATINOAMÉRICA A PARTIR DEL 2019**

Trabajo asesorado por el Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay y, revisado por el Dr. Luis Osberto Pérez Franco, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el once de octubre de los mil veintitrés



**Dra. Mónica Ninet Rodas González**  
**Coordinadora**

**Dr. Alberto García González PhD**  
**Decano en funciones**



La infrascrita **Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas**, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, **HACE CONSTAR** que los estudiantes:

1. JOSÉ ANTONIO MORALES VELÁSQUEZ 201500276 2983420142201
2. FERNANDA LISETH NAVAS DÍAZ 201500708 2993837330101

Presentaron el trabajo de graduación en modalidad de monografía, titulado:

**IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA  
DEL EMBARAZO EN LATINOAMÉRICA A PARTIR DEL 2019**

El cuál ha sido revisado y aprobado por la Dra. Bremely Kenelma Chinchilla Menéndez, profesor de la **COTRAG** y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el once de octubre del año dos mil veintitres.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**



**Dra. Mónica Ninet Rodas González  
Coordinadora**

Guatemala, 11 de octubre del 2023

Doctora  
**Mónica Ninet Rodas González**  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Le informamos que nosotros:

1. JOSÉ ANTONIO MORALES VELÁSQUEZ
2. FERNANDA LISETH NAVAS DÍAZ

Presentamos el trabajo de graduación titulado:

**IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA  
DEL EMBARAZO EN LATINOAMÉRICA A PARTIR DEL 2019**

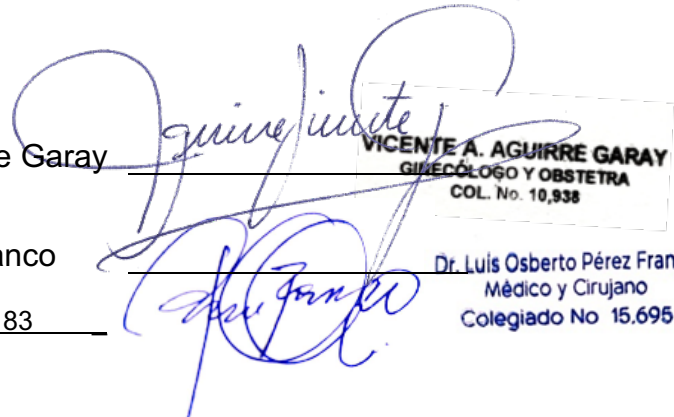
Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

**Asesor:**  
Dr. Vicente Arnoldo Aguirre Garay

**Revisor:**  
Dr. Luis Osberto Pérez Franco

Reg. de personal \_\_\_\_\_ 20131183



VICENTE A. AGUIRRE GARAY  
GINECÓLOGO Y OBSTETRA  
COL. No. 10,938

Dr. Luis Osberto Pérez Franco  
Médico y Cirujano  
Colegiado No 15.695



FACULTAD DE  
**CIENCIAS MÉDICAS**  
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
REPOSITORIO

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala, como de las otras instancias competentes que así lo requieran.

## DEDICATORIA

**A Dios**, por la salud, las bendiciones para poder lograrlo. Por ser siempre mi motivación, por darme las fuerzas y la sabiduría necesarias para completar esta etapa de mi vida.

**A mi familia**, a mis padres, Ana Liseth Diaz Chinchilla y David Fernando Navas Rodas, por su apoyo incondicional en esta etapa de mi vida. A mis hermanos, por creer en mí y por su ayuda en cada momento. Por su apoyo incondicional, por todo su amor y paciencia, por motivarme siempre a seguir adelante y cumplir mis sueños.

**A mis compañeros y amigos**, porque cada uno de ellos influyó y me apoyó en esta etapa de mi vida.

**Fernanda Liseth Navas Diaz**

**A mis padres**, por ser pilares fundamentales de mi vida, quienes no me dejaron solo y siempre estuvieron para mí a lo largo de la carrera, motivándome cada día con su amor incondicional.

**A mi familia**, papá y mamá, por su confianza y apoyo incondicional en todos estos años de formación académica y profesional.

**A mis amigos**, por ser una segunda familia, por luchar por nuestra meta en conjunto, compartiendo alegrías y desvelos. Por siempre estar los unos para los otros, afrontando los retos que se nos presentaran en el camino; porque fueron mi compañía y apoyo en muchos aspectos de mi formación profesional. En especial a: Chavez, Fer, Julius, Mario y Mike.

**A Dios**, por la salud y la sabiduría que me ha brindado para poder cumplir todos mis objetivos en la vida.

**José Antonio Morales Velásquez**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis profesores**, por la enseñanza de sus conocimientos, su paciencia, motivación y dedicación; a los médicos residentes, por compartir sus conocimientos prácticos y teóricos durante mi externado e internado.

**A mis compañeros**, que fueron fundamentales para mi formación, por tener la dicha de aprender también de ellos durante la carrera.

**A mis asesores**, el Dr. Osberto Pérez y el Dr. Vicente Aguirre, por su apoyo en todo momento en este trabajo.

**Fernanda Liseth Navas Diaz**

**A mi asesor y revisor**, Dr. Vicente Aguirre y Dr. Osberto Pérez, por su apoyo y consejo en todo momento, en el desarrollo de este trabajo.

**A mis profesores**, por siempre priorizar la enseñanza, dedicación, responsabilidad y valores éticos de un buen profesional en mi formación.

**José Antonio Morales Velásquez**

# ÍNDICE

## Prólogo

**Introducción**..... i

**Objetivos**..... iii

**Métodos y técnicas**..... iv

## Contenido temático

**Capítulo 1.** Pruebas diagnósticas utilizadas para colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica a partir de 2019..... 1

**Capítulo 2.** Complicaciones materno-fetales frecuentes por colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica a partir de 2019..... 8

**Capítulo 3.** Medidas preventivas para colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica a partir de 2019..... 16

**Capítulo 4.** Análisis..... 24

**Conclusiones**..... 29

**Recomendaciones**..... 30

**Referencias bibliográficas**..... 31

**Anexos**..... 43



## PRÓLOGO

Los creadores de esta obra tuvieron a bien expresar su interés en torno al tema colestasis intrahepática del embarazo, de donde surgió la idea de investigar acerca de la importancia de la prevención de esta patología. La colestasis intrahepática del embarazo representa un desafío diagnóstico y un verdadero reto, para recibir tratamiento oportuno, y así reducir el riesgo de sufrir fuertes consecuencias que padecen los pacientes que no reciben un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz.

Los investigadores me solicitaron realizar la revisión para llevar a cabo esta investigación. Como resultado del trabajo en equipo se presenta esta monografía, en donde se incluye el abordaje, diagnóstico innovador y el tratamiento coadyuvante en pacientes que padecen colestasis intrahepática del embarazo severo.

La investigación consta de cuatro capítulos: características epidemiológicas y etiológicas de colestasis intrahepática del embarazo, abordaje, diagnóstico innovador, técnica de ultrasonografía y análisis de la información. En estos capítulos el lector encontrará información verificada y organizada, de tal manera que generará interés en el tema y facilitará su interpretación.

Hago constar que fue un agrado apoyar a los futuros médicos creadores de esta monografía en su proceso de graduación.

Dr. Vicente Arnoldo Vicente Garay

Dr. Luis Osberto Pérez Franco

## INTRODUCCIÓN

Para poder destacar la importancia de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE), es necesario definir cómo se diagnostica, tanto clínica como hemodinámicamente. La colestasis intrahepática es conocida también como ictericia en embarazo, hepatopatía gestacional o hepatopatía obstétrica, pero se puede resumir como una patología hepática exclusiva del embarazo que se evidencia con mayor frecuencia, producto de un trastorno en la homeostasis de ácidos biliares en el hepatocito materno. Estos valores los vemos alterados debido a factores como ubicación geográfica, origen étnico, factores ambientales, mujeres con gestaciones múltiples, embarazos a partir de fecundación in vitro, mujeres con historia de uso de anticonceptivos orales, mujeres mayores de treinta y cinco años, antecedentes de hepatitis C, antecedente de colestasis intrahepática del embarazo.<sup>1,8-11</sup>

Se caracteriza por prurito de predominio palmar y plantar, sin lesiones dérmicas primarias. Se asocia a síntomas como náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho o esteatorrea. Hemodinámicamente se caracteriza por la elevación de la concentración sérica de ácidos biliares y enzimas hepáticas, considerándose pruebas de laboratorio más adecuadas para el diagnóstico. Generalmente, se desarrolla en el segundo y tercer trimestre del embarazo y se resuelve en la etapa posterior al parto, por lo que se considera que tiene una influencia duradera, tanto en la salud de la madre como en la del feto.<sup>1,8,13</sup>

La incidencia de esta enfermedad varía según cada país, pero se aproxima entre 1 en 1,000 o 10 000 embarazos, dependiendo de los distintos factores mencionados previamente. Su más alta prevalencia se observa en países escandinavos y en América Latina. En el resto de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia oscila entre 0.1 % y 1.5 %. En América Latina la incidencia es desde 5 % hasta 15 %, con una recurrencia posterior entre 60 % al 70 %. Considerando aspectos estacionales que representan riesgos fisiopatológicos, además de tomar en cuenta factores nutricionales, así como síntomas relacionados con colestasis intrahepáticas gestacionales que inician durante el tercer trimestre, de manera progresiva al transcurrir cuarenta y ocho semanas del embarazo.<sup>39</sup>

Podemos decir entonces, que debido a que el embarazo puede complicarse con diversas patologías, y considerando que muchas de estas cursan con alteraciones hemodinámicas en el metabolismo de la bilirrubina, se tomó la decisión de llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la colestasis, como manifestación de una alteración orgánica durante el embarazo; y de las distintas entidades patológicas que pueden causarla. En el presente trabajo se hace, además de lo previamente mencionado, una revisión de conceptos

actuales de fisiología, química y métodos de laboratorio relacionados con la colestasis intrahepática, tratando de enfatizar en los efectos de la alteración hemodinámica sobre el curso del embarazo, la madre y el feto.<sup>1,49-54</sup>

Al considerar las distintas enfermedades que pueden causar colestasis intrahepática durante el embarazo, se hace un breve repaso del cuadro clínico, complicaciones, métodos terapéuticos y efectos colaterales en el binomio materno-fetal, abarcando métodos diagnósticos y el pronóstico de cada una de ellas. De manera que el objetivo fundamental de esta recopilación bibliográfica será aportar una guía acerca de la información más reciente sobre la colestasis intrahepática, y proporcionar una serie de parámetros, tanto diagnósticos como terapéuticos, adecuados al medio en que los médicos guatemaltecos realizan su práctica profesional.<sup>10-12,52</sup>

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Determinar la importancia de la prevención de colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica, a partir de 2019.

### **Objetivos específicos**

1. Indicar las pruebas diagnósticas utilizadas para colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica, a partir de 2019.
2. Definir las complicaciones materno-fetales frecuentes, por colestasis intrahepática del embarazo, en Latinoamérica a partir de 2019.
3. Identificar las medidas preventivas para colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica, a partir de 2019.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se realizó una investigación documental de tipo monografía de compilación, con diseño descriptivo, sobre la importancia de la prevención de colestasis intrahepática del embarazo en la población latinoamericana, con base en literatura disponible de los últimos cinco años. Se utilizaron descriptores en ciencias de la salud, en idioma español (DeCS) e inglés (MeSH) referentes al tema de estudio. Los motores de búsqueda que se utilizaron son Google académico, Medigraphic, Hinari, Elsevier, Pubmed, Scielo. Se utilizaron solamente documentos completos, en idioma español e inglés, publicados con un máximo de cinco años de antigüedad. Para el registro de información relevante se utilizarán los operadores lógicos AND, NOT y OR. (Anexo 1) Las referencias bibliográficas se realizaron por medio del gestor bibliográfico Mendeley.

Se utilizaron como fuentes primarias informes de investigación, artículos de revistas, libros de ginecología, opiniones de profesionales, guías prácticas, publicados en los años 2019 a 2023; las fuentes secundarias utilizadas fueron bases de datos de bibliotecas virtuales en salud de diferentes universidades, y casos clínicos que permiten realizar análisis de información para responder al objetivo general. También se utilizan fuentes documentales de referencia; como estudios de tipo descriptivo transversal, libros, ensayos clínicos aleatorizados, investigaciones publicadas en revistas indexadas, con estudios transversales y de cohorte, (Anexo 2); siguiendo la guía para cita y elaboración de referencias bibliográficas en estilo Vancouver, brindada a través de la biblioteca y centro de documentación “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Se utilizaron estudios en inglés y español, publicados desde el año 2019 al año 2023, con base en criterios de lectura crítica, según su relevancia, autenticidad, actualización, contenido, propósito y especialización; se analizó críticamente la evidencia clínica y se seleccionaron aquellas con puntuación mayor o igual a cinco puntos en los instrumentos utilizados, y toda información comprendida en el rango de tiempo de 2019-2023, encontrada en revistas indexadas o en estudios no duplicados. Son estudios con énfasis en métodos, diagnósticos y manejo de la prevención de colestasis intrahepática del embarazo en Latinoamérica, partir de 2019; artículos con diseños clínicos, ensayos con asignación aleatoria, casos-controles, reporte de casos, artículos de revisión, video, tesis, sede web, libro de texto, estudio epidemiológico, cohorte, ensayos clínicos aleatorios y no aleatorios, libros y revistas científicas.

Una vez seleccionados los artículos que se clasificaron, se almacenaron en el programa para referencias bibliográficas Mendeley, que se utilizó como gestor bibliográfico; y mediante una carpeta en Google Drive, se almacenaron las referencias por codificaciones, según el capítulo correspondiente, mediante una letra y un número, según el tema al que pertenezca. Se guardó e identificó cada artículo con su nombre completo, año de publicación, URL o doi, puntos CASPe y responsable de la búsqueda.

Se inició con la elaboración del guion preliminar, contenido temático por capítulos, de acuerdo con los objetivos planteados, mediante una amplia y profunda búsqueda de información respecto al tema; por medio de la selección y utilización de motores de búsqueda de información y de descriptores, se tomó la información que posteriormente se recopiló por medio de resúmenes, para luego colocar esta información en el cuerpo de la monografía. Posteriormente, se realizó un análisis que abarcó la totalidad de la información recolectada. Mediante Microsoft Word, se fue evaluando ortografía y redacción en cada paso. Luego se acató cada una de las correcciones y sugerencias, tanto del asesor como del revisor, y se cumplió con los tiempos establecidos para cada una de las secciones del trabajo, hasta concluir con la presentación del trabajo final.

Con el análisis de la información se alcanzaron los objetivos planteados. Se realizaron las referencias bibliográficas, basándose en la guía para citas y elaboración de referencias bibliográficas estilo Vancouver, para poder citar cada fuente bibliográfica respetando los derechos de propiedad intelectual. Para finalizar se redactó un escrito que facilitara la explicación de forma teórica de cómo las estrategias formuladas pueden impactar en la salud integral del paciente, y de esta forma enriquecer las bases de literatura respecto al tema en futuras investigaciones.

En cuanto a los aspectos éticos de la investigación, en este estudio se busca que el principal aspecto que se considera aplicar en la elaboración de la monografía sea el respeto a los derechos de autor, citando correctamente cada fuente bibliográfica utilizada. Esto se logró utilizando el programa de Plagiarism Checker X® en cada párrafo, y en el presente documento como trabajo final, con el fin de evitar plagio de manera intencional o accidental; y así, obtener validez sólida en el trabajo final.

# **CAPÍTULO 1. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS PARA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO**

## **SUMARIO**

- **Definición conceptual**
- **Epidemiología**

Este capítulo está dedicado a mencionar las características clínicas, pruebas diagnósticas, etiopatogenia, factores de riesgo y antecedentes en América Latina de colestasis intrahepática del embarazo, con el fin de determinar la importancia de la prevención de la misma.

## **1.1 Definición conceptual**

### **1.1.1 Colestasis intrahepática del embarazo**

La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad reversible, que se presenta normalmente entre el segundo y tercer mes del embarazo, periodo en el que la producción de estrógenos es máxima; y se desarrolla una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares, a nivel del hepatocito, acumulándolos y aumentando la cantidad a nivel sérico y provocando alteración de la función hepática. Esta patología se limita al embarazo y al periodo periparto, ya que por lo general se resuelve después del parto.<sup>1</sup>

Presenta una incidencia entre 0.2 y 25 %. Las pacientes con antecedentes y complicaciones relacionadas con el síndrome, corren altos riesgos de presentar complicaciones materno fetales, incluyendo parto prematuro, presencia de meconio, hipoxia fetal, que pueden llevar incluso a la muerte sin un tratamiento y diagnóstico oportunos. La confirmación diagnóstica se realiza con un aumento de bilirrubina en sangre materna y estudios de laboratorio de función hepática. El pilar del tratamiento consiste en ácido ursodesoxicólico, con lo que normalmente es suficiente para su resolución, según la gravedad de los síntomas.<sup>1</sup>

### **1.1.2 Fisiopatología**

Para entender la fisiopatología de CIE, es importante conocer la circulación enterohepática. El hígado sintetiza los ácidos biliares, los cuales están compuestos de lípidos, colesterol, aniones orgánicos y ácidos biliares. Mediante reacciones enzimáticas, actúa principalmente 7-alfa hidroxilación del colesterol y la enzima CYP7A1 del citocromo P450, que posteriormente se conjuga con ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, y estos con glicina o taurina, que les da la característica de impermeabilidad. Los ácidos biliares son transportados a la vía biliar por medio de una bomba de exportación, y almacenados en la vesícula biliar, hasta su liberación en el intestino delgado. Posteriormente, pasan al sistema porta y vuelven

nuevamente a los hepatocitos, ingresando de manera activa y constante. Se obtiene absorción del 95 % en el hígado de ácidos biliares, mientras que el resto es desechado en las heces.<sup>1-3</sup>

Durante el embarazo existe un aumento del volumen plasmático, porque el corazón envía más nutrientes al hígado en un tiempo más reducido; por la falta de capacidad de adaptación, hay una reducción del volumen minuto cardíaco destinado al hígado, con un porcentaje de 28 %, sin embargo, el tamaño y el volumen sanguíneo del hígado no se ve afectado. En cuanto a las aminotransferasas, el tiempo de protrombina y la concentración de ácidos biliares séricos, no se ha visto un cambio significativo; al contrario, se registra una disminución en la albúmina con un 25-50 % de su valor basal, mientras que gammaglobulinas pueden presentar una disminución leve o estar normales, y la fosfatasa alcalina aumenta, al igual que el tamaño de la vesícula biliar, asociado a su motilidad y vaciamiento disminuido. Los ácidos biliares sufren cambios en su composición en etapas finales del embarazo.<sup>1,4-5</sup>

La fisiopatología de este ciclo en el embarazo, se evidencia por una disminución en la excreción de ácidos biliares en la luz intestinal, lo que significa que hay un aumento de los mismos a nivel plasmático, que lleva a una respuesta inflamatoria, elevando las transaminasas, bilirrubinas, la fosfatasa alcalina y el metabolismo de gliceroles. Así mismo, esta elevación provoca la elevación de ácido liso fosfatídico, que es el encargado de generar prurito, como síntoma principal, porque alcanza terminaciones nerviosas intradérmicas.<sup>1-5</sup>

Desde las doce semanas de gestación inicia el metabolismo de ácidos biliares fetal, hay un aumento de la elevación plasmática, en la que las proteínas transportadoras placentarias no logran llevar a cabo un balance completo de las sustancias, y de esta forma aumenta la cantidad de ácidos biliares en el líquido amniótico y en la sangre fetal. En el miometrio hay una mayor sensibilidad a oxitocina, que provoca parto pretérmino e hipoxia fetal por vasoconstricción crónica en la placenta. Existe un aumento en la motilidad intestinal, que da lugar a tinción meconial del líquido amniótico. La acumulación de ácidos en el sistema de conducción cardíaco fetal, provoca arritmias cardíacas graves que pueden provocar la muerte. La placenta tiene función protectora contra componentes tóxicos, como la afección de la proteína TGR5, la cual produce un efecto directo de ácido taurocólico en la vasculatura de la placenta.<sup>1,6-7</sup>

### **1.1.3 Etiopatogenia**

Se sabe que CIE tiene una etiología multifactorial, donde se evidencian causas genéticas, hormonales y ambientales. Entre los factores genéticos, se sabe que existe una alteración de la membrana celular de los conductos biliares, hepatocitos y canales de transporte



biliar. También se han visto mutaciones en los transportadores de fosfolípidos hepáticos y en la bomba de exportación de sales biliares ABCB11, mientras que las mutaciones de MDR3 se asocian a los casos más severos de CIE. Se han establecido factores inflamatorios e inmunológicos, como lo es el aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-12, IL-17, y TNF- $\alpha$ ) y una disminución en la citoquina antiinflamatoria IL-4.<sup>5,7-8</sup>

Se han identificado mutaciones en los genes ATP8B1, ABCB11, y ABCB4 que desarrollan polimorfismos heterocigotos u homocigotos, causando enfermedad; debido a alteraciones de estos transportadores, se produce un estancamiento en el flujo de bilis que lleva a la acumulación de ácidos biliares en la sangre periférica. El transportador ABCB11(BSEP) tiene alta afinidad y su defecto provoca la acumulación excesiva de ácidos biliares, ya que es el encargado de exportar estos ácidos biliares conjugados dentro de los canaliculos. En cuanto al transportador ABCB4 (MDR3) es el responsable del flujo de bilis no dependiente de sales biliares, por lo que al encontrar un error en su mutación se genera un defecto en la fosfatidilcolina flipasa, generando bajos niveles de fosfolípidos en la bilis, y se ha detectado en un 15 % de los casos de CIE.<sup>1,7-8</sup>

Otro transportador importante es NR1H4 (FXR) el cual es el sensor principal de ácidos biliares, y su función es proteger al hígado de la toxicidad que pueden provocar los ácidos biliares, aunque estas variaciones se encuentran con menor frecuencia en CIE. El transportador ABCC2 se ha asociado con CIE en América del Sur. La alteración de cualquiera de estos factores provoca el aumento de ácidos biliares en la sangre.<sup>9-10</sup>

Otro de los factores asociados, son los factores hormonales con elevaciones de estrógenos, progesterona y sus metabolitos sulfatados; según la fisiología asociada, se sabe que existe un pico de estas hormonas entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, que coincide con el apareamiento de la misma, puesto que se disminuye el consumo de ácidos biliares. Se sabe también que estas hormonas incrementan el doble en embarazos gemelares, lo cual incrementa el riesgo de presentar CIE en un 20 %. Entre los factores ambientales se encuentra, principalmente, una dieta baja en selenio y vitamina D.<sup>11</sup>

Los factores etiológicos relacionados con la colestasis intrahepática se caracterizan por afecciones biliares en la sangre materna, afectando el desarrollo del feto en tempranas semanas. La confirmación diagnóstica posibilita brindar tratamientos adecuados para la valoración, que permitan garantizar el bienestar integral del feto y de la madre, y así llevar un embarazo sano.<sup>1-4</sup>

#### **1.1.4 Factores de riesgo**

La colestasis intrahepática del embarazo se presenta sobre todo en madres con antecedentes familiares de CIE, con un 40-92 % de probabilidad; en mujeres que han sido sometidas a procesos de reproducción asistida; en embarazos en edad materna avanzada, principalmente en mujeres mayores de treinta y cinco años; en mujeres con antecedentes familiares de Hepatitis C crónica, colelitiasis, esteatohepatitis no alcohólica. Según estudios de cohorte retrospectivos, se encuentra que la enfermedad hepatobiliar preexistente se asocia con un riesgo dos veces mayor a presentar CIE, específicamente con patologías tales como colecistitis, hepatitis C y hepatitis crónica.<sup>8,11-12</sup>

El uso de anticonceptivos orales, las mujeres que tienen antecedente de embarazos múltiples y las que previamente han tenido CIE en otros embarazos tienen una tasa de recurrencia de un 40 a 60 %. Un factor importante que se ha asociado es el embarazo múltiple, que presenta hasta un 22 %. Se documenta una incidencia de 14 % en embarazos gemelares y 43 % de embarazos de trillizos, y en reproducción asistida en el 2.7 % de los casos.<sup>1,17</sup>

La colestasis intrahepática del embarazo indica factores de riesgo perinatales, con resultados que afectan debido a niveles elevados de ácido biliar, relacionado con hormonas tiroideas. Durante el desarrollo del embarazo es necesario realizar revisiones constantes, para evitar complicaciones para el feto y madre. Entre los factores dietéticos más documentados se encuentra la deficiencia de zinc, vitamina K, vitamina D y selenio, por el contrario, niveles altos de cobre en la dieta.<sup>13-14</sup>

#### **1.1.5 Manifestaciones clínicas**

La manifestación clínica principal que se encuentra es el prurito no asociado a ras, de carácter intenso, en palmas y pies, de predominio nocturno, que causa angustia psicológica y alteraciones de sueño. Se calma con temperaturas frías y se pueden observar lesiones en la piel, como consecuencia del rascado, normalmente en el tercer trimestre de embarazo, alrededor de las treinta semanas de gestación, en el 80 % de los casos. Sin embargo, se han registrado casos desde las seis semanas de gestación, aunque en esta etapa las manifestaciones suelen ser de mayor severidad y los efectos perinatales adversos de mayor magnitud, al igual que con embarazos múltiples y con técnicas de reproducción asistida.<sup>4,14</sup>

Otros síntomas asociados al prurito, en un 14-25 % de los casos, es la ictericia generalizada, que se presenta 1-4 semanas después del prurito en la mayoría de los casos, aunque puede haber casos en los que se presenta como síntoma inicial. También se puede

encontrar presente anorexia, náuseas, vómitos y esteatorrea como síntomas asociados a prurito e ictericia.<sup>8,15-16</sup>

La esteatorrea subclínica se asocia con la malabsorción de grasas y deficiencia de nutrientes, que conlleva la presentación de síntomas como coluria, acolia o hipocolia. También se observa disminución de vitamina K, prolongación de tiempos de protrombina y hemorragia posparto, cálculos biliares y colecistitis, aunque con menor incidencia. Aunque las manifestaciones clínicas son diversas, los síntomas se resuelven fácilmente después del parto, al igual que la normalización de las pruebas hepáticas.<sup>17</sup>

La ictericia se presenta en casos menores en un 10 %. Aproximadamente, de dos a cuatro semanas, es necesario indicar que la aparición de patologías hepáticas sea estudiada, a fin de garantizar condiciones adecuadas para el desarrollo del embarazo. La presencia de náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho no es común; la coluria y esteatorrea, en cuanto a hemorragias como consecuencias de vómitos frecuentes, se debe a una malabsorción de vitamina K en el intestino. Los cuadros clínicos tienden a resolverse en cuarenta y ocho horas, hasta cuatro semanas después del parto, entre 45 a 78 %. Por lo cual aumenta el riesgo en pacientes con hepatopatías crónicas.<sup>16-18</sup>

### **1.1.6 Diagnóstico clínico, laboratorios e imagen**

La colestasis se considera un síndrome de severidad patológica con manifestaciones clínico-analíticas, provocando alteraciones en secreciones biliares, directamente en el tracto intestinal. Para el diagnóstico se encuentran principalmente niveles elevados de ácidos biliares totales en un 90 % de los casos, siendo el marcador más específico y sensible; presentando hiperbilirrubinemia leve de predominio directo en el 25 % de los casos, la cual se evidencia como ictericia en el 10 % de las pacientes.<sup>1,4</sup>

Las pruebas hepáticas se encuentran alteradas, valor de AST elevado, en un 60 % de los casos, la GGT puede estar normal o elevada, y la fosfatasa alcalina solo levemente elevada, sin ser una prueba específica. Estudios confirman que cualquier valor por encima de lo esperado para el embarazo en las transaminasas, AST 3-33, ALT 2-33, GGT 2-26 u/L, dependiendo del trimestre o ácidos biliares alterados, son diagnósticas de CIE.<sup>13,17</sup>

El ACG, la EASL y la SMFM mencionan que el diagnóstico se da con prurito persistente y valores de ácidos biliares mayores a 10 micromol/L. El diagnóstico es sugestivo con prurito y niveles mayores a 10 umol/L, y definitivo cuando los valores son mayores de 15 umol/L. Lo que se cataloga como prueba diagnóstica *gold standard*. Otra de las pruebas diagnósticas que se ha utilizado es el ultrasonido hepático, con lo que se evalúa la existencia de colelitiasis o

enfermedad hepatobiliar preexistente, según resultados, no existe daño a nivel anatómico hepático. Otro estudio utilizado es la toma de biopsia, en la cual se ha reportado un tinte bilioso de los hepatocitos y tapones biliares a nivel de los canalículos biliares, sin presentar actividad necrótica o inflamatoria.<sup>4,19</sup>

Otro de los resultados alterados es el aumento de niveles de ácido cólico y disminución de los niveles de ácido quenodesoxicólico, utilizándose el promedio de ácido cólico/ácido quenodesoxicólico (CA/CDCA, por sus siglas en inglés). Se puede utilizar también el aumento de progesterona como biomarcador predictivo temprano. Según estudios, los metabolitos sulfatados de la progesterona PM2DiS, PM3S y PM3DiS son pronóstico de CIE, porque se elevan incluso antes que los ácidos biliares y cuando aún se encuentran asintomáticas las pacientes, por lo que se considera predictivo al inicio de los síntomas.<sup>20</sup>

En cuanto a diagnóstico por laboratorio, se confirman alteraciones bioquímicas relacionadas con obstrucciones en vías biliares, resultados de hemograma normal; BT >1.2 mg/dl; Transaminasas: AST > 35 UI/l ALT > UI/l; GGT: > 40 UI/l FA > 500 UI/l; actividad de protrombina < 70 %; hipoalbuminemia en 2.41 mg/dL. Se han establecido parámetros para categorizar el riesgo, con los cuales se utilizan criterios clínicos y diagnósticos. Se encuentran tres categorías: alto riesgo, al tener ácidos biliares en más de 40 micromol/l y enzimas hepáticas al doble de su valor normal; riesgo moderado, ácidos biliares entre 20-39 micromol/l y enzimas hepáticas al doble de su valor normal; y bajo riesgo, ácidos biliares entre 11-19 micromol/l, con pruebas de función hepática normal.<sup>19</sup>

Los valores de ácido úrico son importantes para evidenciar el riesgo de complicaciones materno fetales, que se pueden encontrar durante acie. Se ha detectado el riesgo de óbito, hemorragia postparto; en el feto se puede provocar una toxicidad irreversible y parto pretérmino, con niveles de ácido biliar con niveles mayores de 40 micromol/l. El aumento de cada mmol/l en la concentración de ácidos biliares aumenta un desenlace perinatal adverso en 1-2 %.<sup>21-22</sup>

Por lo que la colestasis es uno de los motivos más frecuentes de consulta de hepatología. Se diagnostica por niveles elevados de enzimas como la fosfatasa alcalina, transferasa, hiperbilirrubinemia; y las manifestaciones clínicas como medida que se desarrollan son el prurito e ictericia. Su diagnóstico correcto y a tiempo contribuye al buen manejo de CIE y por lo tanto evitar complicaciones materno fetales que pueden conducir incluso a la muerte.<sup>20-23</sup>

## **1.2 Epidemiología**

### **1.2.1 Antecedentes en América Latina**

Según diferentes investigaciones, la incidencia de CIE a nivel mundial es variada según la etnia y el lugar geográfico que se estudie, desde 0.2 – 25 %. En América Latina se registra alta incidencia en América del Sur, principalmente en Chile, reportando una incidencia del 4 %, y en Bolivia con un 4.3-13.8 %. Entre las etnias más afectadas, se encuentran los indígenas araucanos, indios y escandinavos. De manera particular, el incremento de morbilidad y mortalidad fetal, con diagnósticos críticos al presentar sufrimientos fetales o muerte súbita, presenta variaciones significativas en la región.<sup>1,8,24</sup>

En 2021, se dieron a conocer los resultados del estudio titulado Colestasis intrahepática del embarazo y sus resultados perinatales en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 2011- 2020. Elaborado por Susana Mego Zambrano, donde estableció que el parto prematuro se presenta en un 68 %, el parto prematuro espontáneo en un 66 %, la tinción con meconio del líquido amniótico en un 55 % y la muerte fetal en un 200 %.<sup>25</sup>

En el año 2021 es realizada una tesis por Junior Ibarra sobre la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en gestantes del Hospital de Chancay del 2017 al 2020. Es un estudio de tipo observacional, retrospectivo transversal, analítico de casos y controles, por 40 casos y 40 controles; teniendo como resultado que la edad materna, tinción de meconio del líquido amniótico y el antecedente de litiasis renal fueron complicaciones materno perinatales de CIE.<sup>26</sup>

### **1.2.2 Antecedentes en Guatemala**

La incidencia de la enfermedad, por medio de pruebas diagnósticas utilizadas para colestasis intrahepática del embarazo en Guatemala, se caracteriza por presentarse entre 300 a 500 mujeres durante el periodo de embarazo. Se cuenta con el estudio realizado por el IGSS en el año 2021. En el cual describe los síntomas, factores de riesgo, tratamiento farmacológico; así como la descripción de la enfermedad y los métodos de seguimiento postparto, entre otros.<sup>27</sup>

A pesar de la gran cantidad de estudios a nivel mundial y el conocimiento de los efectos adversos de CIE, tanto en la madre como en el feto, Guatemala no presenta estudios o trabajos relacionados con el tema, por lo que es de suma importancia que en Guatemala, siendo un país con alto riesgo de mortalidad materna y fetal, se lleven a cabo estudios o revisiones relacionados con esta enfermedad, con el fin de implementar medidas para su prevención y promoción.<sup>45</sup>

# **CAPÍTULO 2. COMPLICACIONES MATERNO-FETALES FRECUENTES POR COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO**

## **SUMARIO**

- **Complicaciones fetales**
- **Complicaciones maternas**
- **Complicaciones postparto**
- **Mortalidad materna**
- **Mortalidad fetal**
- **Manejo**

Este capítulo está dedicado a mencionar las características de distintas complicaciones asociadas a la colestasis intrahepática del embarazo, tanto en la madre como en el feto, que conducen a morbilidades agudas, crónicas, o a la muerte, reportadas en América Latina; y su respectivo abordaje temprano y adecuado, con el fin de determinar la importancia de la prevención de la misma.

## **2.1 Complicaciones fetales**

Se registran diferentes complicaciones relacionadas a CIE, frecuentemente con valores de ácidos biliares totales >40mmol/L. Entre ellos se encuentran: meconio en el líquido amniótico, con un 58 % de prevalencia; bajo peso al nacer, enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, infartos pulmonares subpleurales, e incluso mortalidad intraparto. Las complicaciones se atribuyen al incremento de ácidos biliares, ya que se produce vasoespasmo en vasos coriónicos y necrosis vascular placentaria, llevando a un estrés oxidativo en la placenta, que produce hepatotoxicidad y cardiotoxicidad fetal, que puede producir asfixia fetal. Existe alto riesgo de alteración de contractilidad miocárdica fetal; provocando arritmias cardíacas, bradicardia, taquicardia, incremento de intervalo PR y diferencia de la deformidad miocárdica fetal; hallazgos que pueden llevar incluso a la muerte fetal.<sup>1,6,28</sup>

Otro trastorno que suele presentarse es afección de motilidad intestinal fetal, aumentando el peristaltismo intestinal, que aumenta la probabilidad de líquido amniótico meconial. Se asocia también el trabajo de parto pretérmino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, que presentan aumento en la secreción de prostaglandinas y la hipersensibilidad de miometrio a oxitocina endógena.<sup>6,10,58-29</sup>

La muerte fetal es la complicación más grave asociada a la colestasis intrahepática. Se observa que el aumento de ácidos biliares altera el nodo sinoauricular, provocando bradicardia fetal, lo cual se evidencia en la prolongación del intervalo PR de aproximadamente 124

milisegundos. Se concluye entonces que la muerte fetal está asociada a un evento cardiaco agudo, que resulta del efecto de los ácidos biliares en la contractilidad o conducción eléctrica del miocardio. Casos en los que la prolongación del intervalo PR es compatible con un bloqueo AV de primer grado.<sup>1,30-31</sup>

En un estudio de 271 pacientes gestantes con colestasis intrahepática del embarazo, en donde se evidenció que los hijos de estas madres tuvieron menor peso al nacer, Apgar de ocho puntos al minuto y de diez a los cinco minutos, hubo un caso de fallecimiento por bajo peso y prematuridad, secundario a parto pretérmino, sin embargo, no hubo muerte intraparto.<sup>43</sup> En otro estudio se realiza un estudio de sesenta y siete pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, de las cuales en treinta y tres pacientes se registra nacimiento pretérmino, seis recién nacidos con peso menor a 1500 g, líquido amniótico con meconio en diez pacientes, seis con asfixia y dos óbitos.<sup>21</sup>

## **2.2 Complicaciones maternas**

Entre las complicaciones maternas, se ha encontrado preeclampsia, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos, parto pretérmino, colelitiasis, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia postparto que incluso lleva a la necesidad de transfusión de hemoderivados, infección puerperal. Según los síntomas y la severidad de caso puede llegar a ser necesario un cuidado en área de intensivo.<sup>1,32-35</sup>

De las complicaciones anteriormente mencionadas, la que se ha descrito con mayor frecuencia es la colelitiasis, con un aumento de riesgo de dos a siete veces. También encontramos alteraciones en controles glucémicos, función tubular renal, intestinal y producción de prolactina. Son alteraciones leves y transitorias, pero se han descrito casos de falla hepática severa, o persistente posterior a un episodio. Por lo que se recomienda un seguimiento durante el puerperio, para evaluar resolución de síntomas y mejoría de pruebas de función hepática.<sup>1,30,36</sup>

Se reporta también que con CIE se tiene más riesgo de desarrollar enfermedades como diabetes gestacional; hipertensión gestacional, hasta diez veces más; hipotiroidismo, once veces más; y trombofilia, de nueve a cinco veces más; como etiología se asocia a la acción de ácidos biliares aumentados. Se realiza otro estudio para correlacionar la función tiroidea en el tercer trimestre en los casos de CIE, y se encuentra que los valores de T4 se encuentran más elevados cuando aumentan los valores de ácidos biliares, lo que aumenta el riesgo de presentar CIE y así su gravedad.<sup>37</sup>

El diagnóstico de hígado graso en el embarazo se caracteriza por insuficiencias hepáticas consideradas como casos de emergencia para suspender el embarazo, al

evidenciarse malestares direccionados con náuseas, vómitos, epigastralgia; por lo cual, se realiza la aplicación de diagnósticos mediante biopsia hepática, para determinar el grado de dificultad presentado en el desarrollo del feto.<sup>36-38</sup>

### **2.3 Complicaciones postparto**

La recurrencia de colestasis intrahepática del embarazo en posteriores gestaciones es del 40 al 70 %, asociada al uso de anticonceptivos hormonales. El CDC sugiere que los estrógenos y la progestina es la mejor opción para utilizar como anticonceptivo en mujeres con antecedente de esta patología, ya que los beneficios de su uso superan los riesgos. El uso de estrógenos y progestina se debe evitar si la paciente presenta el antecedente de enfermedad previa asociada al uso de anticonceptivos hormonales.<sup>39,42</sup>

En los últimos años se ha evidenciado que, posterior a un cuadro de colestasis intrahepática, las pacientes presentan preeclampsia, tanto en embarazos únicos como gemelares. Entre las pacientes con embarazos únicos, se diagnosticó cuando la colestasis fue grave, y en embarazos gemelares la incidencia se asocia a la gravedad de la colestasis intrahepática. Se ha propuesto además que el aumento de ácidos biliares en exceso produce lesiones en endotelio renal, pulmonar y causa estrés oxidativo, el cual favorece la formación de mediadores vasoactivos.<sup>1,40-41</sup>

En un estudio realizado en Europa, se demostró que pacientes de dieciséis años de edad, hijos de madres con historia de colestasis intrahepática del embarazo, evidenciaron pruebas de perfil lipídico alterado, algún grado de obesidad y sobrepeso con respecto a los hijos de embarazos sin esta hepatopatía.<sup>1</sup>

En estudios retrospectivos de casos y controles se encontró que las hepatopatías tienen una incidencia significativamente mayor en pacientes con colestasis. La relación evidenciada es para hepatitis C, cirrosis hepática no alcohólica, colelitiasis y colecistitis y pancreatitis no alcohólica. Un estudio prospectivo demostró que las pacientes con colestasis presentan complicaciones hepatobiliares, cáncer de mama, hipotiroidismo, hipertensión arterial, elevación de colesterolina y arritmia cardíaca. Más allá de la asociación con cálculos biliares, se asocian frecuentemente la colestasis y la hepatitis C, antes y después del diagnóstico.<sup>1,16,43</sup>

La colestasis intrahepática del embarazo suele tener resolución de síntomas y alteración de pruebas de laboratorio en horas o varios días después del parto. Pero se ha demostrado que el antecedente de esta hepatopatía influye en el desarrollo de enfermedades hepatobiliares, en mayor riesgo de cáncer hepatobiliar, en enfermedad inmunológica y en enfermedad cardiovascular. Tiene un riesgo de 45 a 90 % y se presenta de una forma más temprana y severa que en embarazos previos. Por lo que se debe discutir este riesgo de recurrencia en próximos embarazos. Por lo general, indicando que todas las opciones anticonceptivas están en



una categoría uno de recomendación, excepto opciones con estrógeno, que se encuentran en categoría dos de recomendación.<sup>1,16,41-44</sup>

## **2.4 Mortalidad materna**

La muerte materna es una consecuencia de las múltiples complicaciones que conlleva esta patología, como colestasis, colesistitis, cirrosis hepática no alcohólica, hepatitis C, pancreatitis no alcohólica, cáncer de mama, hipotiroidismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y arritmias cardíacas. Se evidencia entonces que cuando la CIE es grave la incidencia de comorbilidades graves se correlacionan directamente.<sup>1,16</sup>

La CIE causa complicaciones maternas, principalmente en pacientes con embarazos múltiples, con antecedentes médicos y familiares de esta patología, antecedente de parto pretérmino y meconio en líquido amniótico. Muchos autores indican finalizar el embarazo, ya que en muchos estudios se relaciona la CIE y la muerte materna en embarazos mayores de treinta y siete semanas. A pesar de esto, no hay evidencias del momento óptimo de finalización del embarazo.<sup>1,16</sup>

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo es baja, comparada con la incidencia de diabetes gestacional y trastornos hipertensivos. Sin embargo, se asocia con desenlaces adversos maternos graves, que implican la inducción del trabajo de parto. Esta decisión repercute de manera positiva en la mortalidad materna durante el trabajo de parto. Su relación con el parto pretérmino exige, en la mayoría de casos, la implementación de exámenes y el establecimiento de factores pronósticos, con el objetivo de poder intervenir oportunamente en pacientes con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.<sup>1,16</sup>

La CIE secundaria a neoplasias malignas del sistema digestivo son causas de muerte en aproximadamente el 28 % de mujeres con esta patología. Las neoplasias malignas observadas más frecuentemente fueron cáncer de colon, intestino delgado y estómago, y menos frecuentemente, cáncer de páncreas y ampolla de Vater. En pacientes que presentaban enfermedades del sistema circulatorio secundario a CIE, se reporta como causa de muerte en el 13 % de los casos. Siendo entonces esta la segunda causa de muerte más común entre las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. El riesgo de muerte por una causa gastrointestinal es cinco veces mayor, y las que más frecuentemente se presentan son laceración hemorrágica gastroesofágica y neoplasias digestivas, en un 28 %.<sup>16,26</sup>

Aunque se reportan casos de muerte materna secundario a colestasis intrahepática del embarazo general, hay evidencia de que las mujeres con antecedente de CIE no reportan mayor mortalidad que las reportadas en pacientes con enfermedades gastrointestinales (cinco veces más frecuente) y cardiovasculares (dos veces más frecuentes).<sup>16,26</sup> Según estudios, se

identificaron las treinta y seis semanas como el punto óptimo de parto para prevenir la muerte fetal o neonatal en embarazos únicos. Sin embargo, a pesar de las complicaciones relacionadas con esta patología, estudios realizados indican que no se encuentra relación directa significativa entre CIE y mortalidad materna, y que la decisión de finalizar el embarazo como medida preventiva de mortalidad ha demostrado ser efectiva.<sup>1,24,45</sup>

## **2.5 Mortalidad fetal**

La muerte fetal es un problema a nivel mundial, la OMS la define como la ausencia de cualquier signo de vida con anterioridad a la expulsión completa del producto de la gestación, independientemente de la duración de la gestación. Según la edad gestacional se clasifica en muerte fetal temprana, intermedia y tardía, siendo esta última la que se da después de las veintiocho semanas de vida intrauterina.<sup>26,45-46</sup>

La mortalidad fetal generalmente no se presenta antes del último mes de embarazo y suele generarse en un 10 a 15 %. Los riesgos graves, como partos pretérminos, presencia de meconio, dificultad para respirar del neonato, pueden llevar a muerte fetal intrauterina; estos riesgos se presentan a partir de la semana veinte, treinta y dos y treinta y seis; en condición intrauterina, relacionada con altos niveles de ácidos biliares, los cuales producen edema de las vellosidades coriónicas y vasoconstricción de vasos placentarios, provocando hipoxia, asfixia y muerte fetal. Sin embargo, la tasa de mortalidad disminuye en un 13 – 15 % con un manejo activo. Como cualquier otra patología estos agentes etiológicos son de alta recurrencia en futuros embarazos.<sup>41,46-47</sup>

Con base en distintos estudios recolectados se describe entonces que la mortalidad fetal o la frecuencia de óbito es un suceso agudo, relacionado principalmente con la acumulación de ácidos biliares; que producen su causa directa, arritmia cardíaca o vasoespasmo de vasos placentarios. El riesgo de muerte fetal es de 0.13 % si los valores de ácidos biliares se encuentran en un rango de menos de 40  $\mu\text{mol/l}$ , 0.28 % en un rango de 40 a 99  $\mu\text{mol/l}$  y 3.44 % en valores mayores que 100  $\mu\text{mol/l}$ , los cuales deben ser abordados mas agresivamente, con terapias coadyuvantes.<sup>1,16,26</sup>

Aunque no hay aumento significativo en el riesgo de muerte fetal en embarazos según los valores de ácidos biliares, se deben interpretar paciente por paciente, ya que se han reportado tasas de parto prematuro muy altas, las cuales ayudan a decidir el momento oportuno de finalización del embarazo complicado por colestasis intrahepática del embarazo, produciendo entonces un equilibrio entre prematuridad y muerte fetal.<sup>26,37,79</sup>

La muerte fetal es una consecuencia repentina, y aunque las pruebas de bienestar fetal, la prueba no estresante, evalúan la vitalidad fetal, no predicen la muerte fetal. Las causas no han sido establecidas por completo, pero se ha evidenciado una asociación directa con factores

genéticos, endocrinos y ambientales.<sup>27,36,79</sup> A pesar de tener pruebas diagnósticas y conocimiento del cuadro clínico de la patología, no existe forma de evidenciar el riesgo de muerte fetal. Sin embargo, sí se asocia que los niveles mayores o iguales a 40 umol/l de ácidos biliares y la edad gestacional se encuentran directamente relacionados con factores de riesgo graves para el feto, por lo que es un indicador de monitoreo de pruebas biofísicas para prevenir complicaciones que pueden llevar a muerte fetal.<sup>46-48</sup>

## **2.6 Manejo**

Para evitar las complicaciones descritas previamente se recomienda tratamiento oportuno, con ácido ursodesoxicólico (AUDC), ya que ha demostrado mejorar sintomatología y valores bioquímicos, reduciendo niveles de ácidos biliares en la circulación materna y fetal. Aunque no se han descrito aún estudios prenatales que detecten fetos en riesgo de muerte fetal, se recomienda en nuestro país realizar una prueba no estresante y la determinación de líquido amniótico dos veces por semana desde el diagnóstico de un feto viable. Se recomienda utilizar la amnioscopia transcervical, en el análisis del líquido amniótico y así descartar meconio posterior a la semana treinta y seis de embarazo.<sup>49</sup>

No es recomendable el uso de rutina de Doppler de arteria umbilical, ya que no representa un estudio predictor de riesgo de óbito fetal. Es de vital importancia informar a las pacientes de la recurrencia de la patología en futuros embarazos, aproximadamente en un 60 a 70 %, con el propósito de iniciar la monitorización fetal oportuna.<sup>19,58</sup>

A todas las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo se les debe ofrecer tratamiento, ya sea farmacológico o no farmacológico. Si una paciente no presenta alteraciones químicas, pero sí prurito u otro síntoma, se puede iniciar tratamiento sintomático y recomendar control de laboratorios cada semana.<sup>50</sup>

El tratamiento no farmacológico se basa en el control de laboratorios cada una o dos semanas, que constan de hematología completa, niveles de glucosa, creatinina, sodio/potasio, transaminasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, bilirrubinas, colesterol y triglicéridos. Se recomienda el control prenatal en una clínica de alto riesgo cada una a dos semanas desde el momento del diagnóstico. Se debe evaluar movimiento fetal, estudio de Non Stress Test (NST), cada una a dos semanas, a partir de viabilidad fetal (veintiocho semanas), control de ecografía según la semana de gestación, USG con perfil biofísico y Doppler seriado cada dos semanas; y dieta sugerida por especialistas en nutrición, quienes frecuentemente indican realizar dieta hepatoprotectora en casos de enfermedad hepatobiliar previa al embarazo o asociada a este.<sup>49,51</sup>

El tratamiento farmacológico es fundamental para mejorar los síntomas, tanto en el feto como en la madre. El AUDC es el fármaco de elección, en dosis entre 100 a 300 mg cada ocho

horas, o ajustada por peso de 10 – 15 mg/kg peso materno/día dividido en dos tomas, aunque se ha demostrado dosis seguras a 20 mg/kg (fármaco categoría B de riesgo). El AUDC mejora la circulación de ácidos biliares desde la placenta al torrente sanguíneo materno y la excreta de sulfatos de progesterona. Este fármaco reporta mejoría clínica y hemodinámica de un 75 % y reduce así las complicaciones fetales. Se debe tomar en cuenta que, como todo fármaco, tiene una dosificación máxima, siendo esta de 1.2 a 2 g al día en los casos que no responden a dosis habituales. La sintomatología disminuye después de una a dos semanas del inicio del tratamiento.<sup>3,52</sup>

Se ha descrito una asociación del AUDC con rifampicina (fármaco categoría C de riesgo). Esta alternativa se puede utilizar desde el tercer trimestre. Funciona con el tercio de pacientes que no evidencian mejoría con el uso de monoterapia con AUDC. La rifampicina es un medicamento de segunda línea, pero evidencia mejoría clínica en colestasis intrahepática del embarazo al administrar como coadyuvante fármacos como la colestiramina, dexametasona y S-adenosil-L-metionina.<sup>53</sup>

La colestiramina está indicada en dosis de 2 a 4 g vía oral, cada 24 horas, y se puede aumentar hasta un máximo de 16 g al día. Se recomienda prudencia en su uso, ya que presenta riesgo de hemorragia fetal ante parto o materna posparto, debido a la disminución de absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K. El S-adenosil-L-metionina está indicado en dosis de 450 a 1,000 mg; se han observado beneficios en cuanto a disminución de prurito, niveles de ácidos biliares y de alanina-aminotransferasa.<sup>54</sup>

Hay evidencia sobre el beneficio del uso de antihistamínicos en casos refractarios de colestasis intrahepática del embarazo. Estos medicamentos se asocian a la disminución de prurito sin mejoría de valores de enzimas hepáticas, ya que se utiliza primordialmente con el fin de disminuir la incidencia de insomnio e irritabilidad. Una respuesta satisfactoria al tratamiento con antihistamínicos la podemos definir como el descenso de valores de ácidos biliares en un 50 % o más, en la semana de inicio del tratamiento. La mejoría clínica y hemodinámica se evidencia en la mayoría de pacientes, en un lapso de una a dos semanas de iniciado el uso de ácido ursodesoxicólico.<sup>49-54</sup>

De los antihistamínicos, se describen los de primera generación, que son clorfeniramina (4 mg vía oral cada 8 horas), dexclorfeniramina (2 a 6 mg cada 6 a 12 horas) e hidroxina (25 a 50 mg cada 8 horas); los de segunda generación son loratadina (10 mg vía oral cada 8 horas) y desloratadina (5 mg vía oral cada 24 horas). Además del tratamiento descrito previamente, también se ha recomendado el uso de tópicos, se ha descrito el uso de calamina, que aunque no mejora los efectos hemodinámicos de la colestasis intrahepática, se evidencia un alivio

temporal de la clínica. La hidrocortisona tópica se debe aplicar solamente en casos en los que el prurito es severo y persistente.<sup>49-55</sup>

La vitamina K está indicada en dosis de 10 mg intramuscular a la semana, o 10 mg cada veinticuatro horas vía oral. Se recomienda en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo vía intramuscular, si presenta esteatorrea o prolongación de tiempo de protrombina, si la paciente está en tratamiento con colestiramina o con tratamiento antiepiléptico.<sup>56</sup>

En un embarazo de alto riesgo, se recomienda la maduración pulmonar, secundario al riesgo de un embarazo prematuro; en casos asociados a colestasis intrahepática se ha descrito la maduración pulmonar fetal con glucocorticoides, la cual está indicada entre las semanas veintiocho y treinta y cuatro de embarazo. En menores de treinta y cuatro semanas está indicada una dosis, en pacientes con alta sospecha de resolución de embarazo en los siguientes siete días y que previamente hubieran recibido maduración fetal hace más de catorce días. Se recomienda la maduración pulmonar con: Betametasona (12 mg intramuscular cada veinticuatro horas) por dos dosis, y Dexametasona (6 mg intramuscular cada doce horas) por cuatro dosis.<sup>57</sup>

# CAPÍTULO 3. MEDIDAS PREVENTIVAS PARA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

## SUMARIO

- **Control prenatal**
- **Diagnósticos diferenciales**
- **Hospitalización y término de gestación**

Este capítulo está dedicado a mencionar las medidas preventivas clínicas, diferentes diagnósticos asociados a la colestasis intrahepática del embarazo y el manejo ambulatorio e intrahospitalario, con el fin de determinar la importancia de la prevención de la misma.

### 3.1 Control prenatal

Según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo, el control prenatal es pilar vital del manejo del mismo, con el único fin de lograr que las mujeres y adolescentes sobrevivan al embarazo y al parto, como aspecto de su derecho a la salud sexual y reproductiva, y a vivir con dignidad. Esto debido a que casi el 99 % de defunciones maternas suceden en sectores de escasos recursos y la mayoría es prevenible. Y hay evidencia de intervenciones eficaces y accesibles, con el propósito de prevención o tratamiento de la mayoría de complicaciones maternas mortales.<sup>58</sup>

La OMS define el control prenatal como asistencia por profesionales de salud a embarazadas y adolescentes, que garantizan la mejor condición a su salud y a la del bebé durante el embarazo. El control prenatal se compone de: reconocimiento de riesgos, prevención y tratamiento de enfermedades asociadas al embarazo o recurrentes, y la promoción de educación en salud. Disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad materna y perinatal, de manera directa con la detección y tratamiento de complicaciones asociadas al embarazo; y de manera indirecta, reconociendo mujeres y niñas en mayor riesgo de padecer complicaciones en el trabajo de parto y en el parto, con lo que se les refiere hacia un nivel especializado de atención.<sup>58-59</sup>

Como parte fundamental del control prenatal encontramos la evaluación materna y fetal. Se realiza de manera sistemática con la medición de presión arterial materna, vigilancia de proteinuria en cada contacto del control prenatal y pruebas de laboratorio de rutina. Ya que al detectar una alteración se debe brindar un manejo específico que prevenga patologías asociadas al embarazo y otros resultados maternos y perinatales adversos; con el fin de brindar la oportunidad de recibir tamizaje y pruebas diagnósticas para optimizar la salud materna y fetal.<sup>58-60</sup>

En cuanto a la evaluación fetal, se basa en el crecimiento y el bienestar del feto en embarazadas sanas, sin riesgos de resultados adversos. Mediante estimación diaria de movimiento fetal, medición de altura uterina, cardiotocografía prenatal sistemática, ecografía fetal y ecografía Doppler fetal. Los cuales se describen a continuación:

- La estimación diaria del movimiento fetal: es un método utilizado para evaluar el bienestar fetal, ya que si se evidencia una disminución de los movimientos fetales se puede asociar con resultados adversos perinatales, incluida la muerte fetal. Por lo que el objetivo de este método es disminuir la mortalidad perinatal y alertar al personal de salud cuando el feto probablemente esté en peligro. El control diario se puede aplicar de manera selectiva en todas las embarazadas o solamente en quienes se sospecha un riesgo de resultados perinatales adversos. Reconocer tempranamente una afección fetal da lugar a una intervención oportuna que disminuye la probabilidad de resultados adversos perinatales, pero causa ansiedad materna.<sup>58,79</sup>
- La medición de la altura uterina: método utilizado para evaluar crecimiento fetal y detectar retraso del crecimiento intrauterino. Útil en la detección de embarazo múltiple, macrosomía, polihidramnios y oligohidramnios. En un crecimiento fetal normal, a partir de la semana veinticuatro de embarazo, la medición de la altura uterina en centímetros corresponde al número de semanas de embarazo. Otro método recomendado es la palpación abdominal de la altura del fondo uterino, en relación con puntos anatómicos como el ombligo y la apófisis xifoides, medición de perímetro abdominal y medición de parámetros fetales por ecografía.<sup>58,79</sup>
- Cardiotocografía prenatal sistemática: es el registro continuo de frecuencia cardíaca fetal, junto con las contracciones uterinas mediante un transductor de ultrasonido. Se utiliza como método de evaluación de bienestar fetal, en embarazos con mayor riesgo de aparición de complicaciones, y también durante el trabajo de parto.<sup>58,79</sup>
- Ecografía fetal: es un examen diagnóstico, que se emplea en distintas circunstancias durante el embarazo. Como cuando existe sospecha de alteración en el crecimiento fetal y después de complicaciones clínicas. Es un estudio que facilita la detección de aspectos no evidentes como embarazos múltiples, retraso en el crecimiento intrauterino, anomalías congénitas, presentación anormal, placenta previa; y permite el cálculo exacto de la edad gestacional, aportando un tratamiento oportuno y correcto a las complicaciones del embarazo. Reduce la inducción del parto en embarazos prolongados y mejora la experiencia de la mujer durante el embarazo.<sup>58,79</sup>
- Ecografía Doppler fetal: método tecnológico con el que se explora el flujo arterial umbilical, con el propósito de evaluar el bienestar fetal en el tercer trimestre del

embarazo. Se utiliza generalmente en embarazos de alto riesgo, con el objetivo de reconocer afección fetal y disminuir la mortalidad perinatal. También es utilizado para detectar trastornos fetales y brinda un pronóstico de las complicaciones, sobre todo retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia en embarazos aparentemente sanos. Cuantifica el flujo sanguíneo, como un índice de pulsatilidad o de resistencia. Una resistencia alta al flujo sanguíneo indica riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y preeclampsia, por lo que se inician investigaciones adicionales. Es muy utilizado porque diferencia entre fetos con retraso del crecimiento intrauterino y los que son fetos pequeños para la edad gestacional.<sup>58-62,79</sup>

Además de una atención prenatal individual, como alternativa, se presenta la atención prenatal en grupo, proporcionada por profesionales cualificados, siempre dependiendo de las preferencias de la mujer y siempre que se disponga de una institución y recursos óptimos para prestar este método de atención prenatal en grupo.<sup>58,80</sup>

En el modelo de atención prenatal en grupo, la primera visita siempre será individual, las siguientes visitas serán integradas en una sesión grupal, con actividades educativas facilitadas entre parejas; para satisfacer las necesidades de las embarazadas y que los establecimientos de atención en salud sean visitados por un número suficiente de embarazadas, ya que idealmente se asignan a grupos en función de las semanas de embarazo. Los establecimientos deben contar con instalaciones apropiadas, acceso a salones grandes y bien ventilados, o espacios con asientos adecuados. Deben disponer de espacios privados para exploraciones y conversaciones privadas.<sup>58,80</sup>

La atención prenatal en grupo se caracteriza por la necesidad de requerir más tiempo que la individual, lo que plantea problemas prácticos para algunas mujeres, relacionados con su trabajo y el cuidado de los hijos; por lo que se debe estar en condiciones de ofrecer amplia disponibilidad de horario en las sesiones grupales, o bien considerar la atención individual en estos casos. Debido a que la atención prenatal en grupo se asocia a problemas de aceptabilidad y factibilidad en entornos donde las diferencias sociales, económicas y étnicas separan a las personas.<sup>58,63</sup>

Parte del control prenatal también es continuar ambulatoriamente, posterior al diagnóstico de las distintas patologías, y en el caso de la colestasis intrahepática se basa en monitorización materna y monitorización fetal.<sup>79,80</sup>

- Monitorización materna: es realizada por un obstetra de medio y alto riesgo, con visitas de control clínico regular en función de la clínica y alteraciones:
  - Cada 2 – 3 semanas, si el control clínico y analítico es óptimo y ácidos biliares <40  $\mu\text{mol/L}$ .



- Cada 1 – 2 semanas, si se evidencia alteración analítica, ácidos biliares  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$  o empeoramiento de síntomas asociados.
- Durante el seguimiento está indicado solicitar un perfil de colestasis, que está conformado por: control de hematología, pruebas de función hepática, bilirrubina total, glucosa, creatinina, sodio, potasio, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina. Se deben determinar primordialmente los niveles de ácidos biliares, debido a su papel pronóstico, y se deben realizar al momento del diagnóstico, a las 36 – 37 semanas, y cada 1 – 2 semanas en pacientes que no finalizan la gestación.<sup>79</sup>
- Monitorización fetal: la colestasis intrahepática gestacional se asocia con parto prematuro, meconio, manejo en unidad de cuidados intensivos neonatal y óbito fetal. Recientemente, se evidencia una incidencia mayor de óbito fetal en pacientes con niveles de ácido biliar  $\geq 100$   $\mu\text{mol/L}$ , y la muerte fetal se asocia a un efecto arritmogénico de los ácidos biliares en el corazón del feto.<sup>79</sup>

Las pruebas en el control prenatal no aseguran un bienestar fetal, pero se recomienda realizarlas a pesar de las limitaciones en que se encuentran los pacientes, por accesibilidad y prestación profesional de la salud. Por eso es recomendable siempre llevar el control de movimientos fetales por parte de la paciente, teniendo en cuenta el plan educacional indicado para consultar el servicio de emergencias. Controles habituales de ecografía según la edad gestacional; si se evidencia que no hay insuficiencia placentaria en la CIE, no es necesario el Doppler adicional. NST semanal desde las 38 – 39 semanas en casos de no finalizar la gestación. Ecocardiografía funcional si los ácidos biliares  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ , ya que se relaciona con alteraciones a nivel de los cardiomiocitos.<sup>66,79</sup>

Estudios muestran que la CIE produce un incremento del intervalo aurículo ventricular (AV) y disfunción ventricular izquierda en el feto, primordialmente alterando el índice de función miocárdica o TEI índice, que se relaciona con el aumento de eventos adversos perinatales. Y en la ecocardiografía se realiza evaluación morfométrica y funcional completa del intervalo AV. En casos en que el intervalo AV evidencia prolongación  $>2\text{DE}$ , y la presencia de signos de disfunción cardíaca, se evalúa el caso individual en función de su edad gestacional y los síntomas maternos asociados.<sup>67</sup>

### **3.2 Diagnósticos diferenciales**

La colestasis intrahepática del embarazo se debe considerar muchas veces un diagnóstico de exclusión e investigarse otras causas de prurito, deficiencia hepática, deficiencia biliar o ambas. La sospecha se realiza por las características clínicas del paciente y mediante alteración hemodinámica de pruebas de función hepática, nivel de ácidos biliares, niveles de

colesterol. Siendo estos valores también tomados en cuenta en otras patologías como las que se describirán a continuación.<sup>68</sup>

Debido a la asociación de la colestasis intrahepática y la hepatitis viral, se ha descrito que el riesgo de CIE es veinte veces mayor en mujeres embarazadas infectadas con el virus de hepatitis C (VHC). Estas patologías se asocian debido a la existencia de una variante del gen ABCD11, que codifica la bomba de exportación de sales biliares, presente en el 40 % de pacientes infectados por el VHC, que se asocia a fibrosis y disminución de respuesta a tratamiento antiviral. Polimorfismos descritos igualmente en la CIE, lo que explica el aumento de susceptibilidad al diagnóstico de VHC en pacientes que cursan un cuadro de CIE con polimorfismo ABCB11. Del mismo modo, las alteraciones producidas por el VHC en los hepatocitos y en células epiteliales biliares genera el ambiente idóneo para la aparición de colestasis del embarazo en una edad gestacional temprana.<sup>69</sup>

La colelitiasis - coledocolitiasis es frecuente en el embarazo, esto debido a cambios fisiológicos como el vaciamiento incompleto de la vesícula. La principal diferencia entre estas patologías es clínica, ya que en la colelitiasis - coledocolitiasis por lo general se sospecha por sintomatología típica como náusea, vómito y dolor en cuadrante superior derecho, por lo regular siempre es después de las comidas y se puede confirmar con ecografía en esta zona abdominal. Otra gran diferencia es que a menudo se asocia a infección bacteriana, el tratamiento antibiótico es razonable, pero el tratamiento final con colecistectomía previene complicaciones, como una perforación vesical y pancreatitis.<sup>70</sup>

La cirrosis biliar se caracteriza por la presencia de inflamación portal, necrosis biliar y conductos biliares interlobulares y septales destruidos. Se pueden encontrar anticuerpos contra antígeno de membrana interna de la mitocondria y del complejo piruvato-deshidrogenasa. También se describe asociación a los autoantígenos gp210, p62, Sp100 y PML. Se describe como una alteración de inmunorregulación, pero no hay evidencia de que su patogenia y anticuerpos antimitocondriales se involucren directamente en una lesión hepática. Actualmente, se asocia como una patología infecciosa, debido a que la proteína E2 se encuentra en bacterias y levaduras que colonizan las vías urinarias en las mujeres.<sup>71</sup>

Frecuentemente, se sospecha de infecciones bacterianas asociadas a colestasis intrahepática del embarazo, ya que la prevalencia de colestasis en pacientes con septicemia oscila entre 1 y 34 %. Esta patología, en cambio, se debe regularmente al efecto de toxinas bacterianas y citoquinas proinflamatorias, que dan lugar a variaciones en el transporte de bilirrubina, disminución de recambio de ácidos biliares, elevación de permeabilidad biliar y descenso del flujo biliar.<sup>1,3,70-74</sup>

La colestasis intrahepática del embarazo también se puede asociar a trastornos metabólicos, ya que aumenta la susceptibilidad materna de presentar variaciones en el metabolismo de glucosa y lípidos. Esto sucede gracias a la unión de ácidos biliares circulantes con el receptor nuclear de ácidos biliares farnenoide X (FXR), y con el receptor de ácidos biliares acoplado a proteínas G TGR5. Se describe también la sospecha de deficiencia de vitamina K, secundaria a esteatorrea, que produce alteración en niveles de coagulación y aumenta el riesgo de hemorragia posparto. La importancia de valorar estas variaciones radica en la incidencia de diabetes mellitus gestacional, dislipidemia y macrosomía fetal, aunque también cabe mencionar la mayor incidencia de preeclampsia.<sup>15,55</sup>

La erupción atópica del embarazo suele ocasionar erupción cutánea seca y roja en el primer trimestre del embarazo; a diferencia de la colestasis intrahepática que genera prurito sin exantema y encontramos lesiones por rascado.<sup>72</sup>

El prurigo gravídico puede ocasionar pápulas rojas marrones en el abdomen y superficies extensas de las extremidades, también se da en el tercer trimestre; pero no genera alteración hemodinámica hepática ni de ácidos biliares, como sucede en la colestasis intrahepática del embarazo.<sup>73</sup>

El hígado graso del embarazo es una patología grave que produce prurito generalizado, con evolución aguda y fallo hepático y renal, asociado a hipoglucemia e hiperbilirrubinemia, coagulación intravascular diseminada por lo que se asocia a mortalidad fetal y materna.<sup>73</sup>

La preeclampsia y eclampsia no se asocia a prurito, generan hipertensión arterial, edema, ictericia, pero son síntomas que se evidencian de manera tardía. Se puede evidenciar alteración en valores de transaminasas, hay trombocitopenia, aumento de LDH, proteinuria, y mortalidad fetal y materna.<sup>73-74</sup>

La enfermedad colestásica crónica se diferencia de la colestasis intrahepática por la no resolución del prurito, y no se evidencia disminución de pruebas de función hepática. La enfermedad colestásica crónica puede producir colestasis intrahepática por depósito en parénquima hepático o infiltrado tumoral.<sup>1,70-75</sup>

### **3.3 Hospitalización y término de gestación**

El tratamiento de la colestasis intrahepática debe ser evaluado o referido a un nivel especializado con orientación diagnóstica lo más pronto posible, ya que hay casos en los que se puede presentar una hepatitis aguda con signos de gravedad (encefalopatía, hipoglucemia, disminución de tiempo de protrombina) o colangitis aguda asociada a dolor abdominal, fiebre e ictericia.<sup>1,61,75</sup>

Estudios realizados demuestran que la colestasis intrahepática en el embarazo es una patología con indicación de seguimiento hospitalario, ya que aumenta el riesgo de resultados

adversos perinatales severos, como meconización de líquido amniótico, íleo meconial, hipoxia, sufrimiento fetal, parto pretérmino espontáneo o iatrogénico y muerte fetal. Además de lo anteriormente mencionado, según una investigación publicada en la revista médica Sinergia, describe que los cambios en niveles de ácidos biliares asociados a la colestasis intrahepática del embarazo también pueden alterar el sistema cardiovascular fetal, al acumularse en los miocitos, provocando trastornos en el ritmo fetal. Asimismo, cuando se acumulan en el pulmón, provocan alteración en la producción de surfactante, causando atelectasias y dificultad respiratoria fetal.<sup>17,27</sup>

Se recomienda la hospitalización de pacientes con niveles de ácidos biliares superiores a 40  $\mu\text{mol/L}$ , o alanina aminotransferasa superior a 200 UI/L, llevando un control de laboratorio cada dos veces por semana y pruebas de coagulación en el momento de consulta y previo al parto. Si estos niveles retornan a su normalidad, se puede evaluar un seguimiento ambulatorio con control de laboratorio una vez por semana. Y se deben explorar opciones de tratamiento que actúen a nivel de circulación enterohepática, o que compensen el efecto en los receptores implicados en la colestasis intrahepática del embarazo, como el FXR y TGR5. Además de terapias que disminuyan la incidencia de muerte fetal.<sup>8,10,75</sup>

Con base en los riesgos de la prematuridad iatrogénica y el aumento de resultados perinatales adversos asociados a la alteración de niveles de ácidos biliares, se recomienda la finalización a partir de la semana treinta y siete si los resultados de ácidos biliares están por arriba de 40  $\mu\text{mol/L}$ , si aún con tratamiento se evidencia mal control clínico o empeoramiento de pruebas de función hepática, si existe antecedente de colestasis intrahepática y muerte fetal.<sup>1,18,73-75</sup>

La literatura describe que si se evidencia un aumento de niveles de ácidos biliares por arriba de 100  $\mu\text{mol/L}$  se puede evaluar la finalización de la gestación antes de la semana treinta y siete, si se realiza previamente un test de madurez pulmonar o se realiza eventualmente la maduración fetal, que es protocolo específico. La finalización a partir de las cuarenta semanas se recomienda en casos de evidenciar niveles de ácidos biliares por debajo de los 40  $\mu\text{mol/L}$  y con base en un buen control clínico analítico.<sup>18-20,75</sup>

Posterior al término de la gestación, según lo descrito anteriormente, es importante mencionar el seguimiento respectivo que se debe brindar. El prurito, como ya se ha mencionado, resuelve en uno a dos días y la ictericia aproximadamente en una semana; los niveles de ácidos biliares retornan a la normalidad en una semana y las pruebas de función hepática en un mes y seis semanas. Por lo tanto, se recomienda realizar controles de función hepática entre las dos y seis semanas posteriores al parto. Después del parto se debe realizar control de pruebas de ácidos biliares para evaluar mejoría. En casos en los que las pruebas de

laboratorio no normalicen, se puede sospechar hepatitis C, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria como diagnósticos.<sup>1,72-75</sup>

Posterior al parto, asociado a colestasis intrahepática, no está contraindicada la lactancia materna. Pero es importante plantear el riesgo de recurrencia en próximos embarazos (40 – 60 %). Se sugieren opciones anticonceptivas no hormonales, ya que todas se encuentran dentro de categoría uno de recomendación, excepto por los métodos que contienen estrógeno que provocan colestasis recurrente. Se recomienda un EKG neonatal en las primeras cuarenta y ocho horas de vida, en recién nacidos de pacientes con niveles de ácidos biliares > 40  $\mu\text{mol/L}$ . Se debe valorar que los beneficios superarán los riesgos teóricos comprobados.<sup>8,72-78</sup>

## CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología que se presenta entre el segundo y tercer mes del embarazo, ya que es el momento de máxima producción de estrógenos, lo que provoca una alteración en la homeostasis de ácidos biliares a nivel del hepatocito. Es una patología de etiología multifactorial; actualmente se evidencian causas genéticas, hormonales y ambientales. Genéticamente se demuestra una alteración en la membrana celular de conductos biliares, hepatocitos, canales de transporte biliar y mutaciones en los transportadores de fosfolípidos hepáticos, en la bomba de exportación de sales biliares y en distintos genes ABCB11, MDR3, ATP8B1, ABCB4, NR1H4 (FXR) y ABCC2.<sup>1</sup>

La CIE es una enfermedad que se presenta en madres con antecedentes familiares de CIE, mujeres que han sido sometidas a reproducción asistida, embarazos en edad materna avanzada, mujeres con antecedente de hepatitis C crónica, colelitiasis, esteatohepatitis no alcohólica. Entre los factores dietéticos más documentados encontramos la deficiencia de zinc, vitamina K, vitamina D y selenio, y niveles altos de cobre en la dieta.<sup>60</sup>

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la CIE, la más frecuente es el prurito no asociado a *rash*, intenso en palmas y pies de predominio nocturno. En un 14 a 25 % de pacientes se evidencia ictericia generalizada de una a cuatro semanas después del prurito o como síntoma inicial. Otras pacientes suelen experimentar anorexia, náuseas, vómitos y esteatorrea, asociados al prurito e ictericia. En menor incidencia la CIE se manifiesta con disminución de niveles de vitamina K, prolongación de tiempos de protrombina, hemorragia posparto, cálculos biliares y colecistitis. Posterior a la aparición de la sintomatología se indica la necesidad de que las patologías hepáticas sean estudiadas con el fin de garantizar el desarrollo adecuado del embarazo. Los cuadros clínicos se resuelven en cuarenta y ocho horas hasta aproximadamente cuatro semanas postparto, por lo que aumenta el riesgo de hepatopatías crónicas.<sup>15,35</sup>

Según el artículo publicado por los doctores Joanna Piechota y Wojciech Jelski, en el *Journal of Clinical Medicine*, el 6 de mayo de 2020, se concluye que el diagnóstico CIE es definitivo con prurito persistente y ácidos biliares >15 umol/L, catalogándola como *Gold Standard*. El USG hepático evalúa existencia de colelitiasis o enfermedad hepatobiliar preexistente; la biopsia se utiliza para descartar actividad necrótica o inflamatoria. Aunque la medición de ácidos biliares es el Gold Standard, se recomiendan pruebas de ácidos cólicos como ácido quenodesoxicólico y el aumento de progesterona, como biomarcador predictivo temprano, ya que se elevan antes que los ácidos biliares, y en pacientes asintomáticas. También reporta alteración bioquímica relacionada a obstrucción biliar, con valores de BT >1.2

mg/dl; AST> 35 UI/l ALT>UI/l, GGT> 40 UI/l, FA> 500 UI/l; actividad de protrombina < 70 %; hipoalbuminemia en 2.41 mg/dL.<sup>32</sup>

La CIE entonces se puede evaluar estableciendo parámetros de riesgo clínicos y diagnósticos. Alto riesgo cuando se reportan valores de ácidos biliares en más de 40 umol/L y enzimas hepáticas al doble de su valor normal; riesgo moderado, con valores de ácidos biliares entre 20 y 39 umol/L y enzimas hepáticas al doble de su valor normal, y bajo riesgo, con ácidos biliares entre 11 y 19 umol/l, con pruebas de función hepática normal. Al tener claros estos parámetros se puede entonces prevenir el riesgo de complicaciones materno fetales como óbito, hemorragia postparto, toxicidad fetal irreversible, parto pretérmino y sufrimiento fetal intrauterino.<sup>32</sup>

El aumento de estrógenos en las pacientes embarazadas produce entonces una alteración sérica de ácidos biliares, provocando alteración de la función hepática, lo que confirma el porqué de que la colestasis es uno de los motivos más frecuentes de consulta de hepatología en embarazadas. Estas afecciones biliares en sangre materna afectan el desarrollo fetal a una temprana edad gestacional. Por lo que es importante una confirmación diagnóstica oportuna que permita brindar tratamiento adecuado y garantizar el bienestar fetal y materno, así poder experimentar un embarazo sano.<sup>8</sup>

Así como la CIE se manifiesta con sintomatología clínica durante el embarazo, también se han evidenciado diferentes complicaciones fetales y maternas. Entre las complicaciones registradas podemos mencionar: presencia de meconio en líquido amniótico, bajo peso al nacer, enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido, hemorragia intraventricular, infarto pulmonar subpleural, mortalidad intraparto. Estas complicaciones son atribuidas al vasoespasmo que se produce en vasos coriónicos y necrosis vascular placentaria, facilitando la producción de hepatotoxicidad y cardiotoxicidad fetal que produce asfixia fetal.<sup>1,19</sup>

La CIE se asocia a preeclampsia, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos, parto pretérmino, colestiasis, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia post parto, atonía uterina. Con base en comorbilidades como la diabetes mellitus, también se menciona alteración en controles glucémicos, función renal, intestinal y producción de prolactina. En casos de mayor riesgo se ha descrito falla hepática severa o persistente, aumento de diabetes gestacional, hipertensión, hipotiroidismo y trombofilia hasta diez, once, y entre nueve y cinco , veces más respectivamente, que en casos catalogados como de bajo riesgo.<sup>10-12</sup>

La CIE, aunque se resuelve en un lapso de horas o varios días después del parto, se ha demostrado que es un factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades hepatobiliares, cáncer hepatobiliar, enfermedad inmunológica, enfermedades cardiovasculares, presentación de CIE de una forma más temprana y severa en próximos embarazos. Para lo que se recomienda el

uso de anticonceptivos con estrógenos y progestina, y evitarlos solamente si se presenta el antecedente de CIE asociado al uso de anticonceptivos con estrógenos y progestina.<sup>1</sup>

Se ha demostrado entonces que, a pesar de las complicaciones relacionadas con esta patología, no hay evidencia de estudios que indiquen que se encuentra en una relación directa significativa con mortalidad materna. Por lo que se demuestra que la decisión de finalización del embarazo, como prevención de mortalidad, ha sido efectiva. Por otro lado, la muerte fetal temprana, intermedia y tardía sigue siendo un problema a nivel mundial. La muerte fetal intrauterina relacionada con la CIE y la alteración de niveles de ácidos biliares están asociadas con el edema de las vellosidades coriónicas y la vasoconstricción de vasos placentarios, que secundariamente provoca hipoxia, asfixia y muerte fetal. Lo cual se puede prevenir, y disminuir su tasa de mortalidad, con el manejo activo, como en cualquier otra patología.<sup>30-33</sup>

En un país como el nuestro es recomendable el tratamiento oportuno farmacológico y no farmacológico. Para la prevención de las comorbilidades previamente descritas se recomienda el tratamiento oportuno con ácido ursodesoxicólico (fármaco de primera línea), ya que mejora la sintomatología y los valores bioquímicos en un 75 % y reduce las complicaciones fetales. Como métodos no farmacológicos, de rutina se deben realizar controles de laboratorios cada una o dos semanas, de hemograma completo; pruebas de función renal, hepática, biliar y nutricionales; también, por los altos riesgos de complicaciones, se debe realizar NST y USG obstétrico o amnioscopia transcervical, con el fin de determinar el líquido amniótico dos veces a la semana desde que se conoce la viabilidad del feto.<sup>50-54</sup>

Como tratamiento farmacológico, además del uso de ácido ursodesoxicólico, previamente descrito, se demuestra efectividad sintomática al asociarlo con rifampicina, desde el tercer trimestre. Otras combinaciones terapéuticas que evidenciaron mejoría, además de la monoterapia con AUDC, es la rifampicina con coadyuvantes farmacológicos, como colestiramina, dexametasona y S-adenosil-L-metionina. Estas terapias evidenciaron beneficio en casos refractarios de CIE, en los que la monoterapia con AUDC no demostró la esperada disminución de prurito, niveles de ácidos biliares y pruebas de función hepática. La mejoría clínica y hemodinámica con esta terapia se evidencia en un lapso de una a dos semanas, desde el inicio de la primera dosis de ácido ursodesoxicólico.<sup>50-54</sup>

En los embarazos de alto riesgo de parto prematuro, entre las semanas veintiocho y treinta y cuatro, siempre está indicado iniciar maduración pulmonar con glucocorticoides, y si se ha recibido previamente maduración fetal y sospecha de resolución de embarazo en los siguientes siete días, es primordial que se administren 12 mg de Betametasona IM cada veinticuatro horas por dos dosis, y 6 mg IM cada doce horas por cuatro dosis. Además de controles de laboratorio, estudios complementarios y tratamiento farmacológico, no se deben



dejar a un lado los factores nutricionales, y es donde los profesionales de la nutrición intervienen. A las pacientes, frecuentemente se le sugiere realizar dieta hepatoprotectora en casos de enfermedad hepatobiliar previa al embarazo o actual.<sup>1,12,8,49</sup>

En cuanto a las medidas preventivas para colestasis intrahepática del embarazo, podemos evidenciar que todo inicia con un buen control prenatal, ya que es la asistencia a la embarazada por un profesional de la salud, que garantiza la mejor condición de su salud y de la del bebé durante el embarazo. Esto, ya que es el momento en el que se reconocen los riesgos, se realiza la prevención y el tratamiento inicial de enfermedades asociadas al embarazo. Proceso que se realiza de manera sistemática, brindando un manejo específico que previene patologías asociadas al embarazo y otros resultados maternos y perinatales adversos. Con el único fin de optimizar la salud materna y fetal.<sup>58</sup>

La evaluación fetal se basa en el crecimiento y el bienestar fetal evidenciado en la estimación diaria de movimientos fetales, medición de altura uterina, cardiotocografía prenatal sistemática, ecografía fetal y ecografía Doppler fetal. Parte del control prenatal también es continuar con un seguimiento ambulatorio posterior al diagnóstico de CIE, basado en la monitorización materna y fetal. La cual se realiza cada dos a tres semanas si los valores de ácidos biliares se encuentran en parámetros normales, y cada una a dos semanas si estos se encuentran alterados significativamente, por encima de 40  $\mu\text{mol/L}$ , o se evidencia mala progresión de sintomatología asociada.<sup>58</sup>

La CIE es un diagnóstico de exclusión y siempre se debe sospechar la posibilidad de otras causas de prurito, deficiencia hepática, biliar o ambas. Ya que los cambios clínicos y alteraciones hemodinámicas se presentan en otras patologías como hepatitis viral (VHA, VHB, VHC, EBV, CMV), hepatitis autoinmune, colelitiasis, coledocolitiasis, cirrosis biliar, colangitis esclerosante primaria, herpes gestacional, infecciones bacterianas asociadas en pacientes con septicemia, trastornos metabólicos secundario a la unión de ácidos biliares con el receptor nuclear farnesiloide X, y el receptor acoplado a proteína G TGR5, erupción atópica polimorfa cutánea seca y roja, hígado graso agudo del embarazo, preeclampsia, eclampsia y síndrome de HELLP, enfermedad colestásica crónica.<sup>58</sup>

El tratamiento de la CIE se debe evaluar en centros especializados con orientación diagnóstica, ya que se pueden presentar casos de hepatitis aguda con signos de gravedad o colangitis aguda. La CIE es una enfermedad en la que el seguimiento indicado es intrahospitalario, por el alto riesgo de resultados adversos perinatales; cambios que repercuten en el sistema cardiovascular fetal al acumular ácidos biliares en miocitos, alterando el ritmo fetal; en el pulmón, provocando disminución significativa en la producción de surfactante, causando atelectasias y dificultad respiratoria fetal. El tratamiento intrahospitalario deben

consistir en opciones que actúen a nivel de la circulación enterohepática o que compensen el efecto en los receptores FXR y TGR5.<sup>50-55</sup>

Si a pesar del tratamiento se evidencia mal control clínico o mal progreso de pruebas de función hepática biliar, si hay antecedente de CIE y muerte fetal previa, asociado a valores de ácidos biliares por arriba de 40 umol/L, y riesgo de prematuridad iatrogénica, está indicada la finalización del embarazo a partir de la semana treinta y siete de gestación. Para finalizar la gestación antes de la semana treinta y siete de embarazo se deben reportar valores de ácidos biliares por arriba de 100 umol/L, siempre que se realice previamente un test de maduración pulmonar o se administre la dosis correspondiente de maduración fetal con glucocorticoides, como parte del protocolo específico en CIE. El seguimiento ambulatorio se evalúa si los niveles hemodinámicos de ácidos biliares, pruebas de función hepática, renal y clínica retornan a su normalidad.<sup>50-55</sup>

La lactancia materna no está contraindicada posterior al parto asociado a colestasis intrahepática. Siempre se debe plantear a las pacientes el riesgo de recurrencia en próximos embarazos, el cual representa un riesgo de 40 a 60 %. Para prevenir embarazos de alto riesgo, se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales, dentro de categoría uno de recomendación. Posterior al parto es importante realizar un EKG neonatal en las primeras cuarenta y ocho horas de vida, por el riesgo de alteración a nivel de cardiomiocitos, ya que en la CIE se evidencia incremento del intervalo AV y disfunción ventricular izquierda, alterando el índice de función miocárdica, tanto sistólica como diastólica ventricular.<sup>58-60</sup>

## CONCLUSIONES

1. De acuerdo con la literatura revisada se han establecido tres categorías para determinar la severidad de colestasis intrahepática del embarazo: alto riesgo, al tener ácidos biliares en más de 40 micromol/l y enzimas hepáticas al doble de su valor normal; riesgo moderado, con ácidos biliares entre 20-39 micromol/l y enzimas hepáticas al doble de su valor normal; y bajo riesgo, con ácidos biliares entre 11-19 micromol/l con pruebas de función hepática normal.
2. Según la revisión bibliográfica se evidencia que la colestasis intrahepática del embarazo es común al final de la gestación, produciendo múltiples complicaciones a corto y largo plazo. Más frecuentemente en el feto: bajo peso al nacer, enfermedad de membrana hialina, taquipnea, hemorragia intraventricular, infarto pulmonar subpleural y muerte; en la madre: preeclampsia, diabetes, hipertensión arterial, colelitiasis, restricción de crecimiento intrauterino, hemorragia postparto, infección puerperal, alteración tubular renal e intestinal, falla hepática, hipotiroidismo, trombofilia, neoplasia hepática, hepatobiliar, pancreática, gastrointestinal y pulmonar.
3. Se menciona que el mejor método de reconocimiento de riesgos, prevención, tratamiento y promoción de la salud es el control prenatal, mediante la estimación diaria de movimientos fetales, medición de altura uterina, cardiotocografía prenatal, ecografía, ecografía Doppler fetal y monitorización hemodinámica materna; ya que garantiza la mejor condición de salud materna y fetal. Aunque se encontró escasa literatura en la que se mencionen medidas preventivas de colestasis intrahepática del embarazo.

## RECOMENDACIONES

1. Con base en la literatura recolectada se han establecido tres categorías para determinar la severidad de colestasis intrahepática en embarazo, según los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas: alto riesgo, riesgo moderado y bajo riesgo. Aunque esta medición es catalogada como Gold Standard de diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, es recomendable estudiar otras pruebas, como los parámetros ácidos quenodesoxicólico, y el aumento de progesterona como biomarcador predictivo temprano, ya que su elevación se presenta antes que los ácidos biliares y en pacientes asintomáticas.
2. Se evidencia que la CIE es una enfermedad compleja, peligrosa, poco comprendida a nivel nacional y altamente prevalente a nivel mundial. El poco conocimiento que se tiene sobre esta patología incide negativamente en la prevención de complicaciones materno fetales, al ser una patología en la cual muchos médicos confunden el término colestasis, ictericia y hepatitis, lo que conduce a un retraso en el abordaje y errores en el tratamiento. Por su similitud con otras morbilidades, resulta difícil diferenciar entre casos de colestasis intra y extrahepática, en cuanto a causas y fisiopatología; solicitando estudios diagnósticos y tratamiento no indicado. Por lo que es importante la realización de estudios de investigación comparativos, de pruebas diagnósticas con alta sensibilidad y especificidad para CIE, donde se analicen causas probables, factores de riesgo, medidas preventivas, complicaciones directas y diagnósticos diferenciales de esta patología.
3. El ácido ursodesoxicólico es el fármaco de elección, debido a que mejora la circulación de ácidos biliares desde la placenta al torrente sanguíneo materno, evidencia mejoría clínica y hemodinámica de un 75 %, en un lapso de una a dos semanas desde la primera dosis. Sin embargo, se deben estudiar opciones terapéuticas que actúen a nivel de circulación enterohepática, o que se opongan al efecto sobre los receptores asociados en la CIE, como FXR y TGR5; como las combinaciones terapéuticas de ácido ursodesoxicólico y rifampicina, colestiramina, dexametasona y S-adenosil-L-metionina. Ya que evidentemente no todos los casos en los que se utiliza la monoterapia con AUDC se evidenció la esperada mejoría de prurito, equilibrio de ácidos biliares y pruebas de función hepática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arriaga A, Rosales L, Martínez R, Pérez Y, Jiménez S, Marcial A, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: Un reto más para la obstetricia. Rev Fac Med UNAM [en línea]. 2021 [citado 9 Mayo 2023]; 64 (3): 20-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2021/un213c.pdf>
2. Yanque O. Colestasis intrahepática gestacional. Rev Peru Investig Salud [en línea]. 2020 [citado 9 Mayo 2023]; 4 (1): 37-42. Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/608/480>
3. Pizarro M, Guerrero C, Chacón N. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión sistemática. Rev Med Sinergia [en línea]. 2022 [citado 9 Mayo 2023]; 7 (3): e771. doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i3.771>
4. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Colestasis intrahepática del embarazo. Guatemala: IGSS; 2021. (GPC/BE; 128).
5. Estiú M, Frailuna M, Dericco M, Otero C. Guía de práctica clínica: Colestasis intrahepática gestacional. Rev Hosp Mat Inf [en línea]. 2019 [citado 14 Mayo 2023]; 1 (4): 48-71. Disponible en: [https://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-1\\_4\\_Guia.pdf](https://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-1_4_Guia.pdf)
6. Güvey H, Çelik S, Çalışkan C, Yılmaz Z, Yılmaz M, Erten Ö, et al. How do serum zonulin levels change in gestational diabetes mellitus, pregnancy cholestasis, and the coexistence of both diseases?. Rev Int J Environ Res Public Health [en línea] 2021 [citado 14 Mayo 2023]; 18 (23): 12555. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/23/12555>
7. Gallardo J, Lemionet D, Acevedo S, Velázquez B, Ramírez J, Camarena D. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. Perinatol Reprod Hum [en línea]. 2018 [citado 14 Mayo 2023]; 32 (3): 131-137. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-pdf-S0187533718301055>
8. Ovadia C, Seed P, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet [en

- línea]. 2019 [citado 14 Mayo 2023]; 393: 899-909. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2818%2931877-4>
9. Medscape [en línea]. Virginia: ACOG; 2019 [actualizado 14 Ene 2019; citado 15 Mayo 2023]; Intrahepatic cholestasis of pregnancy; [aprox. 11 pant.]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1562288-overview>
  10. Medscape [en línea]. Wisconsin: FACOG; 2018 [actualizado 19 Mar 2018; citado 15 Mayo 2023]; Liver disease and pregnancy; [aprox. 40 pant.]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/188143-overview#showall>
  11. Medscape [en línea]. Pennsylvania: AAD; 2023 [actualizado 21 Mar 2023; citado 15 Mayo 2023]; Pruritus and systemic disease; [aprox 33 pant.] Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1098029-overview>
  12. Girling J, Knight C, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. BJOG [en línea]. 2022 [citado 16 Mayo 2023]; 43 (129): e95-e114. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.17206>
  13. Liu H, Wang H, Zhang M. CT Image features under reconstruction algorithm in analysis of the effect of probiotics combined with ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Healthc Eng [en línea]. 2021 Oct [citado 16 Mayo 2023]; 2021: 1709793. Doi: <https://doi.org/10.1155/2021/1709793>
  14. Chappell L, Chambers J, Dixon P, Dorling J, Hunter R, Bell J, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) to improve perinatal outcomes: protocol for a randomized controlled trial (PITCHES). BMC Prim Care [en línea]. 2018 [citado 16 Mayo 2023]; 19: 657. doi: <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3018-4>
  15. Reyna E, Sanabria L, Pérez C. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática en el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2023; 83 (2): 193-200. [citado 30 Ago 2023]; Disponible en: <https://www.sogvzla.org/wp-content/uploads/2023/05/10-R-83-2-Diagnostico-y-manejo-de-la-colestasis-intrahepatica-en-el-embarazo.pdf>
  16. Estiu M A, Frailuna M A, Dericco M, Otero C. Colestasis intrahepática gestacional. Grupo de investigación perinatal sobre colestasis intrahepática gestacional. Argentina:

- HMIRS [en línea]; 2019 [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: [https://www.sarda.org.ar/images/GPC\\_Colestasis\\_Intrahepatica\\_Gestacional.pdf](https://www.sarda.org.ar/images/GPC_Colestasis_Intrahepatica_Gestacional.pdf)
17. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders. Rev Geb Fra [en línea]. 2021; 81 (8): 922-939. [citado 30 Ago 2023]; Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1386-3912.pdf>
18. Granese R, Calagna G, Alibrandi A, Martinelli C, Romeo P, Filomia R, et al. Maternal and neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Rev J Clin Med [en línea]. 2023; 12 (13): 4407 [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12134407>
19. 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 [en línea]. 2022; 68 (3): 00003. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322022000300003&lng=en](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322022000300003&lng=en).
20. Rivas D. Factores de riesgo y la incidencia en muerte fetal tardía. Estudio a realizarse con pacientes ingresadas al departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Huehuetenango. Febrero - Octubre 2019. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2021 [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20210503.pdf>
21. Escobar K. Gestantes con control prenatal tardío relacionado con complicaciones de recién nacidos. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2021. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20210515.pdf>
22. Nicolau M. Factores asociados a ruptura prematura de membranas en pacientes pretérmino. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2022. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20220126.pdf>

23. Díaz S. Complicaciones obstétricas en adolescentes. [tesis Maestría en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud Dirección de Posgrado; 2022. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20220137.pdf>
24. Cifuentes D. Abordaje médico de la hiperbilirrubinemia y su relación con la educación materna. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2022. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20220132.pdf>
25. Rodas I B L. Factores de riesgo asociados a ruptura prematura de membranas ovulares. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad Mariano Gálvez de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2021. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://glifos.umg.edu.gt/digital/20210817.pdf>
26. Reyes M. Efectividad de ecografía frente amniocentesis en diagnóstico de madurez pulmonar fetal en trabajo de parto pretérmino. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud; 2021. [citado 30 Ago 2023]. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/pre/2021/102.pdf>
27. Mego S. Colestasis intrahepática del embarazo y sus resultados perinatales en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2011-2020. [tesis de Maestría en línea]. Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina; 2021 [citado 11 Mayo 2023]. Disponible en: [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/9625/Colestasis\\_MegoZambrano\\_Susana.pdf?sequence=1](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/9625/Colestasis_MegoZambrano_Susana.pdf?sequence=1)
28. Condezo L. Resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-La Victoria, 2015-2017. [tesis de Maestría en línea]. Perú: Universidad San Martín de Porres, Facultad de Obstetricia y Enfermería; 2019. [citado 11 Mayo 2023]. Disponible en: [https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4661/condezo\\_alk.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4661/condezo_alk.pdf?sequence=3&isAllowed=y)
29. Chambi D. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales 2017-2018. [tesis de Maestría en línea]. Perú: Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana; 2018. [citado 11 Mayo 2023]. Disponible en:



[https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4988/chambi\\_cdj.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4988/chambi_cdj.pdf?sequence=3&isAllowed=y)

30. Castro B. Características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III Suárez Angamos. [tesis de Maestría en línea]. Perú: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2021 [citado 11 Mayo 2023]. Disponible en: [https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/4621/2ESP-T030\\_70429506\\_S%20%20%20CASTRO%20REYNA%20AMÉRICO%20BARNARD.pdf?sequence=1](https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/4621/2ESP-T030_70429506_S%20%20%20CASTRO%20REYNA%20AMÉRICO%20BARNARD.pdf?sequence=1)
31. Quispe L. Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018. [tesis de Maestría en línea]. Perú: Universidad Nacional Federico Villarreal, Facultad de Medicina Hipólito Unanue; 2019 [citado 11 Mayo 2023]. Disponible en: [https://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13084/3038/UNFV\\_QUISPE\\_VILCA\\_LAURA\\_ISABEL\\_TITULO\\_PROFESIONAL\\_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unfv.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13084/3038/UNFV_QUISPE_VILCA_LAURA_ISABEL_TITULO_PROFESIONAL_2019.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
32. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: Review of the literature. Rev J Clin Med [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2023]; 9 (5): 1361. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1361>
33. Lindor K D, Lee R H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [en línea]. Waltham, MA: MA: UpToDate, Wolters Kluwer; 2023 [citado 30 Jun 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy/print?topicRef=3561&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy/print?topicRef=3561&source=see_link)
34. Contreras R, Ruiz J, Castro G, Trujillo O, Zamarripa F, Reyes A, et al. Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG. Rev Gastroenterol Mex [en línea]. 2022 [citado 30 Jun 2023]; 87 (1): 80–88. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090621000768>
35. Dorelo R, Chiodi D, Sánchez A, Hernández N. Colestasis intrahepática del embarazo: forma de presentación temprana y relación con la infección por el virus de la hepatitis C. reporte de casos. Rev Anfamed [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 8 (2): e403. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/afm/v8n2/2301-1254-afm-8-02-e403.pdf>

36. Trivella J, John B, Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Rev Hepatol Commun* [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 7 (6):e0179. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10241503/>
37. Espinoza A, Vílchez M, Webb K. Colestasis intrahepática del embarazo. *Rev RMS* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 4 (6): 14–23. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/196/542>
38. Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Washington, D. C.: OPS; 2018. Guía de recomendaciones [citado 04 Sept 2023]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49550/9789275320334\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49550/9789275320334_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
39. Shin W, Vargas R. Colestasis intrahepática en el embarazo. *Rev Cron Med* [en línea]. 2018 [citado 04 Sept 2023]; 8 (8): 14-21. Disponible en: <https://www.cronicascientificas.com/images/ediciones/edicion8/08-02colestasis.pdf>
40. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Rev J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 32 (6): 997-1003. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065754/>
41. Ibargüengoitia F, García C, Sepúlveda C, Lira J, Gallardo F. Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. *Rev Ginecol Obstet Méx* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 89 (10): 760-769. Disponible en: <https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/desenlaces-perinatales-en-un-centro-de-tercer-nivel-de-mexico-de-pacientes-con-colestasis-intrahepatica-del-embarazo>
42. Toro L, Correa E, Calle L, Ocampo A, Vélez S. Enfermedades hepáticas y embarazo. *Rev Colomb Gastroenterol* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 34 (4): 385-398. Disponible en: <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/367/707>
43. Palacios M, Ramírez L, Campo M, Sanín J, Echavarría L, Parra L, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: Implicaciones maternas y perinatales. *Rev Ginecol Obstet Méx* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 87 (9): 567-575. Disponible en:

<https://ginecologiyobstetricia.org.mx/articulo/colestasis-intrahepatica-del-embarazo-implicaciones-maternas-y-perinatales>

44. Rodríguez M, Mulet A, Arencibia É, Mencos D, Miranda Z, González A. Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales. Rev CCM [en línea]. 2018 [citado 04 Sept 2023]; 22 (4): 593-606. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v22n4/ccm06418.pdf>
45. Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H, Chen D, et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Rev Can J Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 2021:1–10. Disponible en: [https://downloads.hindawi.com/journals/cjgh/2021/6679322.pdf?\\_gl=1\\*npj787\\*\\_ga\\*MTcxODQxNjM4Ny4xNjkzODkyMTcx\\*\\_ga\\_NF5QFMJT5V\\*MTY5Mzg5MjE3MS4xLjAuMTY5Mzg5MjE3MS42MC4wLjA.&\\_ga=2.239434880.227476745.1693892171-1718416387.1693892171](https://downloads.hindawi.com/journals/cjgh/2021/6679322.pdf?_gl=1*npj787*_ga*MTcxODQxNjM4Ny4xNjkzODkyMTcx*_ga_NF5QFMJT5V*MTY5Mzg5MjE3MS4xLjAuMTY5Mzg5MjE3MS42MC4wLjA.&_ga=2.239434880.227476745.1693892171-1718416387.1693892171)
46. Marschall H, Wikström E, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: A population-based cohort study. Rev AASLD [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 58 (4): 1385–91. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.26444>
47. Walker K, Chappell L, Hague W, Middleton P, Thornton J. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2020 [citado 03 Sept 2023]; 7 (7): CD000493. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389072/>
48. Terrault N, Williamson C. Pregnancy-associated liver diseases. Rev Gastroenterology [en línea]. 2022 [citado 03 Sept 2023]; 163 (1): 97-117.e1. Disponible en: <https://www.gastrojournal.org/action/showPdf?pii=S0016-5085%2822%2900232-3>
49. Ovadia C, Sajous J, Seed P, Patel K, Williamson N, Attilakos G, et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 6 (7): 547–58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8192305/>
50. Ovadia C, Seed P, Sklavounos A, Geenes V, Di C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical

- markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 393 (10174): 899–909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396441/>
51. Majsterek M, Wierzchowska M, Makosz I, Kreczyńska L, Kimber Ź, Leszczyńska B. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Diagnostics (Basel)* [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 12 (11): 2746. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688989/>
52. Tang B, Tang L, Li S, Liu S, He J, Li P, et al. Gut microbiota alters host bile acid metabolism to contribute to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Nat Commun* [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 14(1): 1305. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9998625/>
53. Dixon P, Levine A, Cebola I, Chan M, Amin A, Aich A, et al. GWAS meta-analysis of intrahepatic cholestasis of pregnancy implicates multiple hepatic genes and regulatory elements. *Nat Commun* [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 13 (1): 4840. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9385867/>
54. Vasavan T, Deepak S, Jayawardane I, Lucchini M, Martin C, Geenes V, et al. Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentrations. *Rev J Hepatol* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 74 (5): 1087–1096. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8062912/>
55. Mashburn S, Schleckman E, Cackovic P, Shellhaas C, Rood K, Ma'ayeh M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: risk factors for severe disease. *Rev J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 35 (25): 8566–8570. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/14767058.2021.1988924?needAccess=true&role=button>
56. Hague W, Callaway L, Chambers J, Chappell L, Coat S, Haan J, et al. A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority trial to compare the efficacy of ursodeoxycholic acid with rifampicin in the management of women with severe early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: the terrific randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 21 (1): 51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7802989/>

57. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Rev Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 7 (7): CD012546. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012546.pub2/full/es>
58. Lin Q, Huang W, Shen W, Deng X, Tang Z, Chen Z, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy increases inflammatory susceptibility in neonatal offspring by modulating gut Microbiota. Rev Front Immunol [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 13: 889646. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9234109/>
59. Huri M, Seravalli V, Lippi C, Tofani L, Galli A, Petraglia F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study. Rev BJOG [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 129 (11): 1887–1896. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9543426/>
60. Li P, Jiang Y, Xie M, You Y. Factors associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its influence on maternal and infant outcomes. Rev Medicine (Baltimore) [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 102 (1): e32586. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9829298/>
61. Liao T, Xu X, Zhang Y, Yan J. Interactive effects of gestational diabetes mellitus and maximum level of total bile acid in maternal serum on adverse pregnancy outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Rev BMC Pregnancy Childbirth [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 23 (1): 326. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-05621-6>
62. Guarino M, Cossiga V, Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. Rev Best Pract Res Clin Gastroenterol [en línea]. 2020 [citado 04 Sept 2023]; 44-45: 101667. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521691820300020?via%3Dihub>
63. Gok K, Takmaz T, Kose O, Tuten N, Acikgoz A, Bostanci M, et al. Can first-trimester aspartate aminotransferase/platelet ratio index score predict intrahepatic cholestasis of pregnancy?. Hepatol Forum [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 4 (1): 30-34. Disponible en: <https://hepatologyforum.org/storage/upload/pdfs/1673967044-en.pdf>

64. Di Mascio D, Quist J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *Rev J Matern Fetal Neonatal Med* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 34 (21): 3614-3622. Disponible en: <https://www.iris.unina.it/retrieve/handle/11588/804138/333515/183%20colestasi%20level%20-%20JMFNM%20-%20Di%20Mascio.pdf>
65. Chen Y, Zhang H, Ning W, Chen Y, Wen C. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Rev BMC Gastroenterol* [en línea]. 2023 [citado 04 Sept 2023]; 23 (1): 16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9847161/>
66. Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev BMC Pregnancy Childbirth* [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 22 (1): 534. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9248160/>
67. Zhang C, Wei H, Zhu Y. Adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission in patients with hepatitis B virus infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Ginekol Pol* [en línea]. 2021 [citado 04 Sept 2023]; 93 (5): 396-404. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.a2021.0110/63580](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2021.0110/63580)
68. Gök K, Takmaz T, Köse O, Kapudere B, Tüten N, Bostancı M, et al. Efficacy of fetal left ventricular modified myocardial performance index in predicting adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Assoc Med Bras* [en línea]. 2022 [citado 04 Sept 2023]; 68 (7): 917-921. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/SmS5vZ86FZc6QRQKwgv9Vgd/?format=pdf&lang=en>
69. Majewska A, Godek B, Bomba D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Rev Ginekol Pol* [en línea]. 2019 [citado 04 Sept 2023]; 90 (8): 458-463. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/view/GP.2019.0079/49043](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2019.0079/49043)
70. Mei Y, Lin Y, Luo D, Gao L, He L. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy. *Rev BMC Pregnancy Childbirth* [en línea]. 2018 [citado 05 Sept 2023]; 18 (1): 291. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035470/>

71. Obiegbusi C, Dong X, Obiegbusi S, Jin X, Okoene I. Predictors of adverse fetal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): a narrative review. *Rev Reprod Sci* [en línea]. 2023 Ago [citado 05 Sept 2023]. doi: [10.1007/s43032-023-01329-2](https://doi.org/10.1007/s43032-023-01329-2)
72. Çelik S, Çaliskan C, Çelik H, Güçlü M, Basbug A. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Ginekol Pol* [en línea]. 2019 [citado 05 Sept 2023]; 90 (4): 217-222. Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/ginekologia\\_polska/article/download/GP.2019.0039/48203](https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/download/GP.2019.0039/48203)
73. Solano M, Elescano J, Rodriguez D. Generalidades sobre la colestasis intrahepática gestacional. *Rev Cienc Salud* [en línea]. 2023 [citado 7 Sept 2023]; 7 (2): 39-47. Disponible en: <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/589/597>
74. Ye L, Vargas G, Baralis P, Bonilla G, Rojas E. Colestasis intrahepática del embarazo. *Rev Cienc Salud* [en línea]. 2020 [citado 7 Sept 2023]; 5 (3): 1-8. Disponible en: <https://www.unibe.ac.cr/ojs/index.php/RFMUI/article/view/59/61>
75. Ibarra J. Asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en gestantes del hospital de chancay del 2017 al 2020. [tesis Licenciatura en Ciencias Médicas en línea]. Perú: Universidad Privada San Juan Bautista, Facultad de Ciencias de la Salud; 2021 [citado 7 Sept 2023]. Disponible en: <https://repositorio.upsjb.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14308/3457/T.%20TPMH%20-%20IBARRA%20MONTESINOS%20JUNIOR%20ALEXANDER.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
76. Häimäläinen S, Turunen K, Mattila K, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27-46 years. *BMC Women's Health* [en línea]. 2018 [citado 7 Sept 2023]; Research: 18 (98): 1-5. Disponible en: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12905-018-0606-0.pdf>
77. Cruz D, Martínez M. Dolor abdominal e ictericia en paciente usando anticonceptivos hormonales. *Rev Méd Col Méd Cir Guatem* [en línea]. 2022 [citado 7 Sept 2023]; 161 (1): 39-41. doi: <https://doi.org/10.36109/rmg.v161i1.438>

78. Peraza M, Borbón J. Colestasis intrahepática del embarazo, revisión de tema. Rev Cienc Salud [en línea]. 2022 [citado 7 Sept 2023]; 5 (6): 7-15. doi: <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i6.320>



# ANEXOS

## Anexo 1

Tabla 1. Descriptores de búsqueda de información

DeCs	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
“factores de riesgo” “CIE”; “antecedentes” “colestasis intrahepática” “embarazo”; “comorbilidades en embarazo” “edad fértil”; “América Latina” “Centroamérica”; “riesgo de colestasis” “patología hepática” “hepatitis”; “complicación materna” “complicación fetal” “complicación de parto” “complicaciones postparto” “mortalidad materna” “mortalidad fetal”; “hipoxia” “prematurez” “meconio” “óbito” “iatrogenia”;	“risk factors” “ICP”; “history” “intrahepatic cholestasis” “pregnancy”; “comorbidities in pregnancy” “fertile age”; “Latin America” “Central America”; “risk of cholestasis” “liver pathology” “hepatitis”; “maternal complication” “fetal complication” “delivery complication” “postpartum complications” “maternal mortality” “fetal mortality”; “hypoxia” “prematurity” “meconium” “death” “iatrogenic”; “adverse outcomes”	colestasis intrahepática del embarazo, colestasis, antecedentes médicos, comorbilidades en embarazo, edad fértil, embarazos en América Latina, embarazos en América Central, factores de riesgo, métodos diagnósticos, complicaciones fetales, complicaciones maternas, resultados perinatales, cuidados del embarazo, clínica y pruebas de laboratorio	“factores de riesgo”; “comorbilidades en el embarazo”; “comorbilidades asociadas a colestasis intrahepática”; “mujeres de 15-40 años”; “relación hepatitis y colestasis intrahepática”; “hipoxia fetal”; “prematurez”; “aumento de meconio”; “postparto”; “enfermedad hepática”; “parto iatrogénico”; “óbito”; “monitorización fetal”; “control prenatal”; “pruebas biliares”; “función hepática”	<b>AND</b> “risk factors” AND “ICP”; “history” AND “intrahepatic cholestasis” AND “pregnancy”; “comorbidities in pregnancy” AND “fertile age”; “ICP” AND “Latin America”; “pregnancy comorbidities” AND “intrahepatic cholestasis” AND “fertile age”; AND “Central America”; “risk of cholestasis” AND “pregnancy”; “liver pathology” AND “pregnancy”; “pregnancy” AND “hepatitis” AND “ICP”; “diagnosis” AND “hepatic cholestasis”; “clinic” AND “laboratory”; AND “pregnancy”; “bile” AND “liver

<p>“resultados adversos” “resultados perinatales”; “atención prenatal” “monitoreo fetal”; “diagnóstico” “clínica” “laboratorios”; “función hepática” “bilis” “pruebas hepáticas”</p>	<p>“perinatal outcomes”; “prenatal care” “fetal monitoring”; "diagnosis" "clinical" "laboratories"; “liver function” “bile” “liver tests”</p>			<p>function” AND “pregnancy”; “liver function” AND “liver tests”; “pruritus” AND “cholestasis” AND “clinical” AND “pregnancy”</p> <p><b>NOT</b></p> <p>"liver pathology" NOT "physiological"; "hepatic cholestasis" NOT "not pregnant"; "Intrahepatic cholestasis of pregnancy" NOT "post trauma"; "Hepatic pathology" NOT "chronic"; "intrahepatic cholestasis" NOT "under 15 years" NOT "over 40 years"</p> <p><b>OR</b></p> <p>"complications in childbirth" OR "postpartum complications"; “hypoxia” OR “fetal hypoxia”; OR “stillbirth”; “morbidity” OR</p>
--	---	--	--	--

				“mortality”; “death” OR “iatrogenic delivery”; OR “maternal mortality”; “adverse outcomes” OR “perinatal outcome”; “prenatal care” OR “prenatal care” OR “prenatal control”; “fetal evaluation” OR “fetal monitoring”; OR “prenatal consultation”
--	--	--	--	--

**Fuente:** elaboración propia.

## Anexo 2

**Tabla 2.** Matriz consolidativa de buscadores y descriptores

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Término utilizado</b>	<b>Número de artículos</b>
Todos los artículos revisados	-----	128
Artículos utilizados	-----	78
Revisión sistemática de los ensayos clínicos aleatorizados	“Pruritus” AND “Systemic disease” OR “Liver disease” AND “Pregnancy” [MeSH]	18
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Resultados perinatales por colestasis intrahepática” AND “Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática” [DeCS]	14
Descriptivo transversal	“Intrahepatic cholestasis of pregnancy” AND “Liver disease and pregnancy” [MeSH] OR “Colestasis intrahepática del embarazo” AND “Características clínicas, epidemiológicas y laboratorios de pacientes con colestasis intrahepática gestacional” [DeCS]	8
Casos y controles	“Colestasis intrahepática gestacional y sus resultados perinatales” AND “Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional” [DeCS]  “Adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy” [MeSH] AND “Guía de práctica clínica de colestasis intrahepática gestacional” OR “Clínica basada en evidencia de colestasis intrahepática del	10

	embarazo" [DeCS]	
Revisión bibliográfica	<p>"Coolestasis intrahepática del embarazo" OR "Coolestasis intrahepática gestacional" OR "Cholestasis intrahepática y sus resultados perinatales" OR "Prevalencia de coolestasis intrahepática gestacional" [DeCS]</p> <p>"Guías de práctica clínica de coolestasis intrahepática del embarazo" AND "Clínica, epidemiología y laboratorios en pacientes con coolestasis intrahepática gestacional" [DeCS]</p> <p>"Labs and pregnancy cholestasis" OR "Intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers" OR "Liver disease and pregnancy" AND "Pruritus and systemic disease" [MeSH]</p> <p>"Coolestasis intrahepática del embarazo" AND "IGSS" OR "UNAM" OR "USAC"</p>	28

Fuente: elaboración propia.

## SIGLARIO

ABCB: Miembro de la subfamilia B del casete de unión ATP	EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado
ACG: Colegio Americano de Gastroenterología	EBV: Virus de Epstein-Barr
ALAT: Alanina aminotransferasa	EKG: Electrocardiograma
ATP: Trifosfato de adenosina	FA: Fosfatasa alcalina
AST: Aspartato aminotransferasa	FXR: Receptor farsenoide X
AUDC: Ácido ursodesoxicólico	GGT: Gamma-glutamil transferasa
AV: Aurículo ventricular	HELLP: Hemólisis, aumento enzimas hepáticas y trombocitopenia
BT: Bilirrubina total	IGSS: Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
CA: Ácido cólico	IL: Interleucina
CASPe: Critical Appraisal Skills Programme Español	LDH: Lactato deshidrogenasa
CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades	MDR: P-glicoproteína transmembrana
CDCA: Ácido quenodesoxicólico	MeSH: Medical Subject Headings
CIE: Colestasis intrahepática del embarazo	NST: Prueba sin estrés
CMV: Citomegalovirus	OMS: Organización Mundial de la Salud
CYP: Citocromo	SMFM: Sociedad Mexicana de Físicos en Medicina
DE: Desviación estándar	TGR: Receptor de ácidos biliares acoplado a proteína G
DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud	UNAM: Universidad Nacional Autónoma de México
DOI: Digital Object Identifier	URL: Uniform Resource Locator

USAC: Universidad San Carlos de Guatemala

USG: Ultrasonografía

VHA: Virus de la Hepatitis A

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C