

Colestasis intrahepática del embarazo

Elaborado por

Médicos Especialistas en Ginecología y Obstetricia

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 128



Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Guía de práctica clínica basada en evidencia (GPC-BE) No. 128

"Colestasis intrahepática del embarazo"

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia



Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia (GPC-BE)

GPC-BE No. 128 "Colestasis intrahepática del embarazo"

Edición 2021; págs. 65 IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud Oficio No. 13012 del 27 de septiembre de 2021

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia; Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS-Guatemala 2021

Derechos reservados-IGSS-2021

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Doctora Ana Marilyn Ortíz Ruiz de Juárez Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino Subgerente de Prestaciones en Salud



Grupo de desarrollo

Dr. Pablo Mariano Lobos Carrillo

MSc. Ginecología y Obstetricia, 2021 Especialista A Hospital de Ginecología y Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Daniel Alfonso Santiago Lemus

Médico Residente IV, 2021 Ginecología y Obstetricia Hospital de Ginecología y Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dra. Hanny María Reneé Alvarado Méndez

Médico Residente IV, 2021 Ginecología y Obstetricia Hospital de Ginecología y Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dra. Joselyn Marisol Aguilar Silva

Médico Residente III, 2021 Ginecología y Obstetricia Hospital de Ginecología y Obstetricia Instituto Guatemalteco de Seguridad Social



Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia

MSc. María Eugenia Cabrera Escobar Comisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos ReyesComisión de guías de práctica clínica

basadas en evidencia Subgerencia de Prestaciones en Salud



Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.



Prólogo ¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse, como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible -la evidencia-, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)



Tabla 1. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
Α	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
В	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
С	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

^{*} Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford.

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf

^{**}All or none (Todos o ninguno): Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.



Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos en conjunto con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado	
A	Extremadamente recomendable	
B	Recomendable favorable.	
D	Necomendable lavorable.	
С	Recomendación favorable, pero no concluyente.	
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.	
$\sqrt{}$	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.	

Fuente: Adaptado de Mella Sousa, M., Zamora Navas, P., Mella Laborde, M., Ballester Alfaro, J., & UcedaCarrascosa, P. (2012). Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Revista de la sociedad andaluz de traumatología y ortopedia, 20(1/2), 59- 72. Obtenido de https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella Niveles.pdf

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos, el **nivel de evidencia 1a** (en números y letras minúsculas, con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan



el grado de recomendación de buena práctica clínica, que se anota en el lado derecho del texto A (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

Las guías, desarrollan cada temática seleccionada, con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas, y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por sus siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como "los elementos esenciales de las buenas guías", incluyendo aplicabilidad credibilidad. clínica. flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.



En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, la importancia del propio juicio clínico.

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la Comisión para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica que pertenece a los proyectos educativos de la Subgerencia de Prestaciones en Salud, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y



claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta Guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

Comisión de Guías de Práctica Clínica, IGSS, Guatemala, 2021



Abreviaturas

ATP Adenosina Trisfofato

ABCB4 Cassette de Unión a ATP, subfamilia B,

miembro 4

ABCB11 Cassette de Unión a ATP, subfamilia B,

miembro 11

ATP8B1 Fosfolípido Transportador

de ATP 8B1

BESB Bomba Exportadora de Sales Biliares

CIE Proteína de Resistencia a Múltiples

Fármacos 3

MRP2 Proteína de Resistencia a Múltiples

Fármacos 2

FIC1 Colestasis Familiar Intrahepática tipo 1

μM Micromol



Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Metodología	5
4. Contenido	g
5. Anexos	33
6. Glosario	35
7. Referencias bibliográficas	37



Guía de práctica clínica basada en evidencia sobre Colestasis Intrahepática del Embarazo

1. Introducción

La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE) es una patología reversible, no obstructiva que se presenta en el segundo y tercer trimestre de embarazo y que se resuelve posterior al parto.

Se caracteriza por síntomas como prurito intenso sin erupciones cutáneas y la elevación de las pruebas de función hepática, incluyendo los ácidos biliares séricos.

En Sudamérica, se ha reportado una incidencia del 5% siendo más común en Bolivia y Chile (indios araucanos y escandinavos). Con variación según ubicación geográfica y grupos étnicos.

Esta patología se asocia con riesgos perinatales adversos como trabajo de parto pretérmino, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal.

La causa es desconocida, aunque intervienen muchos factores como los hormonales, genéticos y ambientales que determinan su aparición. Existen factores de riesgo como factores étnicos, historia familiar y personal de enfermedades biliares, hepatitis C, gestación múltiple y edad materna mayor a 35 años.



2. Objetivos

General

Elaborar una Guía de Manejo Clínico de Colestasis Intrahepática del Embarazo, fundamentada en conocimientos científicos y prácticas clínicas basadas en evidencia actualizada, aplicable en pacientes del IGSS y de otras instituciones de salud.

Específicos

- 1. Identificar a las pacientes que presentan Colestasis Intrahepática del Embarazo.
- Establecer métodos diagnósticos para la Colestasis Intrahepática del Embarazo.
- 3. Recomendar el tratamiento médico adecuado para las pacientes con CIE.
- 4. Disminuir las morbilidades maternas y fetales relacionadas a la CIE.
- 5. Reducir la mortalidad materna y fetal relacionada a las pacientes con CIE.
- 6. Abreviar el tiempo de estancia intrahospitalaria durante el manejo médico de la paciente con CIE.
- Disminuir los costos del manejo intrahospitalario durante el manejo del tratamiento de la paciente con CIE.



3. Metodología

Definición de preguntas

- 1. ¿Qué características clínicas poseen las pacientes con CIE?
- 2. ¿Qué métodos diagnósticos son utilizados para la CIE?
- ¿Cuál es el tratamiento médico para estas pacientes?
- 4. ¿De qué manera se disminuye la morbilidad materna y fetal?
- 5. ¿De qué manera se disminuye la mortalidad fetal?
- 6. ¿Cómo se establece el tiempo de alta hospitalaria?
- 7. ¿De qué forma se pueden disminuir los costos en el manejo clínico de las pacientes con CIE?

Criterios de inclusión de los estudios

Se incluyeron estudios, artículos de revista, revisiones sistemáticas, revisiones de caso, guías de manejo americanas y europeas en inglés y español; con disponibilidad vía electrónica.

Criterios de exclusión de los estudios

Estudios de idiomas diferentes al inglés y español, incompletos, con datos no aplicables a nuestro medio.



sin fundamento científico y sin niveles adecuados de evidencia.

Estrategia de búsqueda:

Consultas en materiales electrónicos:

- Google académico
- Guías de Práctica Clínica
- Revistas médico-científicas

Palabras clave: Colestasis, hepatopatía, prurito gestacional

Población diana

Pacientes beneficiarios y derechohabientes del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), mujeres embarazadas que asisten a control pre y posnatal así como para atención del parto, en los centros de atención médica del IGSS.

Usuarios de la guía

Personal médico especializado en Gineco Obstetricia, Médicos Residentes de la Maestría de Gineco-Obstetricia y de otras especialidades, Médicos de las Unidades de Ultrasonido y Monitoreo Fetal, Médicos de salas de partos y otros procedimientos, Médicos Generales, personal paramédico y personal de salud que presta sus servicios en el IGSS así como en otras instituciones que ofrecen atención médica.



Implicaciones para la práctica

Con la detección, seguimiento y tratamiento oportunos en aquellas pacientes diagnosticadas con CIE se busca reducir las muertes fetales súbitas causadas por dicha patología, además documentar los casos encontrados para hacer las gestiones sanitarias necesarias para la adquisición de equipo, reactivos de laboratorio y medicamentos que sirven para su diagnóstico y tratamiento.

Limitaciones en la revisión de la literatura

A través de la revisión de la literatura sobre el CIE se detectaron limitaciones en cuanto a la ausencia de estudios y estadísticas significativas para determinar la incidencia de dicha enfermedad en la población quatemalteca.

Fecha de la elaboración, revisión y año de publicación de esta guía

Elaboración 2019 Revisión agosto 2020 Publicación año 2021



4. Contenido

Definición

1a

Colestasis Intrahepática es un trastorno propio del embarazo que puede aparecer en el segundo trimestre, raramente antes de las 26 semanas de gestación, aunque tiene un predominio marcado en el tercer trimestre. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

1b

La CIE es la manifestación de la disminución de la capacidad excretora del hepatocito a nivel canalicular que se traduce en la disminución del clearence de aniones orgánicos, estos cambios serían mediados por estrógenos orgánicos producidos por la placenta al inicio del tercer trimestre (semana 28 a 30 del embarazo). (PACHECO ESLAVA, 2016)

Α

1a

Esta hepatopatía suele resolverse después del parto sin provocar ninguna secuela hepática a la madre. Usualmente dentro de los primeros 10 días posparto, aunque se han descrito persistencias mayores a ocho semanas. Ocasionalmente ha sido reportada en la primera mitad de la gestación. Este cuadro también ha sido denominado ictericia recurrente del embarazo, hepatosis colestásica e ictericia gravídica. (MINSAL, 2015) (Cerrillo, y otros, 2005)

Clásicamente se presenta en el tercer trimestre, con prurito, por lo general de las palmas de las manos



y plantas de los pies, función hepática anormal y elevación de los niveles séricos de ácidos biliares. Los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto, pero pueden repetirse en embarazos subsiguientes y con el uso de anticonceptivos hormonales. (Williamson y Geenes, 2014)

La CIE se ha asociado con una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo, incluyendo parto pretérmino espontáneo e iatrogénico, estado fetal inestable, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal intrauterina. (Williamson y Geenes, 2014)

Epidemiología

En Sudamérica, la incidencia es desde 5% hasta un 15% de los embarazos, pero su frecuencia varía según los distintos grupos étnicos. La tasa de recurrencia en embarazos posteriores es entre 60 al 70%. La mayor incidencia a nivel mundial se da en Bolivia y los indígenas araucanos de Chile, siendo más común en los meses de invierno.

(Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

1a

La enfermedad es más frecuente en gestantes añosas, multíparas y con antecedentes de colestasis tras la toma de anticonceptivos orales. Otros factores de riesgo incluyen embarazos múltiples, técnicas de reproducción asistida, hepatitis C, antecedente de colangitis y concentraciones elevadas de metabolitos sulfatados de progesterona. (Cerrillo, y otros, 2005) (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)



Se considera una gestación de alto riesgo pues implica un elevado riesgo de parto pretérmino, óbito y líquido amniótico meconial. Las complicaciones fetales se asocian al nivel sérico materno de ácidos biliares. (Córdoba & Fernández, 2012)

Historia natural

La etiología de CIE es compleja y parece estar relacionada con el efecto colestásico de las hormonas reproductivas en mujeres genéticamente susceptibles. (Williamson y Geenes, 2014)

La bilis es una sustancia formada por fosfolípidos, ácidos biliares, colesterol, aniones orgánicos, entre otros. Los ácidos biliares son el componente más grande y se sintetizan en los hepatocitos excretándose hacia los canalículos biliares a través de transportadores en la membrana canalicular, desde allí fluyen al conducto cístico y la vesícula biliar. Posteriormente, la bilis se vierte al duodeno a través del conducto colédoco, en donde propicia la absorción de grasas y vitaminas liposolubles.

(Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012).

Los ácidos biliares son primarios y secundarios. Los primeros son el cólico y el quenodesoxicólico, que representan el 70 y 30% de la bilis, respectivamente, estos se conjugan con glicina y taurina. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

Los secundarios son el deoxicólico y el ácido litocólico, resultantes del metabolismo bacteriano

1a



de los ácidos primarios en el colon. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

Los ácidos biliares se absorben nuevamente en el intestino a través de la vena porta, de donde llegan al hepatocito y los excreta otra vez hacia el canalículo biliar por medio de transportadores dependientes de ATP codificado en el gen ABCB11 o bomba canalicular exportadora de sales biliares (BSEB). (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

También existe la MDR3 la cual es una bomba exportadora de fosfolípidos, codificada en el gen ABCB4 y un transportador amino-fosfolípidos conocido como FIC1 codificado en el gen ATP8B1. Este proceso se conoce como circulación enterohepática. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

La causa CIE es compleja y aún no se comprende del todo pero sí hay diversos factores que aumentan el riesgo de padecerla tales como: factores genéticos, ambientales y hormonales. (Quiñones, Lara, & Quiñones, 2013)

Los factores genéticos podrían explicar la alta incidencia en algunos grupos étnicos específicos. Se ha asociado a mutaciones heterocigotas y homocigotas de genes implicados en la síntesis de las moléculas que transportan los ácidos biliares y promueven su secreción. (Cerrillo, y otros, 2005)

Se han descrito tres clasificaciones de colestasis hereditarias: la familiar progresiva tipo 1, que produce mutaciones en el gen ATP8B1. La tipo 2,

1a



con alteraciones en BSEB por mutaciones en el gen ABCB11 y la tipo 3 por mutaciones en ABCB4 (Quiñones,

Lara, & Quiñones, 2013).

1a

Durante el embarazo, las mutaciones en ABCB4, proteína codificadora de la proteína 3 de resistencia a múltiples fármacos, en la que se ve afectado el transporte de fosfatidilcolina de la hoja interior a la exterior de la membrana canalicular, produciendo en ocasiones elevación de la gamma-glutamil transferasa. Estas mutaciones también se asocian a colestasis inducida por estrógenos. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

El embarazo, per se, es un estado colestásico y se han propuesto mecanismos hormonales implicados a través de anormalidades en su síntesis y secreción. Se han descrito experimentos con animales que implican la actividad del transportador MRP2 atribuida a la menor actividad de dicho transportador por disminución en la disponibilidad del mismo inducida por efecto estrogénico exógeno. (Espinoza, 2019)

1a

Estas teorías se apoyan en que esta entidad ocurre predominantemente en el tercer trimestre de embarazo, cuando alcanzan su pico más alto las concentraciones de estrógeno, así como en embarazos múltiples que se asocian a niveles estrogénicos mayores, comparados con gestaciones únicas. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

Por su parte, los **factores hormonales** dentro del cual el etinilestradiol, hace que disminuya el flujo



Α

1a

de ácidos biliares por actividad de BSEP inhibida. asociándose con alteraciones en los sistemas de captación de la membrana basolateral por la expresión disminuida de los transportadores.

(Cerrillo, y otros, 2005)

Además, se han encontrado concentraciones de metabolitos sulfatados de progesterona elevadas que inhiben el transportador BSEP, por ello se ha recomendado evitar el uso de progesterona en mujeres con historia previa de CIE. (Juan Manuel,

Meléndrez, & Castro, 2012)

Los factores ambientales también actúan como factor de riesgo aunque no está claro su papel dentro de la fisiopatología. Algunos países como Bolivia, Chile y Suecia aumentan sus casos durante los meses más fríos del invierno por lo que sugiere un componente ambiental de la enfermedad.

Otros factores nutricionales como la deficiencia de selenio deben ser estudiados (Lorentea & Montoro, 2007).

1a

La etiología de las complicaciones fetales no se conoce bien pero se asocia al flujo de ácidos biliares en la circulación fetal, la cual disminuye la capacidad de excreción de ácido cólico por la placenta lo que provoca vasoconstricción de los vasos placentarios y aumento de la sensibilidad del miometrio a la oxitocina, lo que puede desencadenar partos prematuros y asfixia fetal.

Los casos de muerte súbita se han relacionado con niveles altos de ácido cólico (>40umol/l) que



incrementa la motilidad intestinal fetal provocando la salida de meconio (Lorentea & Montoro, 2007).

Examen clínico

Dentro de las manifestaciones clínicas maternas el prurito es la principal de ellas, es generalizado pero predomina en la región palmar y plantar de manos y pies. A menudo es el único síntoma asociado a la colestasis intrahepática del embarazo y puede ser tan severo que perturbe el sueño produciendo incluso insomnio e irritabilidad. (Williamson y Geenes, 2014)

1a

Pueden observarse excoriaciones secundarias al rascado. Otras lesiones en la piel menos frecuentes incluyen lesiones pigmentadas que asemejan al prurigo, ampollas de fricción y abrasiones. Se ha sugerido que el depósito de sales biliares en las terminaciones nerviosas de la piel son las responsables del prurito (Lorentea & Montoro, 2007) (Mela, Mancuso, & Burroughs, 2003).

La ictericia no es común, ocurre en menos del 10% de los casos, y cuando lo hace es posterior al prurito aproximadamente a las dos o cuatro semanas. La aparición de la ictericia sugiere otra patología hepática que debe ser estudiada. (Quiñones, Lara, & Quiñones, 2013)

Otros síntomas menos específicos son las náuseas, vómitos y dolor en hipocondrio derecho. La coluria y la esteatorrea no son frecuentes. Esta última se

ha asociado a hemorragia como consecuencia de una mala absorción de vitamina K en el intestino



que afecta los factores de coagulación. (Juan Manuel, Meléndrez, & Castro, 2012)

El cuadro clínico tiende a resolver a partir de las 48 horas hasta cuatro semanas después del parto. No suele tener secuelas hepáticas aunque sí puede presentarse recurrencias en embarazos posteriores de 45 a 70%, aumentando el riesgo en pacientes que presentan hepatopatías crónicas. (Lindor & Lee, 2019)

En cambio, las **manifestaciones fetales** no son tan favorables. Los fetos tienen riesgo alto de muerte intrauterina, parto pretérmino y sufrimiento fetal. (Cerrillo, y otros, 2005)

En el 16% de los casos puede haber líquido amniótico con meconio, de los cuales el 58% puede presentar sufrimiento fetal agudo y en el 90% muerte intrauterina. Se asocian anormalidades como taquicardia, bradicardia y taquiarritmias en el trazo de la frecuencia cardiaca fetal. (Lindor & Lee, 2019).

La muerte intrauterina se presenta de un 10 a 15% y está relacionada con los altos niveles de ácido biliares, los cuales producen edema de las vellosidades coriónicas y vasoconstricción de vasos placentarios provocando hipoxia, asfixia y muerte fetal. (Córdoba & Fernández, 2012)

^

Diagnóstico



La colestasis intrahepática del embarazo es un diagnóstico de exclusión y deben investigarse otras causas de prurito, deficiencia hepática o ambos.

(Williamson y Geenes, 2014)

sospecha diagnóstica se realiza por La características clínicas de la paciente y el diagnóstico confirmatorio a través de enzimas hepáticas y especialmente, niveles de ácidos biliares (ácido cólico y quenodesoxicólico). (Lorentea & Montoro, 2007)

Los ácidos biliares séricos (quenodesoxicólico, cólico y desoxicólico) pueden aumentar entre 10 y 100 veces su valor normal, depositándose en la piel por lo que probablemente son la causa del prurito. (PACHECO ESLAVA, 2016)

Los niveles de colesterol pueden aumentar por la obstrucción biliar que los acumula a nivel sanguíneo. El aumento de la concentración total de bilirrubina, debido a la fracción directa o conjugada, junto a la elevación de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamil transferasa, con transaminasas de citólisis) normales, constituye (enzimas estructura enzimática de la colestasis. (Sergio del Valle Díaz, 2017) (Dann, y otros, 2006) (Papacleovoulou & abu-Hayyeh, 2013)

El marcador más sensible y específico para el diagnóstico es el nivel sérico de ácidos biliares, que al elevarse en una mujer con prurito típico se considera diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en ausencia de pruebas para un

1a

1a



2b

diagnóstico alternativo. En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas también estarán elevadas. Esto puede ocurrir antes o después del aumento de los ácidos biliares séricos, por lo que los laboratorios deben incluir: Niveles de bilirrubinas séricas (> 10 µmol/l) y aminotransferasas séricas. (ALAT y ASAT) (Córdoba & Fernández, 2012). (Williamson y Geenes, 2014)

Cuadro clínico: prurito (80%) es el síntoma principal. La ictericia (25%) aparece 1-4 semanas posterior al prurito. También puede haber náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho. Esteatorrea. (Lindor & Lee, 2019)

Por otra parte, se deberá realizar evaluación interdisciplinaria con las especialidades de medicina interna y cirugía, especialmente en pacientes con clínica atípica o precoz de colestasis y enzimas hepáticas alteradas o prurito persistente con enzimas hepáticas normales a pesar del uso de tratamiento específico de colestasis para el estudio de diagnósticos diferenciales. (Ver anexo 2) (FASGO, 2016)

1a

El prurito puede ayudar a distinguir otras enfermedades con alteraciones hepáticas (preeclampsia, HELLP). El panel de Hepatitis es útil para descartar diagnósticos diferenciales. La ecografía de vías hepáticas revelará un parénquima hepático normal y vías biliares normales (sin dilatación). En este caso los diagnósticos deben ser de exclusión. (Ver anexo 1) (Estiúa, Frailunab, & Repetto, 2011)



Exámenes de laboratorio:

Exámenes de laboratorio en colestasis

Tabla 1

Examen	Valor
BR total:	>1.2 mg/dl (a expensas de Directa)
FA:	>500 UI/L
Transaminasas:	>35-60 UI/L (siempre menores a 1000 UI/L)
GGT:	>40UI/L
Colesterol:	>300mg
Triglicéridos:	>150mg
Ácidos biliares (cólico y quenodesoxicólico):	10-14micromol/l
Tiempo de protrombina	<70%

Fuente: (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

Otros métodos diagnósticos

El ultrasonido es el mejor método de examen inicial para la paciente con colestasis, debido a su sensibilidad y especificidad para diferenciar una colestasis intrahepática de una extrahepática, su inocuidad y rapidez, el bajo costo operativo y la facilidad que brinda de poder repetir el estudio cuantas veces sea necesario. (Sergio del Valle Díaz, 2017)

Si el ultrasonido no muestra dilatación de los conductos biliares, la colestasis es probablemente intrahepática, porque la dilatación de los conductos biliares indica colestasis extrahepática. (Pedro A. Poma, 2013)

1b

1a

2b

Α

В

1a

La coledocolitiasis es la causa más común de colestasis extrahepática. La hepatitis B y C pueden causar colestasis intrahepática, así como el uso de ciertas drogas (AINEs, Isoniazida, Clavulanato de Amoxicilina), la nutrición parenteral y la sepsis. (Pedro A. Poma, 2013)



Tratamiento

1a

A todas las pacientes con colestasis del embarazo y alteraciones bioquímicas se les ofrecerá tratamiento. Las pacientes que no presenten alteraciones químicas, pero con prurito, se puede iniciar tratamiento sintomático y deben continuar laboratorios control cada semana. (Lindor & Lee, 2019)

Α

Tratamiento no farmacológico

Se realizará control de análisis de laboratorio cada 1 o 2 semanas.

1. Hemograma, glucosa, creatinina, sodio/potasio

1b

2. Transaminasas, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, bilirrubinas totales, colesterol total, triglicéridos. (Lindor & Lee, 2019)

- Control prenatal en clínica de alto riesgo cada 1-2 semanas a partir del momento del diagnóstico. (Lindor & Lee, 2019)
- 4. Control de movimiento fetal por parte de la paciente y plan educacional para consultar la emergencia. (Lindor & Lee, 2019)



Α

- 5. Non Stress Test (NST) cada 1-2 semanas desde el momento del diagnóstico, a partir de la viabilidad fetal (28 semanas). (Cecilia, 2019)
- 6. Ecografías: controles habituales según las semanas de gestación. (Cecilia, 2019)
- 7. Perfil biofísico modificado y Doppler seriado cada 2 semanas. (Cecilia, 2019)
- 8. Dieta: se solicitará interconsulta con especialistas en nutrición, quienes otorgarán pautas para realizar dieta hepatoprotectora en aquellos casos de enfermedad hepatobiliar preexistente al embarazo o sobre agregada.

 (Cecilia, 2019)

Nota: Ningún método de control fetal ha mostrado ser capaz de predecir casos en riesgo de resultados perinatales adversos ni de reducir el riesgo. No se recomienda el uso de monitorización electrónica fetal antenatal, Doppler de arteria umbilical o perfil biofísico como predictor de muerte intrauterina, cabe mencionar que hay varios informes de cardiotocografías normales en las horas y días previos a muerte fetal. (MINSAL, 2015) (Williamson y Geenes, 2014)

Farmacológica

Ácido Ursodesoxicólico (Código IGSS 2019: 1361) La dosis óptima de inicio no se ha determinado, se sugiere entre 100 a 300 mgs. 3 veces al día o una dosis ajustada por kg. de peso a 15 mgs/kg/día hasta un máximo de 1.2 a 2 g. al día en los casos

1a

1a



en los que no se tiene respuesta a dosis habituales. La disminución del prurito se da 1 a 2 semanas posteriores al inicio del tratamiento. (Zhang, Lu, W, Xin, & Xuan, 2016) (Cecilia, 2019)

El mecanismo por el cual el ácido Ursodesoxicólico tiene efectos benéficos es porque disminuye los síntomas de colestasis provocando citoprotección ante los efectos hepatotóxicos de los ácidos biliares hidrofílicos y mejorando el transporte hepatobiliar de ácidos biliares. (Bacq & Sentilhes, 2014)

En casos refractarios

1a

Colestiramina (Código IGSS 2019: 267): Dosis de 2 a 4 gramos por vía oral cada 24 horas y aumentar gradualmente hasta un máximo de 16 gramos por día. Sin embargo, este medicamento debe usarse prudentemente por el riesgo de hemorragia fetal anteparto o hemorragia materna posparto pues se asocia a la disminución de la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K. (Quiñones, Lara, & Quiñones, 2013)

Glutation precursor de S-adenosyl-methionina (SAMe) (actualmente no disponible en listado de medicamentos IGSS): en pacientes embarazadas de 450 a 1000mgs. al día disminuyen la puntuación del prurito, ácidos biliares totales y niveles de ALAT.

(Quiñones, Lara, & Quiñones, 2013)

Antihistamínicos

Se asocian a la disminución del prurito en algunas pacientes sin mejorar los niveles de enzimas

Δ

D



hepáticas, aunque su uso radica en inducir somnolencia en las pacientes lo que disminuye la incidencia de insomnio y la irritabilidad asociada a dicho trastorno. (FASGO, 2016)

Antihistamínicos de Primera generación:

- Clorfeniramina (Código IGSS 2019: 1119): 4 mgs. vía oral cada 8 horas. (FASGO, 2016)
- **Dexclorfeniramina** (no se encuentra en el listado de medicamentos IGSS): 2-6mg cada 6-12 horas. (FASGO, 2016)
- Hidroxicina (no se encuentra en el listado de medicamentos IGSS): 25-50 mg cada 8 horas (FASGO, 2016)

Antihistamínicos de 2ª generación:

1a

- Loratadina (no se encuentra en el listado de medicamentos IGSS): 10 mg vía oral cada 8 horas. (FASGO, 2016)
- Desloratadina (Código IGSS 2019: 261): 5 mg vía oral cada 24 horas. (FASGO, 2016)

Respuesta satisfactoria al tratamiento

Se define como el descenso de los niveles de ácidos biliares de 50 % o más a la semana de haber iniciado el tratamiento. (Cecilia, 2019)



Α

1b

La mayoría de las pacientes presenta mejoría de los síntomas y exámenes de laboratorio en el rango de una a dos semanas posteriores al inicio del fármaco (ácido Ursodesoxicólico). (Quiñones, Lara, & Quiñones, 2013)

Soluciones tópicas

Calamina (Código IGSS 2019: 1314): Aplicación tópica para alivio temporal de prurito aunque no mejora niveles bioquímicos. (FASGO, 2016)

Glucocorticoides tópicos

Hidrocortisona crema (Código IGSS 2019: 1301): Se deberá aplicar localmente en caso de prurito severo persistente. (FASGO, 2016)

Vitamina K (Código IGSS 2019: 422): 10 mgs. a la semana IM o 10 mgs. cada 24 horas PO. En todas las pacientes con diagnóstico. Vía IM se deberá utilizar en: Esteatorrea o prolongación de tiempo de protrombina, pacientes en tratamiento con Colestiramina y gestantes con tratamientos antiepilépticos (Lindor & Lee, 2019).

1a

Maduración pulmonar fetal con Glucocorticoides:

Indicaciones:

- Entre las 28 y 34 semanas, cuando se alcance viabilidad fetal. (Cecilia, 2019)
- En menores de 34 semanas, con inminencia de nacimiento dentro de los 7 días y que hubieran



recibido maduración pulmonar fetal hace más de 14 días.

 Entre las 34 y 36.6 semanas, con inminencia de nacimiento dentro de los 7 días y que nunca hubieran recibido maduración pulmonar fetal. (Cecilia, 2019)

Esquemas de tratamiento con Glucocorticoides:

- a. Betametasona (Código IGSS 2019: 314) 12 mg IM cada 24 horas. Con un total de 2 dosis. (Cecilia, 2019)
- Dexametasona (Código IGSS 2019: 329) 6 mg IM cada 12 horas. Con un total de 4 dosis (Cecilia, 2019)

Traslado a clínica de alto riesgo (proceso sugerido)

En nuestro medio, se debe clasificar a las pacientes según los hallazgos clínicos, grado de alteración de las pruebas de función hepática y respuesta al tratamiento. (FASGO, 2016)

Según la clasificación de la paciente así deberá plantearse el seguimiento. Las pacientes de bajo riesgo, pacientes sin deterioro bioquímico y disminución de la sintomatología pueden recibir tratamiento ambulatorio y realizarse control bioquímico una vez por semana hasta su normalización; luego cada 2 semanas. (FASGO, 2016)

1a



Α

Las pacientes de moderado riesgo se manejarán de acuerdo a la edad gestacional; las pacientes con embarazo menor de 28 semanas pueden recibir tratamiento ambulatorio y control bioquímico semanal hasta normalización de laboratorios, a partir de este momento, los controles pueden continuarse cada dos semanas. (FASGO, 2016)

Las pacientes con embarazos de más de 28 semanas, pueden ser ingresadas al área hospitalaria para recibir tratamiento para lograr la maduración pulmonar del feto, monitoreo fetal así como realizar controles bioquímicos cada 72 horas. (FASGO, 2016)

Las pacientes de alto riesgo deben ser ingresadas para recibir tratamiento y seguimiento según la edad gestacional, las pacientes en las que se confirma madurez pulmonar o pacientes a término se debe valorar la resolución del embarazo por beneficio fetal. (Ver anexo 3) (FASGO, 2016)

Se debería preferir el manejo activo frente al expectante, el cual incluye monitorización fetal cercana a través del test no estresante, búsqueda de meconio y parto electivo a las 37 semanas lo que parece reducir las tasas de muerte fetal. (Arrese & Reyes, 2006)

Al momento del egreso hospitalario, realizar controles de laboratorio cada 1 a 2 semanas y continuar el seguimiento ambulatorio con controles prenatales semanales o bisemanales en clínica de alto riesgo. Así mismo monitoreo fetal semanal desde las 28 semanas de embarazo. (FASGO, 2016)

1a



Terminación del embarazo

Debido al mayor riesgo de morbimortalidad fetal a partir del diagnóstico, sin pruebas diagnósticas que puedan predecir los malos resultados perinatales, se recomienda la inducción del parto a partir de las semanas 37-38 debido a que el 90% de los óbitos fetales ocurren después de esta edad gestacional, también se recomienda resolución del embarazo en casos de sintomatología intratable asimismo elevación de las sales biliares ≥40 µM/L. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

En caso de gestación cronológicamente prolongada se considerará como gestación de alto riesgo y se recomendará la finalización de la gestación. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

Seguimiento en el puerperio

Se sugiere no solicitar estudios de laboratorio en el postparto inmediato ya que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10 días después del parto. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

Se debe agendar visita posparto a los 40 días del puerperio en consulta externa para:

- Verificar la resolución posnatal del prurito y resto de la sintomatología materna.
- Comprobar la normalización de las enzimas hepáticas y sales biliares. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

1a



Solicitar los siguientes controles de laboratorio dos semanas antes de la visita:

Hemograma, glucosa, creatinina, electrolitos (sodio, potasio), transaminasas, gamma glutamiltransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, colesterol total, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina.

(Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

Se debe informar a las pacientes del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (40-60%), así como durante la toma de anticonceptivos hormonales. (Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, 2012)

1a

En las pacientes con pruebas de función hepática y ácidos biliares persistentemente elevados se les debe dar seguimiento para descartar otros trastornos hepáticos, tales como cirrosis biliar primaria e infección por hepátitis. (Williamson y Geenes, 2014)

La colestasis y el prurito pueden ser recurrentes en algunas mujeres cuando se enfrentan a la administración de anticonceptivos orales. Estas pacientes deben recibir orientación sobre métodos alternativos de anticoncepción. (Williamson y Geenes, 2014)

IGSS

Complicaciones esperadas

Complicaciones fetales:

Las complicaciones fetales agudas pueden darse cuando se tienen valores de ácidos biliares totales >40mmol/ L. (Williamson y Geenes, 2014)

Se produce vasoespasmo en los vasos coriónicos y necrosis vascular de la superficie placentaria que lleva a asfixia fetal y la acumulación de sales biliares a nivel de la misma, esto conlleva a la alteración de la contractilidad miocárdica fetal produciendo arritmias cardíacas y muerte fetal súbita. (Williamson y Geenes, 2014)

También se produce alteración en la motilidad intestinal fetal, aumentando el peristaltismo intestinal de este, lo que predispone al feto a líquido amniótico meconial. (Williamson y Geenes, 2014)

Asimismo, la secreción excesiva de prostaglandinas y la hipersensibilidad del miometrio a la oxitocina endógena por aumento en los receptores de oxitocina produce trabajo de parto pretérmino en estas pacientes. (Williamson y Geenes, 2014)

El pronóstico fetal-neonatal está directamente asociado a prematuridad fetal, meconio en líquido amniótico, muerte intrauterina y mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria neonatal. (Soto Pino & Rodríguez Bravo, 2010)

Para evitar estas complicaciones se sugiere el tratamiento oportuno, especialmente con ácido Ursodesoxicólico, el cual ha demostrado la reducción

1a



del síndrome clínico y bioquímico, reduciendo los niveles de ácidos biliares en la circulación materna y fetal. (Soto Pino & Rodríguez Bravo, 2010)

Hasta el momento, no existe ningún estudio antenatal útil para detectar de manera oportuna a fetos en riesgo de muerte fetal, sin embargo, en nuestro medio se recomienda realizar una Prueba No Estresante y determinación del líquido amniótico dos veces por semana a partir del diagnóstico en fetos viables. (Soto Pino & Rodríguez Bravo, 2010)

En otras latitudes también se utiliza la amnioscopia transcervical para el análisis del líquido amniótico y descartar meconio después de la semana 36 de gestación. (Soto Pino & Rodríguez Bravo, 2010)

1a

No se recomienda el uso rutinario de estudios Doppler de la Arteria Umbilical pues tampoco representa un estudio predictor de riesgo. El plan educacional a la madre sobre la posibilidad de muerte fetal súbita es indispensable ya que ninguno de estos métodos predice el óbito fetal. (Martínez, H, R, P, & Parra-Cordero, 2013) (gaona, Escanero, & Gallegos, 2018) (Lindor & Lee, 2019)

Se debe informar a las pacientes sobre la recurrencia de la enfermedad en próximos embarazos del 60 al 70% para que se inicien las monitorizaciones correspondientes. (Córdoba & Fernández, 2012)



Complicaciones maternas:

1a

Normalmente, no hay complicaciones maternas asociadas a la colestasis.

En algunos casos, se ha asociado a litiasis biliar, colecistitis, pancreatitis y cirrosis no alcohólica. El riesgo de colelitiasis aumenta 2 a 7 veces. (Córdoba & Fernández, 2012)

Adicionalmente se han descrito alteraciones en el control glicémico, función tubular renal, función intestinal y producción de prolactina. (Córdoba & Fernández, 2012)

Todas estas alteraciones son leves y transitorias y no se han descrito casos de falla hepática severa o persistente luego de un episodio. (MINSAL, 2015)

Se deberá recomendar a las madres que aunque no hay complicaciones asociadas al CIE, deberán continuar el respectivo seguimiento durante el puerperio, como se explicó previamente, para evaluar la resolución de los síntomas y mejoría en las pruebas de función hepática. (Lindor & Lee, 2



5. Anexos

Anexo 1

Diagnósticos diferenciales de CIE		
1.	Hepatitis viral	
2.	Colelitiasis – coledocolitiasis	
3.	Cirrosis biliar	
4.	Enfermedades parasitarias	
5.	Enfermedades dermatológicas	
6.	Trastornos metabólicos (Insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, patología tiroidea)	

Fuente: (MINSAL, 2015)

Anexo 2

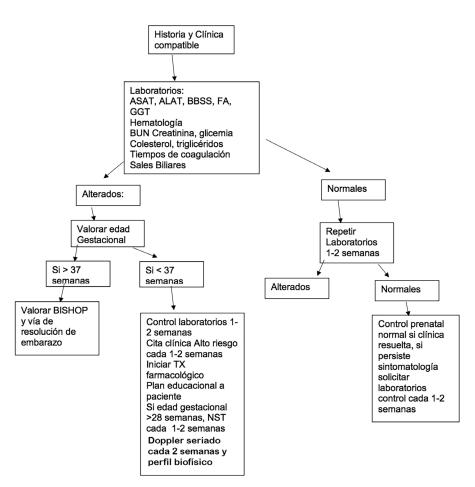
Evoluciones atípicas	
1.	Presentación en la primera mitad de la gestación
2.	Persistencia mayor a 8 semanas posparto
3.	Compromiso del estado general severo persistente
4.	Ictericia severa
5.	Dolor abdominal o vómitos persistentes
6.	Asociado a hipertensión y trombocitopenia

Fuente: (MINSAL, 2015)



Anexo 3

Flujograma de seguimiento



6. Glosario



AGREE II. Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe (en inglés)

Ácidos biliares. Producto final hidrosoluble del metabolismo del colesterol que induce la secreción de otros lípidos que ayudan a mantener la solubilidad del colesterol en las vías biliares.

Acolia. Decoloración completa de las deposiciones.

Colestasis. Impedimento en el flujo normal de bilis desde el polo canalicular del hepatocito hasta el duodeno, lo que produce alteraciones morfológicas, fisiológicas y clínicas.

Coledocolitiasis. Ocupación parcial o total del conducto colédoco por litos, produciendo obstrucción del mismo.

HELLP. Acrónimo que se refiere a un síndrome caracterizado por hemólisis con un frotis de sangre microangiopática, enzimas hepáticas elevadas y un recuento de plaquetas bajo.

Heterocigoto. Cigoto formado por la unión de dos células sexuales con diferentes dotaciones genéticas.

Homocigoto. Cigoto que procede de la unión de dos células sexuales con la misma dotación genética.



Ictericia. Manifestación más visible de las enfermedades hepáticas y del tracto biliar, que consiste en la coloración amarilla de la piel, las mucosas y los líquidos orgánicos, debido a su impregnación por la bilirrubina, anormalmente aumentada en el plasma (hiperbilirrubinemia)

Prurito. Sensación cutánea desagradable que provoca deseos de rascado.



7. Referencias bibliográficas

- 1. Arrese, M., & Reyes, H. (2006). Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A past and present riddle. *Annals of hepatology*, *5*(3). Obtenido de http://www.annalsofhepatology.com/revista/numeros/2006/ah063r.pdf
- Bacq, Y., & Sentilhes, L. (2014). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Diagnosis and Management. *Clinical Liver Disease*, 4(3), 1-4. Obtenido de https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ cld.398
- Cecilia, E. M. (2019). COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL. HMIRS, 1-28. Obtenido de http://www.sarda.org.ar/images/GPC_Colestasis_ Intrahepatica_Gestacional.pdf
- 4 Cerrillo, M., González, A. A., Salas, C. A., Acacio, L. G., Recover, A. A., & Merlo, G. G. (2005). COLESTASIS GRAVÍDICA: ETIOLOGÍA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal, 16. Obtenido de https://docplayer.es/15716158-Archivos-de-medicina-asociacion-espanola-de-medicos-internos-residentes-editorial-archivosdemedicina-com-issn-version-impresa-1698-94-65-espana.html
- Córdoba, D. M., & Fernández, L. J. (2012).
 Colestasis Intrahepatica Gestacional. Revista Medica de Costarica y Centro America, 199-204.



- Dann, Kenyon, Wierzbicki, Seed, Shennan, & Tribe. (2006). Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *PubMed*, 107-1. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16394047
- 7. Estiúa, C., Frailunab, M. A., & Repetto, J. (2011). COLESTASIS INTRAHEPÁTICAGESTACIONAL. Revista del Hospital Materno Infantil Ramón, 13. Obtenido de https://www.redalyc.org/pdf/912/91225251005.pdf
- FASGO. (2016). Colestasis Intrahepática Gestacional. Consenso FASGO, 1-13. Obtenido de http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_ Colestasis_y_embarazo_2016.pdf
- Gaona, G., Escanero, L., & Gallegos, A. (2018). Adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Perinatologia y Reproducción Humana*, 32(3), 1-7. Obtenido de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533718301055
- Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. (enero de 2012). COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. *Medicina Fetal Barcelona*,
 Recuperado el 10 de abril de 2019, de https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/colestasis%20intrahep%C3%A1tica.pdf
- Juan Manuel, M. L., Meléndrez, R. A., & Castro,
 N. M. (Abril de 2012). Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. *Ginecol Obstet Mex*, 80(4), 10.



- 12. Lindor, & Lee. (2019). Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *UpToDate*. Obtenido de https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy
- 13. Lorentea, S., & Montoro, M. A. (2007). Colestasis gravídica. *PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA*, 30(9), 7. Obtenido de https://www.elsevier.es/ es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-13111695
- 14. Martínez, Á. S., H, J. H., R, E. V., P, H. S., & Parra-Cordero, M. (2013). Serie guías clínicas: Colestasia intrahepática del embarazo. *Rev Hosp Clín Univ Chile*, 26, 1-10. Obtenido de https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/colestasia_intrahepatica_embarazo_guia_clinica.pdf
- 15. Mela, M., Mancuso, A., & Burroughs, A. K. (2003). Pruritus in cholestatic and other liver diseases. *alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1-14.
- 16. MINSAL. (2015). *Guia perinatal*. Santiago, Chile: Gobierno de chile. Obtenido de https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUI
 PERINATAL 2015 %20PARA%20PUBLICAR.pdf
- 17. Pacheco Eslava, A. M. (2016). *Prevalencia de colestasis intrahepatica 2013-2015.* Facultad de Medicina Humana. Lima -Perú: UNIVERSIDAD RICARDO PALMA. Obtenido de http://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/urp/573/Pacheco a.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Papacleovoulou, & abu-Hayyeh, N. (2013).
 Maternal Cholestasis During pregnancy programs



metabolic disease in offspring. *the journal of clinical investigation*, 123(7), 3172–3181. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696570/

- 19. Pedro A. Poma. (2013). Colestasis del embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, 2013-224.
- 20. Quiñones, J. J., Lara, D. S., & Quiñones, J. L. (2013). Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta Médica Grupo Ángeles, 6.
- 21. Sergio del Valle Díaz. (2017). Colestasis: un enfoque actualizado. *MEDISAN*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/pdf/san/v21n7/san14217.pdf
- 22. Soto Pino, Z. M., & Rodríguez Bravo, T. C. (2010). *GUÍA CLÍNICA DE LA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL.* Universidad de Salamanca, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Pediatría. Salamanca: Facultad de Medicina. Obtenido de http://campus.usal.es/~ogyp/CIG.pdf
- 23. Williamson y Geenes. (2014). Colestasis Intrahepática del Embarazo. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 120-133. Obtenido de https://journals.lww.com/greenjournal/Documents/July2014_Translation_Williamson.pdf
- 24. Zhang, Y., Lu, L., W, D., Xin, V. Y., & Xuan, S. (2016). Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of



Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*, 11. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5075145/pdf/hepatmon-16-08-38558.pdf

25. Espinoza, A. Vilchez, M. Webb, K. (2019) Colestasis Intrahepatica del Embarazo. *Revista Médica Sinergia*. 4(6), 14-23. Obtenido de https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/196/5452



7a. avenida 22-72, zona 1 Centro Cívico, Ciudad de Guatemala

Guatemala, Centroamérica PBX: 2412-1224

www.igssgt.org

