



UNIVERSIDAD JOSÉ CARLOS MARIÁTEGUI

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN

ESCUELA DE POSGRADO

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OBSTETRICIA

TRABAJO ACADÉMICO

COLESTASIS GESTACIONAL EN PACIENTE DE 31 SEMANAS

ATENDIDA EN IPRESS PRIVADA NIVEL II-2 LIMA,

SETIEMBRE 2019

PRESENTADO POR

VALDIVIA MUÑANTE, ROCIO ELIZABETH

ASESORA

DRA. MARTINEZ ASMAD GIOVANINI MARÍA

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
OBSTETRICIA CON MENCIÓN EN EMERGENCIAS OBSTÉTRICAS, ALTO
RIESGO Y CUIDADOS CRÍTICOS MATERNOS.**

MOQUEGUA - PERÚ

2022

ÍNDICE DE CONTENIDO

PÁGINA DE JURADO	i
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	ii
RESUMEN.....	iii
CAPÍTULO I.....	1
PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	1
1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	1
1.2. JUSTIFICACIÓN	5
1.3. MARCO TEÓRICO	8
1.3.1 Antecedentes	8
1.3.2 Conceptos Básicos	15
▪ Generalidades	15
▪ Etiología	17
▪ Diagnóstico y Manifestaciones Clínicas	19
▪ Tratamiento, Evolución y Pronóstico de la Colestasis	22
Intrahepática Gestacional	22
CAPÍTULO II	28
CASO CLÍNICO	28
2.1. OBJETIVOS	28
2.1.1 Objetivo General	28
2.1.2 Objetivos Específicos	28
2.2. SUCESOS RELEVANTES DEL CASO CLÍNICO	28
2.3. DISCUSIÓN	44
2.4. CONCLUSIONES	47
2.5. RECOMENDACIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	56

RESUMEN

Con el propósito de describir y analizar el diagnóstico, manejo, evolución y complicaciones de la colestasis gestacional se presenta un estudio de caso clínico, en una IPRESS privada Nivel II-2 en el que se revisa la historia clínica de una segundigesta de 31 semanas con antecedente de óbito fetal y diagnóstico de colestasis gestacional desde las 14 semanas por la presencia de prurito intenso con elevación de enzimas hepáticas y niveles de ácidos biliares de 200 micro moles/l que disminuyen hasta 32.5 micro moles/l con el tratamiento de ácido ursodesoxicólico para luego en la semana 28 incrementarse al doble junto con reagudización del prurito. Se continúa el mismo tratamiento y dieta hipo grasa con seguimiento ambulatorio; en la semana 31 acude al servicio de emergencia por disminución de movimientos fetales, dolor por contracciones uterinas esporádicas e hipertensión arterial; se evidencia alteraciones en el bienestar fetal por lo que se decide terminar la gestación por cesárea con el nacimiento de un neonato prematuro extremo de 1230 gramos, pequeño para la edad gestacional, asfixia perinatal con Apgar 3 al minuto y 6 a los 5 minutos, líquido meconial escaso y síndrome de dificultad respiratoria por lo que ingresa a unidad de cuidados intensivos neonatales.

La colestasis gestacional se caracteriza por la presencia de prurito que se puede acompañar de náuseas, vómitos, ictericia, esteatorrea y su diagnóstico se confirma por alteraciones en las pruebas de función hepática como elevación de las transaminasas hepáticas y de los ácidos biliares en ayunas. Las investigaciones realizadas hasta la fecha han evidenciado que las concentraciones elevadas de ácidos biliares en sangre materna, sobre todo niveles mayores a 40 micro moles/L

están asociadas con efectos adversos perinatales como parto pre término, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconial, óbito fetal, distrés respiratorio en el neonato y hemorragia post parto . Así mismo se ha reportado que está asociada a otras patologías como pre eclampsia y diabetes gestacional durante el embarazo y que es un factor de riesgo para enfermedades metabólicas en el futuro para las madres y sus hijos.

Se concluye que la colestasis gestacional es una patología de la gestación que se puede presentar desde el primer trimestre caracterizada por la presencia de prurito; elevación de enzimas hepáticas, sobre todo de la alanina transferasa, y confirmada por la elevación patológica de los ácidos biliares. La evolución no fue favorable, sin respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, loratadina y dieta después de las 28 semanas y se tuvo que terminar el embarazo por una cesárea de emergencia a las 31 semanas por alteraciones en el bienestar fetal sin completar la dosis de maduración pulmonar fetal. Se presentaron como complicaciones prematuridad, asfixia perinatal, distrés respiratorio en el neonato, líquido amniótico meconial y la madre presentó diagnóstico de pre eclampsia.

PALABRAS CLAVES: Colestasis gestacional, prurito, ácidos biliares, asfixia, líquido meconial, prematuro, pre eclampsia

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

La colestasis gestacional es una patología propia del embarazo que se presenta frecuentemente en el segundo y tercer trimestre^(1, 2) aunque se han reportado casos tempranos como a las 8 semanas de gestación⁽³⁾, incluso desde la sexta semana, presentando un cuadro clínico más severo, con mayores alteraciones bioquímicas y mayor índice de resultados perinatales adversos⁽⁴⁾.

A nivel mundial tiene una incidencia de 0.2 a 2%⁽⁵⁾ pero muestra una incidencia muy variable en los diferentes países y grupos de población por lo que se sugiere causas de tipo genético y ambiental en su etiología. En América del Sur, Chile presentaba una incidencia del 14% que ha disminuido a 1.5 a 4%,⁽³⁾ presentándose mayormente en los indígenas araucanos hasta en un 25%⁽⁴⁾, en Estados Unidos se reporta una incidencia de 0.02%; Reino Unido muestra una incidencia de 0.6%; en el norte de Europa su incidencia es mayor entre 1-1.5% y en países asiáticos como China se le considera una enfermedad común con una incidencia que va del 2.3 a 6%⁽³⁾. En el Perú no se cuenta con referencias a nivel nacional pero existen estudios en algunos hospitales nacionales que reportan, por ejemplo, en el Hospital Nacional

ESSALUD Alberto Sabogal del Callao una prevalencia de 1.8% del total de embarazos⁽⁶⁾; en el Hospital Nacional Guillermo Almenara de ESSALUD en el año 2017 una incidencia de 0.9%⁽⁷⁾ y en el Instituto Materno Perinatal del MINSA una incidencia de 0.18% en el año 2018⁽⁸⁾.

No se conocen bien sus causas y su fisiopatología pero si se reconocen como factores etiológicos; factores de origen genético en individuos predispuestos como la mutación de genes que codifican algunas de las proteínas implicadas en el transporte y excreción de ácidos biliares; factores hormonales como la elevación de estrógenos, progesterona y sus metabolitos sulfatados en gestantes predispuestas o en las gestaciones múltiples y factores ambientales por su mayor incidencia en climas fríos y en la época de invierno⁽⁹⁾, nutrición deficiente en selenio y vitamina D^(2, 5, 9). La literatura también menciona algunos factores de riesgo para desarrollar esta patología como antecedentes personales y familiares de colestasis intrahepática del embarazo como gestación múltiple, gestación por técnica de reproducción asistida, antecedentes de infecciones virales como la hepatitis C, antecedente de colelitiasis, edad materna avanzada y antecedentes de uso de anticonceptivos^(5, 10).

La colestasis gestacional se manifiesta por la presencia de prurito no asociado a lesiones en la piel de aumento progresivo, principalmente en las palmas de las manos y plantas de los pies, que luego se extiende a otras zonas del cuerpo y de predominio nocturno causando muchas veces malestar, irritabilidad e insomnio; también se menciona como síntomas náuseas, ictericia y esteatorrea^(1, 5). El diagnóstico se confirman a través de la valoración de las pruebas de función hepática, por lo general las transaminasas hepáticas se encuentran elevadas, y también se ha evidenciado que la alanina transaminasa o transaminasa glutámica

pirúvica es más sensible para el diagnóstico, pudiendo estar elevada de 2 hasta 30 veces su valor regular⁽³⁾ y de la cuantificación de los niveles de ácidos biliares. La mayoría de estudios realizados sugieren los niveles de ácidos biliares como el marcador más sensible, específico y precoz para realizar el diagnóstico de colestasis gestacional luego de descartar otras causas de colestasis^(3, 9, 10) y mencionan como valor diagnóstico, niveles mayores o iguales de 10 a 14 micro moles/l⁽³⁾. El prurito y las alteraciones hepáticas se resuelven después del parto por lo que se recomienda realizar un seguimiento desde la segunda hasta la sexta semana post parto para evitar complicaciones a largo plazo^(1, 5).

Esta patología está asociada a riesgos en la salud de las mujeres y sus hijos, la mayoría de estudios muestran una fuerte evidencia de una relación lineal entre los niveles de ácidos biliares y eventos adversos perinatales como parto prematuro, óbito fetal, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconial, distrés respiratorio en el neonato^(3, 5, 9, 11) y hemorragia post parto por deficiencia de Vitamina K^(5, 12) con prolongación del tiempo de protrombina, aunque resulta poco frecuente⁽⁴⁾; en los casos estudiados con niveles de ácidos biliares superiores a 40 micro moles/l se presentaron efectos adversos en el feto y neonato^(5, 11) mientras que valores mayores de 100 micro moles/L incrementan el riesgo de muerte intrauterina^(5, 13, 14).

Las pacientes con colestasis gestacional tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional y pre eclampsia^(10, 15, 16) sobre todo en los casos severos o de riesgo alto⁽⁴⁾. Durante la infancia y la adolescencia los hijos de mujeres con colestasis gestacional tienen mayor riesgo de desarrollar dislipidemia y presentar IMC elevados^(9, 10, 17). Las mujeres que desarrollan esta patología en el largo plazo

pueden desarrollar litiasis vesicular, colelitiasis, pancreatitis, cirrosis, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea e incrementar su riesgo cardiovascular^(10,18).

Realizado el diagnóstico es importante iniciar un plan de tratamiento adecuado y oportuno hasta la finalización del embarazo con la finalidad de reducir los riesgos perinatales referidos, optimizar la viabilidad del feto y tratar los síntomas maternos. Se sugiere un manejo multidisciplinario con la participación de gineco obstetricia, dermatología, gastroenterología, nutrición y neonatología. Las guías internacionales recomiendan clasificar los casos en bajo riesgo, mediano riesgo y alto riesgo según los niveles de ácidos biliares y antecedentes maternos para su tratamiento, seguimiento y finalización del embarazo^(9, 10). El medicamento de elección usado es el ácido ursodesoxicólico⁽⁴⁾ por su capacidad para disminuir los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas que conlleva a una disminución de los síntomas maternos, mejoría en la función hepática y menor riesgo de eventos perinatales adversos. Se recomienda terminar el embarazo a las 37 semanas en los casos leves y en los casos moderados/severos según evolución y monitoreo bioquímico de la función hepática acompañado de pruebas de bienestar fetal^(9, 10).

A pesar de ser una de las hepatopatías más frecuentes durante la gestación y de su asociación con efectos adversos en las madres afectadas y en sus hijos, más allá de la etapa perinatal, sigue siendo considerada una patología compleja y poco documentada en algunos países y regiones lo cual genera mucho debate con respecto a su diagnóstico y manejo por lo que no existen muchas guías clínicas o uniformidad en las mismas para un abordaje oportuno y multidisciplinario con el fin de evitar complicaciones y mejorar los resultados en la salud materna y perinatal.

En tal sentido se presentará una revisión de un caso clínico observado en una IPRESS privada Nivel II-2 en el que se estudiará la colestasis gestacional por constituir un verdadero síndrome clínico- analítico, que incluye un amplio espectro de entidades patológicas de severidad y pronóstico variable para la madre y el feto el cual puede conllevar a un parto prematuro o muerte fetal⁽¹⁹⁾.

1.2. JUSTIFICACIÓN

En el mundo, se estima que cada año mueren 2,8 millones de recién nacidos, esto es, 1 cada 11 segundos y 2 millones de bebés nacen muertos, es decir, cada 16 segundos ocurre una muerte perinatal, la mayoría por causas prevenibles. La etapa perinatal y el primer mes de vida son los momentos de mayor riesgo de muerte, especialmente si se trata de niños prematuros o con bajo peso o si ha habido complicaciones en el embarazo y el parto^(20, 21).

En el Perú según ENDES, se reporta en el año 2018 una tasa de mortalidad perinatal de 24 por 1000 nacidos vivos⁽²²⁾, muy por encima del promedio mundial y de las recomendaciones de OMS, UNICEF; al analizar los casos se menciona que 8 de cada 10 defunciones fetales ocurren en el último trimestre, la hipoxia intrauterina se reporta como la primera causa de defunción fetal y corresponde al 19% de los casos así mismo se reporta que las complicaciones del embarazo, trabajo de parto y del parto están relacionadas con el 15% de las defunciones fetales⁽²³⁾. La tasa de mortalidad neonatal en el año 2018 era de 10 por 1000 nacidos vivos⁽²²⁾, se reporta que 7 de cada 10 defunciones neonatales ocurren en prematuros.

La colestasis gestacional es una patología que ha ido cobrando importancia en la salud materno perinatal porque se ha ido incrementando en poblaciones como la

nuestra y por sus efectos en la salud materno infantil sobre todo en el periodo perinatal con riesgo de muerte fetal, muerte y morbilidad neonatal contribuyendo a las altas tasas de mortalidad perinatal y neonatal en el país así como por las secuelas a las que se le asocia a largo plazo en la madre y su hijo como consecuencia de alteraciones en la etapa perinatal.

En la institución donde se desarrolla la revisión del caso clínico, la colestasis gestacional presentó una incidencia de 2 % en el año 2018 que se incrementa a 2.9 % en el año 2019, no se cuenta con guías y protocolos para su manejo y tratamiento por lo que el manejo queda a criterio del médico tratante, pudiendo observar que en muchos casos no se hace un seguimiento adecuado de la función hepática, no se inicia el tratamiento farmacológico con ácido ursodesoxicólico y se finaliza el embarazo sólo porque se cuantifica un valor de ácidos biliares por encima del valor considerado normal, mayor a 10-14 micro moles/l, pensando en el probable riesgo de muerte fetal sin evaluar los riesgos y beneficios que conlleva el nacimiento de un neonato prematuro.

El caso clínico presenta a una paciente segundigesta de 31 semanas con antecedente de óbito fetal que manifiesta prurito desde las 12 semanas de gestación siendo derivada a medicina interna y dermatología descartando otras causas de prurito y a la que se le solicita pruebas de función hepática y ácidos biliares encontrándose un valor mayor de 200 micro moles por lo que es derivada a consultorio de gastroenterología que sugiere iniciar tratamiento con ácido ursodesoxicólico 500 mg tres veces al día. Continúa con sus controles prenatales habituales a cargo de ginecología y se le realiza monitoreo de función hepática y de ácidos biliares irregularmente que comienzan a descender alrededor de la semana 22 pero que se

vuelven a incrementar en la semana 28 de gestación y también se reagudiza el prurito. Se educa a la paciente en los signos de alarma y riesgos de la colestasis gestacional, y continuando manejo ambulatorio hasta que a la semana 31 acude a su control por disminución de movimientos fetales e incremento de prurito.; se le deriva a emergencia para evaluar bienestar fetal presentando una ecografía con diagnóstico de retardo de crecimiento intrauterino y monitoreo fetal no tranquilizador al presentar episodios con desaceleraciones prolongadas. Se le indica hospitalización, maduración pulmonar y monitoreo fetal estricto presentando monitoreo fetal con variabilidad mínima y poca reactividad por lo que se decide terminar la gestación; no recibió neuro protección ni se completa la segunda dosis del corticoide para maduración pulmonar. El parto fue por cesárea de emergencia con un recién nacido prematuro extremo, con peso de 1230 gramos , líquido amniótico meconial escaso, pequeño para la edad gestacional, Apgar 3 al minuto, 6 a los 5 minutos 9 a los 10 minutos con síndrome de dificultad respiratorio por lo que fue hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

La madre recibió tratamiento para prevenir hemorragia post parto y continúa tratamiento con ácido ursodesoxicólico; la función hepática comienza a mejorar en los días siguientes, siendo dada de alta al tercer día post parto. Los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas se normalizan aproximadamente a los 25 días.

Después de lo expuesto podemos concluir que esta patología está asociada a un riesgo incrementado de morbilidad perinatal y que la presente investigación del trabajo académico es justificable pues al conocer su presentación, evolución y los signos de alarma que presenta la patología así como las complicaciones perinatales va a contribuir a un diagnóstico oportuno de la colestasis gestacional y

manejo estandarizado de acuerdo a las guías de práctica clínica disponible por parte del personal de salud para disminuir la morbilidad y mortalidad perinatal en la institución como en el país.

Así mismo, se hace muy necesario en base a la evidencia científica revisada y actualizada protocolizar su manejo para su diagnóstico precoz y para un tratamiento y manejo adecuado tratando de reducir los riesgos en la salud materna perinatal.

1.3. MARCO TEÓRICO

Durante el embarazo a nivel hepático ocurren alteraciones fisiológicas y hormonales consideradas normales ⁽²⁴⁾. Sin embargo, existe una serie de enfermedades hepáticas propias del embarazo que aparecen con la gestación y desaparecen tras el parto. La frecuencia de estas enfermedades es baja, pero en ocasiones pueden revestir gravedad tanto para la madre como para el feto ⁽²⁵⁾.

Las enfermedades hepáticas en el embarazo se han dividido comúnmente en aquellas que se presentan durante el embarazo (relacionadas específicamente con la gestación); en enfermedades hepáticas crónicas sobre las que sobreviene el embarazo y aquellas que complican el embarazo como sucede con la hepatitis viral ⁽²⁶⁾. Entre la primera clasificación tenemos a la colestasis gestacional; tema de la siguiente revisión.

1.3.1 Antecedentes

- Antecedentes Internacionales

La colestasis gestacional o colestasis intrahepática del embarazo es la hepatopatía con mayor frecuencia en la gestación, descrita por primera vez en 1883 en Leipzig-Alemania, tiene una incidencia variada en todo el mundo predominando con un

25% en la raza araucana en América del Sur⁽⁴⁾ y en China, es considerada común con una incidencia de 2.3 a 6%⁽³⁾. En los siguientes artículos se describirá los hallazgos de incidencia, clínica, manejo y efectos adversos por colestasis intrahepática gestacional.

Venier-Moreno N, Aloia MXM, Clavero C⁽²⁷⁾. Salta (Argentina) 2015. En su estudio retrospectivo; Rol del Laboratorio en el Diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo en mujeres asistidas en el Hospital Público Materno Infantil de la Ciudad de Salta, revisaron 180 Historias Clínicas de pacientes con diagnóstico y que fueron tratadas con ácido ursodesoxicólico para analizar los parámetros bioquímicos que podrían ayudar al diagnóstico de colestasis gestacional y determinar el marcador de laboratorio más sensible al momento del diagnóstico. Se determina que en el 76% de los casos reportados se presentó un aumento de los ácidos biliares, aspartato aminotransferasa (TGO) o alanina aminotransferasa (TGP); en el 54,3% de los casos se observó un aumento sostenido de ácidos biliares mientras que el aumento de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa ocurre de manera lenta; los valores de bilirrubina total no mostraron alteración significativa. En este estudio se llegó a la conclusión que el prurito generalizado o palmo plantar es el síntoma principal que precede al diagnóstico bioquímico y la gran utilidad, en el diagnóstico de colestasis gestacional, de la cuantificación de ácidos biliares totales en suero materno, acompañado o no de la alteración de enzimas hepáticas.

Garcés-Morales M⁽²⁸⁾. Ambato (Ecuador) 2015. En un estudio de caso clínico realizado en el Hospital General de Puyo, Ecuador, para conocer el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y complicaciones materno fetales en una paciente

primigesta de 30 años con diagnóstico de colestasis gestacional con antecedente de colecistectomía 4 años que a las 24 semanas de gestación presenta prurito moderado en miembros superiores e inferiores durante las noches por lo que es derivada al servicio de dermatología. Después de una valoración multidisciplinaria y exámenes de laboratorio para evaluar función hepática se encuentra que la bilirrubina total se encuentra elevada tres veces su valor normal; las enzimas hepáticas TGO/TGP/Fosfatasa alcalina, colesterol total y triglicéridos también estaban elevados por lo que a las 25 semanas se inicia tratamiento con ácido ursadesoxicólico y vitamina K.

A las 32 semanas se hospitaliza por amenaza de parto prematuro y persistencia de prurito con lesiones e ictericia en escleras recibiendo maduración pulmonar y tratamiento con nifedipino, el embarazo continúa con controles periódicos. En la semana 39 ingresa al hospital con signos de inicio de trabajo de parto y ruptura prematura de membranas, recibe maduración cervical con misoprostol; a las 4 horas refiere no percibir movimientos fetales, no se auscultan latidos fetales y una ecografía de emergencia reporta óbito fetal. El parto fue vaginal confirmándose óbito fetal. Este estudio demuestra que la colestasis gestacional se puede presentar desde el segundo trimestre, que el prurito es el primer síntoma clínico presente y que precede a las alteraciones de la bioquímica hepática como la elevación de las transaminasas; el diagnóstico temprano y un manejo adecuado con controles periódicos permiten que el embarazo llegue a término pero se debió finalizar la gestación a las 37 semanas como recomiendan las guías de práctica clínica y con monitoreo estricto del bienestar durante el trabajo de parto

Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG (29). Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2020. En el meta-análisis Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo, conociendo que la acumulación de ácidos biliares en la sangre materna produce colestasis intrahepática gestacional, asociada a parto prematuro, asfixia perinatal y el parto de mortinatos entre las pacientes con las formas más graves de la enfermedad; se buscó evaluar los efectos de varias intervenciones farmacológicas para tratar a las pacientes con colestasis intrahepática gestacional. Para ello se revisaron 26 ensayos con 2007 gestantes con dicho diagnóstico y se evaluaron nueve intervenciones farmacológicas diferentes, pero para la mayoría de ellas, los ensayos eran pequeños y con un alto riesgo de sesgo; por lo que no fue posible establecer conclusiones firmes. El tratamiento más utilizado fue el ácido ursodesoxicólico, del que se identificaron siete ensayos (1008 pacientes), incluyó dos ensayos con bajo riesgo de sesgo (755 pacientes). Las conclusiones fueron que hay evidencia de certeza moderada de que el ácido ursodesoxicólico probablemente reduce el prurito; sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño y para muchas embarazadas, puede no valer la pena. La evidencia de certeza de un efecto del ácido ursodesoxicólico sobre la mortalidad o el sufrimiento fetal es muy baja, principalmente debido a las limitaciones en el diseño de los estudios y a los resultados poco precisos. Se sugiere que sería importante identificar aquellas pacientes que tienen mayor probabilidad de responder al ácido ursodesoxicólico con la finalidad de mantener la gestación evitando complicaciones maternas perinatales ya que hasta el momento es el único medicamento disponible.

Martinovic-Titiro C, Carbajal JA ⁽¹¹⁾. Chile 2015. En el artículo Revista de Revistas del estudio de Kawakita y colaboradores; Predictores de resultado neonatal adverso en colestasis intrahepática del embarazo. Refiere que en un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 5 hospitales de Estados Unidos en el periodo 2009-2014, se evaluaron 203 gestantes con diagnóstico de colestasis gestacional que se clasificaron en 3 grupos según niveles de ácidos biliares totales: Grupo I con niveles de 10-39.9 $\mu\text{mol/L}$, Grupo II 40-99.9 $\mu\text{mol/L}$ y Grupo III $> 100 \mu\text{mol/L}$ con el objetivo de determinar la asociación del aumento de ácidos biliares totales, el aumento de las transaminasas y el nivel de bilirrubina total con complicaciones materno perinatales (IC 95%). Los resultados al finalizar el estudio determinaron que niveles de ácidos biliares totales $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ fue asociado con el aumento del riesgo de mortinato; el rango de 40-99,9 $\mu\text{mol/L}$ de ácidos biliares totales fue asociado al aumento del riesgo de meconio en líquido amniótico así como con edad gestacional temprana al diagnóstico.

- Antecedentes Nacionales

El Perú, un país de América del Sur, se encuentra dentro de la demografía con alta prevalencia de casos de colestasis gestacional; en las siguientes revisiones, desarrolladas en el Perú, se analizan prevalencia, manejo de la patología, factores adversos maternos y perinatales.

Sánchez-Gutiérrez D ⁽⁶⁾. Lima (Perú) 2015-2016. En el estudio Colestasis intrahepática de la gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016 con el objetivo de describir las complicaciones maternas perinatales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional

Alberto Sabogal Sologuren, se estudiaron a 96 gestantes y sus neonatos. La prevalencia para el periodo 2015 a 2016 fue de 1.8%.

El diagnóstico de colestasis gestacional se realizó a las 35.5 +/- 2.5 semanas de gestación; 51% fueron clasificados como CIE leve, 12% CIE moderada y 14 15% CIE severa; el 100% presento prurito; la media de ácidos biliares al ingreso hospitalario fue de 51.8 micro moles y en el parto 33.8 micro moles; las enzimas hepáticas registraron una media de TGO 76.42 TGP 118.63 al ingreso y TGO 76.32 TGP 96.58 en el parto así como TGO 45.86 TGP 71.94 en el post parto y el 89.6% uso como tratamiento ácido ursodesoxicólico. El parto se produjo a las 36.3 +/- 1.8 semanas y la tasa de cesárea fue de 65.6%. Como complicaciones se describen en el 9.4% de los casos; hemorragia post parto, de los cuales 2 estuvieron asociados a colestasis intrahepática severa; parto prematuro se produjo en el 51% de los casos; líquido amniótico meconial en el 28.1% (26% meconial fluido y 2.1% meconial espeso); asfixia en el 2.1%; bajo peso al nacer en el 32.3%; necesidad de UCIN en el 12.5% y no hubo muertes perinatales.

Quispe-Vilca L⁽⁸⁾. Lima (Perú) 2018. En el estudio descriptivo, transversal; Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal con el objetivo de describir que complicaciones fetales se presentan en pacientes con el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, evalúa 45 casos diagnosticados. Se determinó una prevalencia de 0.18%, el 100% de las pacientes diagnosticadas presentaron prurito, en el 73.33% de los casos se pudo realizar la determinación de ácidos biliares con valores desde 6.1 hasta 44.8 micro moles; según la clasificación de riesgo para CIE el 73.33% de gestantes fue de bajo riesgo, 16.67% de mediano

riesgo y 10 % de alto riesgo; el tratamiento se realizó usando ácido ursodesoxicólico en el 86.6% de los casos y los motivos de hospitalización fueron prurito palmo plantar intenso en el 75.56% de los casos, 13.30% presentaron prurito generalizado acompañado de contracciones y 8.89% debido a prurito más hipertensión arterial; el 86.67% de gestaciones culminó en cesárea (los motivos de cesárea fueron riesgo fetal 41.2%, exámenes alterados 23.07%, incompatibilidad céfalo pélvica, 7.69% líquido meconial asociado a inducción fallida, 5.12% sufrimiento fetal agudo asociado a inducción fallida y 5.12% por embarazo gemelar) y el 13,33% por parto vaginal. La complicación fetal con mayor frecuencia fue sufrimiento fetal agudo con un 17.78% de los casos, el 22.22% presentó líquido amniótico meconial y 2.22% presentó óbito fetal. Se identificó una relación directamente proporcional entre los niveles de ácido biliar o de bilirrubina total y complicaciones perinatales.

Bazán Reátegui C⁽³⁰⁾. Trujillo (Perú) 2019-2020. En el estudio; Nivel sérico de ácidos biliares como predictor de efectos adversos perinatales en colestasis intrahepática gestacional, realizado en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, con el objetivo de determinar los niveles séricos de ácidos biliares como probables predictores de complicaciones perinatales en gestantes con diagnóstico de colestasis gestacional, a quienes se les valoró los ácidos biliares clasificándolas en dos grupos de acuerdo con el nivel sérico que presentan al momento del parto. El primer grupo estuvo integrado por pacientes con valores de 10 - 40 $\mu\text{mol/L}$ (elevación leve), y el segundo grupo con valores superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$ (elevación severa) así determinando, que el nivel sérico de ácidos biliares superior a 40 $\mu\text{mol/L}$ constituye un factor predictor de efectos adversos perinatales como asfixia

perinatal, líquido amniótico meconial, parto prematuro, ingreso a UCIN y óbito fetal.

1.3.2 Conceptos Básicos

- **Generalidades**

“La Colestasis Intrahepática Gestacional se define como una entidad de etiología desconocida, en la que parecen estar implicados múltiples factores: ambientales, hormonales y genéticos” (31).

También se le define como una enfermedad hepática multifactorial que se produce por alteraciones en los procesos de homeostasis de los ácidos biliares en los hepatocitos maternos determinando su acumulación en el hígado y luego su aumento en la sangre^(9, 10).

Se presenta durante la segunda mitad del embarazo, aproximadamente el 80% de los casos se presentan alrededor de las 30 semanas, no obstante se han reportado casos muy tempranos a las 8 semanas de gestación. Desaparece después del embarazo, sus síntomas remiten y las pruebas bioquímicas se normalizan en general alrededor de 2 a 8 semanas post parto^(3, 9).

Presenta un cuadro clínico caracterizado por prurito predominantemente en manos y piernas por las noches que podría generalizarse en los casos graves y alteraciones en la bioquímica hepática como elevación de ácidos biliares y/o enzimas hepáticas y bilirrubina en sangre materna⁽¹⁰⁾.

En los últimos años ha despertado interés por considerarse una patología asociada a riesgos materno perinatales como parto prematuro, líquido amniótico meconial, sufrimiento fetal y óbito fetal; comorbilidades maternas como diabetes gestacional,

pre eclampsia y hemorragia uterina post parto y por presentar una alta recurrencia en los siguientes embarazos⁽¹⁰⁾.

Epidemiología de la Colestasis Gestacional

La colestasis gestacional muestra incidencia muy variable según factores geográficos, grupos étnicos y factores ambientales. A nivel mundial tiene una incidencia de 0.2 a 2%⁽⁵⁾.

Las mayores incidencias se reportan en Sudamérica y el Norte de Europa. En Chile y Bolivia, se registran incidencias desde un 15%⁽⁹⁾ que han disminuido hasta 1.5 a 4%³ y la enfermedad se presenta mayormente en los indígenas araucanos probablemente por una serie de alteraciones genéticas en los transportadores hepatobiliares⁽⁵⁾.

En Norteamérica, Estados Unidos muestra una incidencia de 2 por cada 10 mil embarazos⁽⁵⁾ sobre todo en población de origen latino. El Instituto Nacional de Perinatología de México reporta una incidencia de 0.1%⁽²⁵⁾.

En el norte de Europa se reporta una incidencia de 1 a 1.5%⁽³⁾; Francia e Italia muestran una incidencia de 0.4 a 1%, Reino Unido registra 0.6% de incidencia en mujeres blancas y 1.4% en mujeres de origen asiático⁽³⁾.

En países asiáticos como China se le considera una enfermedad común con una incidencia de 2.3 a 6%⁽³⁾.

Revisando otras estadísticas tenemos que en el Hospital Materno Infantil de Sarda en Buenos Aires, Argentina, se reporta una prevalencia de 3.2 por cada 100 nacimientos⁽¹⁰⁾. En el Perú no existen estudios nacionales pero revisando algunos trabajos de investigación encontramos que en el Hospital Nacional Santa Rosa de

Lima se registró una prevalencia de 0.01% en el periodo 2013-2015⁽²⁷⁾, en el Hospital de Essalud Alberto Sabogal del Callao una incidencia de 1.8% en el periodo 2015-2016⁽⁶⁾ y en el Instituto Materno Perinatal de Lima una prevalencia de 0.18% en el año 2018⁽⁸⁾.

Presenta mayor incidencia en embarazos dobles (20% frente a 1% en embarazos únicos). También se ha observado mayor incidencia en gestaciones producto de fertilización in vitro, 2.7% frente a 0.7%⁽⁹⁾.

▪ **Etiología de la Colestasis Gestacional**

La etiología de la colestasis gestacional es compleja y se han señalado factores hormonales, genéticos y ambientales⁽⁹⁾ como posibles causas directas.

Como factores hormonales tenemos la elevación de estrógenos, que se dan durante el embarazo y sobre todo en el tercer trimestre, produce efectos colestásicos mediante la activación del receptor de estrógenos en la membrana de los hepatocitos alterando las proteínas de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP o ABCB11). También se menciona el metabolismo alterado de la progesterona y la elevación de sus metabolitos sulfatados con marcados efectos colestásicos porque actúan como antagonistas del receptor Farnesoid X (FXR) alterando el transporte y excreción de los ácidos biliares en los hepatocitos⁽⁵⁾.

Los factores genéticos, se presentan en aproximadamente el 15% de los casos⁽⁵⁾, y se relacionan con alteraciones en la expresión de ciertos genes que codifican proteínas transportadoras a nivel de los hepatocitos y colangiocitos como el transportador de fosfolípidos acoplado a ATP MDR3/ABCB4, el transportador de amino-fosfolípidos ATP8B1/FIC1 y la bomba exportadora de sales biliares

BSEP/ABCB11 alterando el transporte y la excreción de los ácidos biliares. Esto explicaría la mayor incidencias en algunas etnias, la recurrencia en los siguientes embarazos y la predisposición familiar⁽⁵⁾.

Algunos estudios mencionan factores ambientales al registrar mayor incidencia en los meses de invierno y factores nutricionales como una dieta baja en selenio, el selenio es cofactor de la glutatión peroxidasa con un rol muy importante como antioxidante, y una dieta deficitaria de vitamina D^(5, 9). También se ha referido elevación en los niveles séricos de cobre⁽⁴⁾.

En el artículo de revisión de Arriaga-López A⁽⁴⁾, se menciona como causa posible alteraciones inmunológicas como el incremento de las citoquinas pro inflamatorias, principalmente IL-6, IL-12, IL-17 TNF-Alfa, así como una disminución en las citoquinas anti-inflamatorias como la IL-4 provocando el incremento de los ácidos biliares y su acumulación en el hígado, lo que genera daño hepático.

La literatura revisada señala algunos factores de riesgo ⁽⁵⁾ como antecedentes familiares o personales de CIE, con una recurrencia de 40 a 92%; gestaciones múltiples; gestaciones por técnicas de reproducción asistida; edad materna avanzada (>35 años); antecedentes de colangitis y colelitiasis, según el Colegio Americano de Gastroenterología y enfermedades hepáticas virales

Fisiopatología^(9, 10)

Durante el embarazo los ácidos biliares se metabolizan por intermedio del hígado fetal, la placenta y el sistema hepatobiliar materno. El feto metaboliza los ácidos biliares y la placenta los excreta actuando como una bomba exportadora hacia la circulación materna para su excreción. En la colestasis intrahepática del embarazo

la excreción en el hígado materno es deficiente originando elevación de los ácidos biliares en sangre materna que condiciona niveles elevados en líquido amniótico y sangre fetal, esto podría afectar estructural y funcionalmente a la placenta poniendo en peligro el curso de embarazo; se origina vasoespamo de vasos coriónicos, necrosis vascular en la superficie placentaria que podría producir asfixia fetal, alteraciones en la contractibilidad cardíaca del feto, se acelera la motilidad intestinal estimulando la liberación de meconio y la estimulación del músculo uterino generando parto prematuro.

- **Diagnóstico y Manifestaciones Clínicas**

El diagnóstico se realiza en base a sus manifestaciones clínicas, sobre todo prurito, habiendo descartado otras dermatosis del embarazo, y alteraciones en la bioquímica hepática.

Manifestaciones Clínicas^(5, 1, 12)

La colestasis intrahepática del embarazo se presenta a finales del segundo o en el tercer trimestre de la gestación siendo su síntoma principal el prurito sin erupciones dérmicas, que puede ser localizado o generalizado predominando en las palmas de las manos y planta de los pies que se exacerba por las noches.

La literatura señala que se pueden presentar otros signos y síntomas como ictericia, anorexia, náuseas, vómitos y esteatorrea por una mala reabsorción de las grasas.

Bioquímica Hepática

Ácidos Biliares

Los ácidos biliares constituyen el marcador más sensible y específico después de haber descartado otras causas de colestasis y se ha reportado hasta en el 90 % de

los casos⁽⁵⁾. El valor diagnóstico sugerido por la mayoría de guías es valores mayores de 10 a 14 micro moles /l⁽³⁾, sin embargo debemos mencionar que los valores límites de ácidos biliares pueden estar influenciados por el método de cuantificación del laboratorio, las horas de ayuno de la paciente (se recomienda un ayuno de 8 horas)⁽⁹⁾, la población estudiada y la edad gestacional al momento del diagnóstico.

La guía del Colegio Real de Obstetras (RCOG) y de los Ginecólogos del Gobierno del Departamento de Salud del Oeste de Australia (GWADOH) define valores mayores de 11.3 micro moles/l en el tercer trimestre para el diagnóstico de colestasis gestacional. El Colegio Americano de gastroenterología (ACG), la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) sugieren para el diagnóstico valores de ácidos biliares mayor a 10 micro moles/l⁽⁵⁾.

Enzimas Hepáticas

Las Aminotransferasas pueden estar elevadas hasta en un 60% de los casos, siendo la alanina transaminasa o TGP la más sensible; la fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada, la gammaglutamil transpeptidasa puede registrar valores normales o estar elevada. La bilirrubina puede tener una elevación leve predominantemente la bilirrubina directa en el 25% de los casos por lo que algunos pacientes desarrollan ictericia⁽⁵⁾.

El RCOG y el GWADOH señalan que valores mayores a los valores esperados para el embarazo y dependiendo del trimestre (AST: 3-33 U/L; ALT: 2-33 U/L; GGT; 2-26 U/L) son referentes para el diagnóstico⁽⁵⁾.

Otros Marcadores en estudio

Actualmente se están estudiando otros marcadores para el diagnóstico de la CIG como la autotaxina, una lisofosfolipasa-D esencial para la angiogénesis y el desarrollo neuronal de la embriogénesis; se ha visto que sus niveles se incrementan significativamente en pacientes con colestasis gestacional y que su actividad elevada es un biomarcador altamente sensible y específico para el diagnóstico diferencial de otras hepatopatías del embarazo^(3, 32). Se menciona que a diferencia de los ácidos biliares totales, la autotaxina no es influenciada ni por la ingesta de alimentos ni por el ritmo circadiano⁽³³⁾.

Diagnóstico Diferencial⁽¹⁰⁾

Se recomienda realizar un diagnóstico diferencial descartando otras patologías hepáticas como hepatopatías virales; hepatopatías autoinmunes; otras patologías del hígado y vías biliares como: litiasis, colangitis primaria, enfermedad de Wilson, barro biliar; hígado graso del embarazo; pre eclampsia; síndrome de HELLP y otras patologías dermatológicas que causan prurito en el embarazo como prurito gravídico, erupción atópica del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo.

Exámenes Complementarios⁽¹⁰⁾

Se recomienda como parte del diagnóstico realizar los siguientes exámenes auxiliares: perfil hepático con dosaje de ácidos biliares semanal o cada 72 horas; ecografía hepatobiliar y pancreática; ecografía obstétrica; cardiotocografía a partir de las 32 semanas cada 72 horas; serología para hepatitis A, B, C; perfil de coagulación; glicemia en ayunas; electrocardiograma y riesgo quirúrgico;

interconsulta a dermatología; interconsulta a gastroenterología; interconsulta a neonatología.

Clasificación^(9, 10)

Bajo Riesgo: Cuando los ácidos biliares se encuentran entre 10 y 19 micro moles/litro y enzimas hepáticas normales.

Moderado Riesgo: Cuando los ácidos biliares se encuentran en valores entre 20 a 39 micro moles/litro y/o enzimas hepáticas aumentadas pero no más del doble.

Alto Riesgo: Cuando los valores de ácidos biliares son mayores a 40 micro moles/litro y/o enzimas hepáticas mayores al doble o cuando no hay respuesta al tratamiento.

Categoría Especial: Pacientes con antecedentes de colestasis gestacional en embarazos previos o antecedentes de fetos muertos sin causa conocida o por colestasis gestacional

- **Tratamiento, Evolución y Pronóstico de la Colestasis**

Gestacional

Tratamiento

Realizado el diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la Gestación el objetivo es disminuir el prurito, así como los niveles de ácidos biliares con la finalidad de prevenir complicaciones maternas y fetales. La existencia de distintas recomendaciones sobre manejo farmacológico depende de las instituciones y el país en el que se desarrolle⁽⁴⁾. El ácido ursodesoxicólico es el medicamento de elección

con un nivel de evidencia 1 y de recomendación A, como lo demuestran distintos estudios ⁽²⁹⁾.

Tabla 1

Estudios Comparativos del Uso de Ácido Ursodesoxicólico en Colestasis Gestacional

AUTOR	METODO	PARTICIPANTES	DOSIS	RESULTADO
Bacq Y, et al. 2012	Ensayos controlados aleatorios	454 mujeres embarazadas	450 - 1000 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica. Disminuyen los resultados perinatales adversos.
Gurung V, et al. 2013	Ensayos controlados aleatorios o cuasi aleatorios	1197 mujeres embarazadas	450 - 2000 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica. Reduce los resultados perinatales adversos pero con diferencia estadísticamente poco significativa.
Jontsiniemi T, et al. 2014	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	20 mujeres embarazadas	450 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica.
Zhang Y, et al. 2015	Ensayos controlados aleatorios	120 mujeres embarazadas	1000 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica.
Kong X, et al. 2016	Ensayos controlados aleatorios	662 mujeres embarazadas	450- 1000 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica. Reduce los resultados perinatales adversos.

Bacq Y, et al. 2017	Observacional	96 mujeres embarazadas	14 mg/Kg por día	Mejoría clínica y paraclínica.
Chappell LC, et al. 2019	Ensayo doble ciego multicéntrico aleatorizado y controlado.	605 mujeres embarazadas	1000 mg por día	Mejoría clínica y paraclínica. No reduce los resultados perinatales adversos comparados con el placebo.

Nota. Datos tomados del Artículo Colestasis Intrahepática del Embarazo ⁽⁴⁾

Tabla 2

Recomendaciones de Esquemas de tratamiento en Colestasis Gestacional

Fármaco	Recomendaciones de Instituciones					
	RCOG	SAMNP	GWADOH	ACG	EASL	SMFM
Ácido ursodesoxicólico	Se usa pero no hay esquema descrito.	Iniciar 250 mg/día. Dosis máxima 750 mg/día.	De 10-15 mg/kg/día	De 10-15mg/kg / día.	Iniciar 10-20 mg/kg/ Día. Máximo 25mg/kg por día	Iniciar 300 mg por día. Máximo 600 mg día.
Vitamina K	5-10 mg por día, si TP es más largo	10 mg por día, si TP es más largo	5-10 mg por día, si TP es mayor.	-	Usar si TP es mayor.	-
Dexametasona	No usar como primera opción.	-	-	Madurar pulmón	Prurito	-

S-adenosil metionina	-	-	-	-	Usar con AUDC	-
Rifampicina	-	Usar si falla AUDC	-	-	Usar si falla AUDC	-

Nota. Datos tomados del Artículo Colestasis Intrahepática del Embarazo ⁽⁴⁾. ACG: Colegio Americano de Gastroenterología; EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado; GWADOH: Gobierno del Departamento de Salud del Oeste de Australia; RCOG: Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos; SAMNCP: Comunidad de Práctica Materna y Neonatal del Sur de Australia; SMFM: Sociedad de Medicina Materno Fetal; TP: Tiempo de Protrombina; AUDC: Ácido Ursodesoxicólico.

Vigilancia Materno Fetal ⁽¹⁰⁾

La vigilancia dependerá de los parámetros bioquímicos hallados (clasificación de riesgo) y las semanas de gestación en la que se diagnostique la colestasis gestacional.

Bajo riesgo

- Tratamiento ambulatorio.
- Control bioquímico semanal hasta la normalización y luego cada 2 semanas.

Moderado riesgo

Menor de 28 semanas:

- Tratamiento ambulatorio.
- Control bioquímico semanal hasta la normalización de laboratorio y luego cada 2 semanas.

Mayor de 28 semanas:

- Tratamiento hospitalario.

- Control bioquímico cada 72 horas hasta la normalización y luego semanal.

Alto riesgo:

- Hospitalización.
- Tratamiento y seguimiento según edad gestacional.

La monitorización materna de los movimientos fetales y especialmente el control semanal del bienestar fetal a través del monitoreo fetal y ecografía se inicia al momento del diagnóstico, y se mantiene hasta el parto. Sin embargo, la evidencia no ha demostrado que alguna de estas medidas tenga impacto sobre la morbimortalidad perinatal.

Manejo del Parto (Finalización del Embarazo)⁽⁴⁾

La incidencia de muerte fetal es de 1 a 3 %, el 90% de muertes ocurren después de las 37 semanas, por lo que se recomienda el parto a partir de las 37 a 38 semanas en los casos de bajo riesgo. No existe evidencia suficiente para evaluar la inducción del parto antes de las 37 semanas para prevenir pérdida del bienestar fetal^(4, 34).

En los casos de moderado y alto riesgo, se debe evaluar la evolución, si no hay mejoría y respuesta al tratamiento, evaluar maduración pulmonar e interrupción del embarazo.

La vía de terminación dependerá de las condiciones obstétricas de la paciente. En los de bajo riesgo con índice de Bishop favorable se podrá indicar conducción de trabajo de parto. En caso de puntuación de Bishop desfavorable se puede indicar maduración cervical. Si se observa alteración del bienestar fetal se debe considerar la finalización del embarazo mediante cesárea con la consideración de previa maduración fetal.

Evolución ⁽³¹⁾

Para el control del estado de evolución post parto se solicitará a todas las pacientes un perfil hepático de control a las 48 horas posparto; los niveles bioquímicos deberán descender y la clínica materna ser estable. Lactancia materna se realizará de manera habitual y en la primera visita posnatal se verificará:

La resolución del prurito y resto de la sintomatología materna.

La normalización de las enzimas hepáticas y ácidos biliares, mediante hepatograma, ácidos biliares y pruebas de coagulación.

Informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (45-70%), así como durante la toma de anticonceptivos hormonales.

Pronóstico

El pronóstico a futuro de las pacientes con diagnóstico de Colestasis Gestacional para las madres está relacionado en 80% a repetir el diagnóstico en futuros embarazos, así como mayor probabilidad de incidencia en enfermedades hepáticas y biliares como cálculos biliares y colecistitis.

El pronóstico para el recién nacidos de madres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional a futuro más allá de la consecuencias ya mencionadas, se relaciona a la alteración del perfil lipídico en la adolescencia así como algún grado de obesidad o sobrepeso⁽¹⁷⁾.

CAPÍTULO II

CASO CLÍNICO

2.1. OBJETIVOS

2.1.1 Objetivo General

- Describir y analizar el diagnóstico, manejo, evolución y complicaciones de un caso clínico de colestasis gestacional en una segundigesta de 31 semanas atendida en una IPRESS privada en setiembre de 2019.

2.1.2 Objetivos Específicos

- Describir el diagnóstico de la colestasis gestacional en el presente caso.
- Describir y analizar el manejo y evolución de la colestasis gestacional en el presente caso.
- Describir las complicaciones maternas y perinatales en el presente caso.

2.2. SUCESOS RELEVANTES DEL CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente segundigesta de 31 semanas de gestación, 35 años de edad con antecedente de óbito fetal a las 27 semanas y episodios de hipertensión arterial después de las 20 semanas. A las 12 semanas presenta prurito intenso en manos y pies por lo que se le solicita interconsulta a medicina interna

donde se le indica pruebas hepáticas para descartar colestasis gestacional así como interconsulta a dermatología para tratamiento de lesiones por rascado con diagnóstico de dermatosis gestacional.

A las 13 semanas de gestación se le realiza una ecografía para evaluación de riesgo de pre eclampsia con un diagnóstico de riesgo alto para pre eclampsia antes de las 34 semanas y de restricción del crecimiento intrauterino antes de las 37 semanas por lo que inicia tratamiento con calcio y ácido acetilsalicílico.

Con pruebas de función hepática alterada y ácidos biliares elevados es derivada a consultorio de gastroenterología donde se realiza un control de ácidos biliares, se cuantifica valores de 200 micro moles/dl y se inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico 500 mg cada 8 horas a las 14 semanas de gestación y dieta recomendada por nutrición.

En las siguientes semanas de gestación (22 y 25) se realizan controles de pruebas hepáticas y ácidos biliares y se evidencia que comienzan a descender los valores así como el prurito. En la semana 28 de gestación el prurito se reagudiza y los ácidos biliares se vuelven a incrementar junto a las enzimas hepáticas; se continúa tratamiento con ácido ursodesoxicólico, dieta y se agrega loratadina vía oral.

Tabla 3

Pruebas de laboratorio en los Controles Prenatales

EDAD GESTACIONAL	VALOR NORMAL	13 sem.	14 sem.	19 sem.	22 sem.	25 sem.	28 sem.	31 sem.
Ácidos Biliares (umol/L)	0-10		>200	145.1	32.5		61	62.3
ENZIMAS								

<i>Transaminasa TGO (AST) U/L</i>	< 35	46		64	46	85	54	98
<i>Transaminasa TGP (ALT) U/L</i>	< 35	98		154	105	195	114	192
<i>Fosfatasa Alcalina U/L</i>								357
<i>Gamma Glutamil Transpeptidasa</i>								
<i>Deshidrogenasa Láctica U/L</i>	60-160							252
BILIRRUBINA								
<i>Bilirrubina Total (mg/dl)</i>	0.3 – 1.2	0.48		0.85	0.50	0.45	0.58	0.77
<i>Bilirrubina Directa (mg/dl)</i>	< 0.6	0.35		0.76	0.44	0.51	0.57	0.60
<i>Bilirrubina Indirecta (md/dl)</i>	< 0.9	0.13		0.06	0.06	0.06	0.01	0.17

Nota: Datos tomados de la Historia Clínica.

En la semana 31 acude a consulta por disminución de movimientos fetales, se le realiza un Monitoreo Materno Fetal encontrándose un NST con poca reactividad y variabilidad disminuida así como episodios de bradicardia prolongada por lo que se le envía a emergencia.

Historia Clínica

Servicio de emergencia: 24 de Setiembre, 10:30 horas

Paciente evaluada por médico ginecólogo de guardia, acude derivada de consultorio de ginecología por disminución de movimientos fetales y antecedente de colestasis gestacional.

1. Anamnesis:

1.1 Filiación:

- Edad: 35 años

- Sexo: femenino
- Raza: Mestiza
- Estado Civil: Casada
- Grado de Instrucción: secundaria completa
- Ocupación: Ingeniero industrial
- Religión: Católica

1.2 Antecedentes:

a. Antecedentes Personales

- Patológicos: Hipertensión Arterial
- Quirúrgicos: Cesárea hace 2 años.
- Inmunizaciones: Vacunas completas
- Alergias: Niega
- Medicación Usual: Acido ursodesoxicólico, aspirina, calcio y sulfato ferroso.
- Transfusiones: Hace 2 años por hemorragia del segundo trimestre.
- Datos del nacimiento: No contributarios.
- Desarrollo psicomotriz: Sin alteraciones.

b. Antecedentes Gineco-obstétricos

- Menarquia: 10 años - RC: 5/Irregular
- FUR: 15/02/2019 - FPP: 22/11/2019
- G2 P0100 - E.G: 31 Sem.

P1: Cesárea 2017, Óbito Fetal

- MAC: ninguno

- CPN: 08 controles. También tuvo interconsultas con dermatología, gastroenterología, cardiología y nutrición.

c. Antecedentes familiares

- Padre muere de cáncer de esófago y tiroides.

1.3. Enfermedad Actual:

a. Tiempo de enfermedad: Desde hace 6 horas refiere dolor leve tipo contracción uterina y disminución de movimientos fetales. Desde la semana 14 de gestación tiene diagnóstico de colestasis gestacional con tratamiento y monitoreo clínico y bioquímico.

b. Síntomas principales:

Dolor de cabeza, prurito palmo plantar, disminución de movimientos fetales y dolor abdominal tipo contracción uterina.

c. Historia de la enfermedad:

Paciente acude por emergencia referida de consultorio de obstetricia y acompañada de familiar para monitoreo fetal, seguimiento y monitoreo de función hepática por antecedente de colestasis gestacional y para descarte de pre eclampsia; refiere que desde hace 6 horas ha comenzado a presentar dolor tipo contracción uterina esporádicamente y disminución de movimientos fetales.

2. Exámen Físico:

Signos Vitales: FC: 96 latidos por minuto; FR: 19 respiraciones por minuto; P/A: 140/94 mmHg; Temperatura: 37.2 °C; SpO2: 97%

Peso: 75 kg; Talla: 1.55 metro.

Ectoscopía: ABEG, BEN, HIDRATADA

Piel, Mucosas y TCSC: T / H /. Llenado capilar menor de 2 segundos, no ictericia, no palidez.

Cráneo y Cara: Normales

Ojos: Simétricos, no edema palpebral.

Nariz: Fosas nasales permeables, no rinorrea.

Oídos: Conductos auditivos externos permeable, buena implantación.

Cavidad oral: Mucosas secas.

Oro faringe: No congestiva.

Cuello: Cilíndrico, tráquea central, no presencia de nódulos.

Tórax:

Aparato cardiovascular: Ruidos cardiacos normo fonéticos, no soplos.

Aparato respiratorio: Murmullo vesicular pasa en ACP, no crépitos.

Abdomen: Blando, distendido por la presencia de útero grávido, dolor a la palpación profunda en epigastrio, no hepatomegalia, no esplenomegalia RHA: (+)

Aparato Genitourinario: PRU: (-), PPL: (-).

Genitales Externos: Sin alteración

Examen Ginecológico: No se evidencia sangrado vaginal ni pérdida de líquido amniótico.

Neurológico: No presenta signos meníngeos ni focalización.

3. Impresión Diagnóstica:

1. Segundigesta Nulípara de 31 Semanas
2. Colestasis Intrahepática del embarazo
3. Trastorno Hipertensivo del Embarazo
4. Descartar Insuficiencia Útero placentaria

4. Plan Indicaciones:

1. Hospitalización
2. Nada por vía oral
3. Cloruro de Sodio 9% cc 1000cc
4. Monitoreo Fetal estricto
5. Monitoreo de Pre Eclampsia: Perfil Hepático, Perfil de coagulación y control de presión arterial.
6. Perfil Pre Operatorio: Hemograma, Glucosa, Creatinina

7. Ecografía Obstétrica (PBF)

8. Control y colección de Diuresis

9. Reevaluación con resultados.

24 Setiembre 2019

Nota de Obstetricia

12:30 pm

Paciente mujer ingresa procedente de emergencia en compañía de familiar, con vía periférica permeable y con hidratación de Cloruro de Sodio 0.9%.

Signos Vitales: FC: 96 x' P/A: 130/90, T: 36.6 °C sPO2: 97 %

Monitoreo Fetal:

LCF: 140 con variabilidad mínima y 1 episodio de desaceleración variable profunda.

14:30 pm

Es evaluada por médico de turno; con hallazgos: P/A: 130/94 mmHg, AU: 28 cm, LCF: 150 latidos cardiacos por minuto. DU: Ausente.

Indica: Cloruro de Sodio 0.9 % 500 cc goteo continuo y luego 40 gotas por minuto; Betametasona 12 mg intramuscular, Nifedipino 10mg vía oral condicional a PA > 160/110; monitoreo fetal estricto y Ecografía Obstétrica (Perfil Biofísico Fetal)

15:00 pm

Paciente en observación, personal de laboratorio toma muestras, quedando pendiente recoger resultados de sangre y orina y toma de ecografía y reevaluación con resultados

15:30 pm Se administra Betametasona 12 mg IM.

16:00 pm Cardiólogo de turno realiza Riesgo Quirúrgico

Monitoreo Fetal Permanente

17:00 pm

Paciente de sexo femenino de 35 años de edad, se encuentra en su unidad aparentemente estable, en compañía de familiar, continua con vía periférica con hidratación de Cloruro de sodio 0.9 % a 40 gotas por minuto. Refiere dolor leve por contracciones esporádicas.

17:30 pm Paciente es llevada para toma de ecografía.

18:30 pm Evaluación por Ginecólogo de guardia

Llega resultado de ecografía, se indica:

Plan:

Indicaciones: 1. Cloruro de sodio 0.9 % 1000 cc a 40 gotas por minuto.

2. Ácido Ursodesoxicólico 500 mg cada 8 horas.

19:00 pm Se administra ácido ursodesoxicólico según indicación médica.

20:00 pm

Médico Ginecólogo tratante reevalúa paciente con los hallazgos P/A: 130/90, LCF: 140; DU: No; enzimas hepáticas elevadas; ácidos biliares 62.3 micro moles/l y proteinuria (2130 mg/24 horas).

Ecografía:

Gestación única activa de 31 semanas

Peso estimado fetal (1286+/-192 gr.) en percentil < 3 para la edad gestacional.

Presencia de actividades biofísicas normales

Indica continuar monitoreo fetal, completar maduración fetal, continuar tratamiento con ácido ursodesoxicólico, Ecografía Doppler a las 12 horas y dieta blanda.

Se cursa Interconsulta a Neonatología

20:15 pm Paciente ingiere dieta

21:00 pm Signos Vitales: FC: 78 x' P/A: 140/90; T: 37.3 °C; PO2: 98 %

LCF: 140 DU: No MF: +++ Variabilidad Disminuida

22:30 pm Monitoreo Fetal sospechoso con reactividad disminuida que no se recupera y dinámica uterina esporádica. Médico tratante decide culminar gestación.

22:40 pm Personal técnico prepara paciente para cesárea

23:00 pm Se administra ranitidina 50 mg vía endovenosa

Monitoreo Fetal: LCF: 140 con variabilidad y reactividad disminuida DU: esporádicas, +/++; 20 segundos

23:30 pm Se administra metoclopramida 10 mg EV

00:10 am Médico Anestesiólogo realiza visita de evaluación anestésica

LCF: 140 DU: Cada 3 minutos; ++, 30 MF: Presentes.
Variabilidad y reactividad disminuida.

Informe Operatorio:

Diagnostico Pre operatorio: Gestante 31 Semanas. RCIU

Colestasis Gestacional.

Pre Eclampsia sin signos de severidad

Diagnóstico Post operatorio: El Mismo

Operación Realizada: Cesárea segmentaria transversa iterativa

Tipo Anestesia: Epidural

Fecha: 25 Setiembre 2019 Hora: 01:15

Hallazgos: Recién nacido sexo masculino, deprimido en transversa. Apgar 3¹, 6a los 5 minutos y 9 a los 10 minutos.

Líquido amniótico escaso y meconial.

Placenta pequeña, se envía a patología

Mioma cara anterior del útero.

Adherencias gruesas en la cara anterior del útero

Procedimiento: Habitual y liberación de adherencias. Se toma muestra para anatomía patológica.

Indicación Médica Post Operatoria:

1. NPO hasta 10 am luego DLA
2. Dextrosa 5% AD 1 litro + Oxitocina 30
3. Cefazolina 1 gr c/12 horas EV
4. Ácido Tranexámico 1 gr c/ 8 horas EV
5. Ketoprofeno 100 mg c/8 horas EV diluido
6. Tramadol 50 mg SC condicional a dolor intenso
7. Control FV
- 8 .Control de sangrado vaginal

Paciente es dada de alta de recuperación a las 4:30 am por anestesiología con funciones vitales estables, Alderete 14 y pasa a hospitalización.

25 de Setiembre 2019

Hospitalización:

8:00 am Paciente es evaluada por médico tratante con los siguientes hallazgos:

CFV: P/A: 120/80 mmHg, FC: 85, FR: 18, SaO2: 99%

Paciente refiere dolor leve en zona operatoria EVA 2/10, niega signos prodrómicos de eclampsia, náuseas y vómitos. Presenta sonda

Foley permeable con diuresis normal. Refiere que prurito ha disminuido.

Al examen: Paciente despierta, alerta, hidratada, ABEN.

Piel: T/H/E, normo térmica, llenado capilar menor de 2 segundos. TCSC: No edemas.

Tórax: Ruidos cardiacos normales, no soplos. Murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares. Mamas y pezones sin lesiones con presencia de gotas de calostro.

Abdomen: Blando, depresible, RHA (+), útero contraído por debajo de cicatriz umbilical, apósito de herida operatoria seco y limpio.

Genitourinario: Loquios hemáticos escasos sin mal olor.

SNC: LOPET, ROT ++/+++

Tratamiento: DLA a partir del mediodía,

Dextrosa 5% AD 1 litro + Oxitocina 30 UI

Cefazolina 1 gr c/8 horas EV

Ac. Tranexámico 1 gr c/ 8 horas EV

Ketoprofeno 100 mg c/8 horas EV diluido

Tramadol 50 mg SC condicional a dolor intenso

Control de signos vitales

Control de sangrado vaginal

Paciente termodinámicamente estable, pasa el día afebril con buen manejo del dolor, no signos prodrómicos de eclampsia, prurito leve, diuresis adecuada.

26 de Setiembre 2019

Hospitalización:

8:00 am Paciente es evaluada por médico tratante con los siguientes hallazgos:

CFV: P/A: 110/70 mmHg, FC: 90, FR: 18, SaO₂: 98%

Paciente refiere dolor leve en zona operatoria EVA 2/10, prurito leve y niega signos prodrómicos de eclampsia, náuseas y vómitos. Presenta diuresis espontanea normal y elimina flatos.

Al examen: Paciente despierta, alerta, hidratada, ABEN.

Piel: T/H/E, normo térmica, llenado capilar menor de 2 segundos. TCSC: No edemas.

Tórax: Ruidos cardiacos normales, no soplos. Murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares. Mamas y pezones sin lesiones con presencia de gotas de calostro.

Abdomen: Blando depresible, RHA (+), útero contraído por debajo de cicatriz umbilical, apósito de herida operatoria seco y limpio, herida operatoria de características normales.

Genitourinario: Loquios hemáticos escasos sin mal olor.

SNC: LOPET, ROT ++/+++

Tratamiento: Dieta Blanda con residuos

Ac. Tranexámico 1 gr c/ 8 horas EV

Ketoprofeno 100 mg c/8 horas VO

Ácido ursodesoxicólico 500 mg cada 8 horas VO

Tramadol 50 mg SC condicional a dolor intenso

Control FV

Control de sangrado vaginal

Paciente hemodinámicamente estable pasa el día afebril con buen manejo del dolor, prurito leve, diuresis adecuada.

27 de Setiembre 2019

Hospitalización:

8:00 am Paciente es evaluada por médico tratante con los siguientes hallazgos:

CFV: P/A: 100/60 mmHg, FC: 68, FR: 18, SaO₂: 98%

Paciente refiere dolor leve en zona operatoria EVA 2/10, niega signos prodrómicos de eclampsia, náuseas y vómitos. Presenta diuresis espontánea normal, elimina flatos y presenta deposiciones.

Al examen: Paciente despierta, alerta, hidratada, ABEN.

Piel: T/H/E, normo térmica, llenado capilar menor de 2 segundos. TCSC: No edemas.

Tórax: Ruidos cardiacos normales, no soplos. Murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares. Mamas y pezones sin lesiones con presencia de gotas de calostro.

Abdomen: Blando depresible, RHA (+), útero contraído por debajo de cicatriz umbilical, apósito de herida operatoria seco y limpio, herida operatoria de características normales, no signos de flogosis

Genitourinario: Loquios hemáticos escasos sin mal olor.

SNC: LOPET, ROT ++/+++

Tratamiento: Dieta Blanda con residuos

Ketoprofeno 100 mg c/8 horas VO

Ácido Ursodesoxicólico 500 mg cada 8 horas VO

Tramadol 50 mg SC condicional a dolor intenso

Control FV

Control de sangrado vaginal

Paciente hemodinámicamente estable, afebril, con buen manejo del dolor, prurito en remisión, diuresis adecuada y loquios normales es dada de alta.

Laboratorio: Ácidos Biliares 17.3 micro moles/l; TGO 73 U/L; TGP 154 U/L.

5. Epicrisis

- Post Operada Cesárea

- Colestasis Gestacional

PATOLOGÍA

Placenta de tercer trimestre, peso de 232 gramos PEG, de 31 semanas con depósitos fibrinoides intervillosos y áreas de infarto recientes.

Membranas corioamnióticas sin alteraciones histológicas significativas.

Cordón umbilical con 3 vasos

Durante el puerperio, la paciente continúa tratamiento con ácido ursodesoxicólico y se le realiza sus controles por consultorio de ginecología, a las 3 semanas post parto los ácidos biliares se normalizan con valores de 3 micro moles/l. Las enzimas hepáticas también descienden en sus valores (TGO 40 U/L Y TGP 50 U/L). La paciente fue evaluada a las 4 semanas post parto por gastroenterología y cardiología, siendo dada de alta y recibe asesoría sobre la posibilidad de recurrencia en próximas gestaciones y sus efectos a largo plazo

2.3. DISCUSIÓN

La colestasis gestacional es una de las patologías hepáticas propias de la gestación más frecuente, se presenta mayormente a finales del segundo trimestre y durante el tercer trimestre pero se menciona casos desde la 6 y/o 8 semana de gestación^{3, 4}; en el caso clínico presentado se manifiesta a las 12 semanas con la presencia de prurito, enzimas hepáticas ligeramente elevadas (TGO 54 U/L y TGP 114 U/L) y su diagnóstico se confirma a las 14 semanas con valores muy elevados de ácidos

biliares, > de 200 micro moles/l, por lo que este caso de inicio temprano debió ser considerado de alto riesgo con monitoreo clínico, bioquímico y obstétrico estricto.

La paciente del caso estudiado presenta la sintomatología típica de prurito intenso progresivo, a predominio en manos y pies, sobre todo durante las noches como refiere la literatura revisada. La presencia del prurito se considera sospecha de colestasis gestacional por lo que se le deriva a medicina interna y dermatología; se le solicita pruebas de función hepática encontrándose valores muy elevados de ácidos biliares (> de 200 micro moles/l) y ligera elevación de las enzimas hepáticas. Confirmado el diagnóstico es referida a consultorio de gastroenterología y se le inicia tratamiento con ácido ursodesoxicólico 500 mg cada 8 horas vía oral, la dosis máxima recomendada en algunas guías internacionales es de 1200 mg/día^{9, 10} con mejoría de los síntomas y disminución de los niveles de ácidos biliares a 32.5 micro moles/l alrededor de la semana 22 de gestación; continua con sus controles prenatales habituales y en la semana 28 reaparece el prurito con la elevación de los ácidos biliares a 61 micro moles/l evidenciando falta de respuesta al tratamiento.

La paciente continua con sus controles prenatales periódicos y tratamiento ambulatorio, no se realizó el seguimiento y monitoreo de las pruebas de función hepática y del bienestar fetal según el esquema de clasificación de riesgo de colestasis gestacional como recomiendan las guías internacionales^{9, 10}; cada 7 días hasta la semana 28 y luego si no hay respuesta al tratamiento hospitalización para monitoreo más estricto y manejo según evolución por su condición de categoría especial (antecedente de óbito fetal) y su diagnóstico de colestasis gestacional de alto riesgo.

De acuerdo a las sugerencias de algunas guías de prácticas clínicas^{9, 10}, la paciente a las 28 semanas de gestación hubiera sido hospitalizada para monitoreo de la función hepática cada 72 horas; monitoreo estricto del bienestar fetal con cardiografía externa, perfil biofísico fetal y ecografía doppler por el riesgo de pre eclampsia; administrar maduración pulmonar y neuro protección para evitar complicaciones en el neonato ya que se decidió terminar la gestación por cesárea de emergencia a las 31 semanas de embarazo por presentarse alteraciones en el bienestar fetal y concomitantemente se agrega el diagnóstico de pre eclampsia. Los ácidos biliares se cuantificaron en ese momento en 62.3 micro moles/l.

Como complicaciones perinatales se presentaron asfixia perinatal con puntajes bajo de Apgar al minuto y cinco minutos, presencia de líquido amniótico meconial, prematuridad severa, síndrome de dificultad respiratoria en el neonato e ingreso a la UCIN con permanencia en dicho servicio por 16 días por complicaciones propias del prematuro, al igual que en algunos estudios de investigación revisados y/o artículos de revisión^{3, 4, 9, 10, 25}.

La madre no presentó mayores complicaciones en el postparto, continúa tratamiento con ácido ursodesoxicólico y se le administra ácido tranexámico para prevenir hemorragia post parto; el prurito comenzó a remitir en el segundo día post parto, los ácidos biliares disminuyeron a 17.6 micro moles/l conjuntamente con las enzimas hepáticas y se normalizan a las 3 semanas post parto con valores de 3 micro moles/l; las enzimas hepáticas disminuyen más lentamente alcanzando valores de TGO 40 U/L y TGP 50 U/L. La paciente fue evaluada a las 4 semanas post parto por gastroenterología y cardiología, siendo dada de alta.

2.4. CONCLUSIONES

- La colestasis gestacional fue diagnosticada desde la 12 semana de gestación por la presencia de prurito intenso y elevación de las transaminasas hepáticas, sobre todo de la alanina transferasa (TGP). Este diagnóstico se confirma a las 14 semanas con valores muy elevados de los ácidos biliares, > de 200 micro moles/l, habiendo descartado otras patologías.

- La evolución no fue favorable, sin respuesta al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, loratadina y dieta después de las 28 semanas y se tuvo que terminar el embarazo por una cesárea de emergencia a las 31 semanas por alteraciones en el bienestar fetal con el nacimiento de un recién nacido prematuro severo que ingresa a la unidad de cuidados intensivos neonatales. La madre también fue diagnosticada de pre eclampsia y evolucionó favorablemente en el puerperio con la remisión del prurito y el descenso en los niveles de ácidos biliares y enzimas hepáticas

- El manejo fue ambulatorio y a criterio de su médico tratante con tratamiento de ácido ursodesoxicólico, loratadina y dieta sin respuesta favorable desde la semana 28 de gestación. No fue hospitalizada para un monitoreo clínico, bioquímico y obstétrico estricto de acuerdo a la clasificación de alto riesgo que debió recibir según recomiendan las guías clínicas de atención obstétrica para prevenir complicaciones materno perinatales.

- Las complicaciones que se presentaron en este caso de colestasis gestacional de alto riesgo fueron complicaciones perinatales como asfixia perinatal, prematuriz

severa, presencia de líquido amniótico meconial y síndrome de dificultad respiratoria en el neonato.

2.5. RECOMENDACIONES

- Realizar la clasificación de riesgo según niveles de ácidos biliares, enzimas hepáticas y evolución del cuadro según las recomendaciones de las guías clínicas de atención obstétricas revisadas para un manejo adecuado y prevenir complicaciones perinatales.

- En el caso estudiado, siendo la colestasis gestacional de alto riesgo, se debería realizar un monitoreo clínico, bioquímico y obstétrico estricto, semanalmente hasta la semana 28 de gestación y ante la falta de respuesta al tratamiento hospitalizarse para un manejo y seguimiento permanente de acuerdo a su evolución y terminar la gestación en el momento más adecuado tratando de prevenir complicaciones perinatales.

- Elaborar guías y/o protocolos de atención para Colestasis Gestacional, dada su incidencia en la institución, para un manejo estandarizado de la misma.

- Sociabilizar las actualizaciones de manejo y tratamiento de la colestasis gestacional en todo el personal del servicio de Gineco Obstetricia a través de actividades de capacitación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Colestasis intrahepática del embarazo|: revisión de seis guías nacionales y regionales. Eur J Obs Gynecol Reprod Biol. [Internet] 2018 [Consultado 10 de setiembre 2020];231:180-187. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
2. Murillo-Sanabria MF, Jimenez-Alfaro S, Kagi-Barquero M. Colestasis intrahepática del embarazo. Rev.méd.sinerg. [Internet] Noviembre 2020 [Consultado 15 de mayo de 2021];5(11):e600. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i11.600>
3. Yanque-Robles O. Colestasis Intrahepática gestacional. Rev Peru Investig Salud [Internet] 2020 [Consultado 10 de agosto 2020];4(1):37–42. Disponible en: <http://revistas.unheval.edu./index.php/repis/article/view/608>. 37-42
4. Arriaga-Lopez A, Rosales LA, Martínez-Rodríguez LN, Pérez-Barragán Y, Jiménez-Juárez S, Marcial Santiago ADR, et al. Colestasis intrahepática del embarazo. Un reto más para la obstetricia. Rev la Fac Med [Internet]. 2021 Mayo [Consultado el 10 de agosto 2021];64(3):20–36. Disponible en: https://www.revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadownload&view=file&id=1411:colestasis-intraheptica-del-embarazo.-un-reto-ms-para-la-obstetricia&Itemid=1
5. Espinoza-Artavia A, Vilchez-León M, Webb-Webb K. Colestasis intrahepática del embarazo. Rev.méd.sinerg. [Internet] 2019 [Consultado el 05 de agosto de 2020];4:14–23. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/196>

6. Sánchez-Gutierrez D. Colestasis intrahepática de la gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016 [Internet]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2017 [Citado 15 de octubre 2020]. Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/1166>
7. Condezo-Apelo L. Resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017. [Internet]. Lima: Universidad Particular San Martín de Porres; 2019 [Citado el 10 de noviembre 2020]. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/4661?show=full#:~:text=https%3A/hdl.handle.net/20.500.12727/4661>
8. Quispe-Vilca L. Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal ,2018 [Internet]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019. [Citado el 15 de marzo 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3038>
9. Frailuna M, Etchegaray M, Estiu C, Di Biase L, Betular A, Navarro L, et al. Colestasis Intrahepática Gestacional. Consenso FASGO 2016. Rev la Fed Argentina Soc Ginecol y Obstet [Internet] 2017 [Consultado el 15 de noviembre 2020];16(1):5–12. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_Colestasis_y_embarazo_2016.pdf
10. Estiú M, Frailuna M, Dericco M, Otero C. Guía De Práctica Clínica: Colestasis

Intrahepática Gestacional. Rev del Hosp Matern Infant Ramón Sardá [Internet] 2019 [Consultado el 15 de noviembre 2020];1(4). Disponible en: http://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-1_4_Guia.pdf

11. Martinovic-Titiro C, Carbajal JA. Predictores de resultado neonatal adverso en colestasia intrahepática del embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2015 [Consultado 15 de noviembre 2020];80(4):348–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000400011>

12. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. Clin Dermatol. 2016 May 1;34(3):327–34.

13. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Illio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019;393(10174):899–909.

14. Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. Lancet [Internet] 2019 [Consultado el 15 de enero 2021];393(10174):853–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32323-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32323-7)

15. Marathe J, Lim WH, Metz MP. Una revisión de cohorte retrospectiva de la colestasia intrahepática del embarazo en una población de Australia del Sur. Eur J Obs Gynecol Reprod Biol [Internet] 2017 [Consultado el 10 de agosto de 2021];218:33–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.012>

16. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and

preeclampsia. *Ann Transl Med* [Internet] 2020 [Consultado el 15 de agosto 2021];8(23). Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/57492> DOI: 10.21037 / atm-20-4879

17. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, Chambers J, Machirori M, King NM, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. *Diabetes Care* [Internet] 2015 [Consultado el 15 de agosto 2021];38(2):243–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504029/> DOI: 10.2337/dc14-2143. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25504029

18. Wikström-Shemer E, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson J, Marschall HU. Colestasis intrahepática del embarazo y el cáncer, enfermedades inmunomediadas y cardiovasculares: un estudio de cohorte basado en la población. *J Hepatol* [Internet] 2015 [Consultado 20 agosto 2021];63:456–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.010>

19. Carvajal JA, Ralph CR. *Manual Obstetricia y Ginecología*. Novena Edición [Internet] 2018 [Consultado el 15 de noviembre 2020]. 636 p. Available from: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/08/Manual-Obstetricia-y-Ginecología-2018.pdf>

20. OMS - UNICEF. Según un informe de las Naciones Unidas, las cifras de supervivencia maternoinfantil son más elevadas que nunca. En: Organización Mundial de la Salud [Internet]. New York/Ginebra; 19 de setiembre 2019 [Consultado el 15 de marzo 2021]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2019-more-women-and-children->

survive-today-than-ever-before-un-report

21. Grupo Interinstitucional de las Naciones Unidas para la mortalidad infantil Estimación. Una tragedia desatendida: la carga mundial de mortinatos. En : Datos de UNICEF [Internet]. 2020 [Citado el 15 de marzo 2021]. Available from: <https://data.unicef.org/resources/a-neglected-tragedy-stillbirth-estimates-report/>

22. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Series anuales de indicadores principales de la ENDES, 1986-2019 [Internet] 2020 [Consultado el 15 de marzo 2021]. Available from: https://proyectos.inei.gob.pe/endes/2019/SERIES_2019/Series_de_los_principales_indicadores_ENDES_2019.pdf

23. Ministerio de Salud. Centro Nacional de Epidemiología prevención y control de enfermedades. Boletín epidemiológico del Perú Semana Epidemiológica (del 22 al 28 de diciembre) VOLUMEN 28 - SE 52 [Internet] 2019 [Citado 15 de marzo 2021]. Available from: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/52.pdf>

24. Toro-Rendon L, Correa-Gutiérrez E, Calle-Tavera L, Ocampo-Mesa A, Vélez-Cuervo SM. Enfermedades hepáticas y embarazo. Rev Colomb Gastroenterol. 2019;34 NUM. 4:385-98.

25. Moreira VF, Román ALS. Enfermedades hepáticas propias del embarazo. Rev Española Enfermedades Dig. 2010;102 NUM.8:2010.

26. Cerrillo-Martínez M, Argüello-González A, Avilés-Salas C, Gil Martínez-Acacio L, Amezcua-Recover A, González de Merlo G. Gravidic Cholestasis: Ethiology, Clinical, Diagnoses and Treatment. Servicio de Obstetricia y Ginecol.

Arch Med Asoc Española Medicos Internos Resid. 2005;1, num 005(1698-9465).

27. Venier-Moreno N, Aloia MXM, Clavero C. Rol del Laboratorio en el Diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo en mujeres asistidas en el Hospital Público Materno Infantil de la Ciudad de Salta [Internet]. Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba. 2017. Disponible en: <https://cobico.com.ar/rol-del-laboratorio-en-el-diagnostico-de-colestasis-intrahepatica-del-embarazo-en-mujeres-asistidas-en-el-hospital-publico-materno-infantil-de-la-ciudad-de-salta/>

28. Garces-Morales M. Colestasis del Embarazo (Internet). Ecuador: Universidad Técnica de Ambato; 2015 (Citado 15 marzo 2020). Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/13088>

29. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2020 Jul [Consultado el 10 de octubre 2021];2020(7). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000493.pub3> DOI: 10.1002 / 14651858.CD000493.pub3.

30. Bazán-Reátegui C. Nivel sérico de ácidos biliares como predictor de efectos adversos perinatales en colestasis intrahepática gestacional [Internet]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego; 2020 [Citado 15 marzo 2021]. Available from: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/7008>

31. Estiu C, Biase L Di, Betular Á, Navarro L, Salvo M. Colestasis Intrahepática Gestacional. Rev la Fed Argentina Soc Ginecol y Obstet. [Internet] 2017 [Consultado 15 de marzo 2021];16(1):5–12. Disponible en:

<http://www.fasgo.org.ar/images/1-2017.pdf>

32. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. [Internet] 2017 Jul 1 [Citado 10 de noviembre 2021];313(1):G1-G6. doi: 10.1152/ajpgi.00028.2017. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28450276

33. Kremer AE, Bolier R, Dixon PH, Geenes V, Chambers J, Tolenaars D et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. [Internet] 2015 Apr [Citado 17 de noviembre 2021];62(4):897-904. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.041. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25450205.

34. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med*. [Internet] 2020 May 6 [Consultado el 17 de noviembre 2021];9(5):1361. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384779/> DOI: 10.3390/jcm9051361. PMID: 32384779; PMCID: PMC7290322.