



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS

CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACION EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**“COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL. NUESTRA EXPERIENCIA EN
EL HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO DESDE 2010 A 2018”**

Autor: Gallay, Romina

Tutora: De Gaetani, Ma. Emilia

ABRIL 2022



AGRADECIMIENTOS:

El agradecimiento aquí expresado implica un ejercicio de recordar y valorar todo este proceso de crecimiento profesional que termina con el este trabajo final. Agradecer es saber reconocernos a nosotros mismos y a los demás con humildad y gratitud.

En primer lugar, quisiera agradecer a mi tutora, Dra Ma. Emilia De Gaetani por su dedicación y apoyo, por el respeto y la dirección hacia este trabajo. Desde mi inicio como residente me guió y hoy felizmente me acompaña también en esta instancia.

Asimismo, agradezco al Hospital Provincial de Rosario, lugar donde inicié el aprendizaje en la ginecología y obstetricia y aún hoy es mi pilar en la formación y en muchas ocasiones fue mi hogar. También a todos profesionales que a lo largo de estos años me enseñaron y a todos mis compañeros quienes, siendo nuevos o antiguos en la profesión, impregnaron su recuerdo en mí.

Hoy recuerdo a tanta gente que amo y veo poco, en especial a mi familia, a personas que me ofrecieron su hombro, que estuvieron en mis malos ratos y me festejaron en los buenos. Quiero brindar mi reconocimiento a esas personas que entraron y salieron de mi vida enriqueciéndola siempre con sus pequeños actos.

Los inicios y los finales suelen ser buenos momentos de reflexión y en esta oportunidad quiero también dar las gracias a la vida por cada lección que me da y me permite seguir aprendiendo.

INDICE:

RESUMEN:	4
INTRODUCCIÓN:	5
OBJETIVO:.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS:	15
RESULTADOS:	17
DISCUSIÓN:	22
CONCLUSIÓN:	28
ABREVIATURAS:.....	30
BIBLIOGRAFÍA:	31
ANEXOS:	45

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) es una patología hepática frecuente y multifactorial. Altera la homeostasis de Ácidos Biliares (AB), aumentando su concentración sérica. Caracterizada también por su expresión clínica, afecta la salud materna y los resultados perinatales; aunque no existe consenso en la frecuencia de cada una de estas, ni en el valor pronóstico de los parámetros séricos.

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de la CIG y su relación con resultados perinatales adversos en el Servicio de Obstetricia del Hospital Provincial de Rosario.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal desde el año 2010 hasta 2018. Se utilizó el sistema informático perinatal, una planilla de registro de colestasis diseñada por el Servicio y las historias clínicas.

RESULTADOS: Se estudiaron 160 pacientes que fueron categorizadas con cuadro clínico compatible con colestasis gravídica, representando una prevalencia de 1,23%. El tratamiento pautado fue la administración de Ácido Ursodesoxicólico (AUSC) y la finalización programada. El 97.5% correspondieron a embarazos simples. La edad gestacional media al momento de la finalización fue de 37 semanas. La vía correspondió en un 54.4% al parto y 45.5% a cesárea, asociándose ésta a la pérdida de bienestar fetal en un 8.3%. El 25.3% de los recién nacidos fueron prematuros. Hubo sólo una muerte fetal intrauterina. El 72.1% de los neonatos no experimentó complicaciones y solo uno presentó sufrimiento fetal agudo. Tres tuvieron Apgar menor de 7 al primer minuto con recuperación posterior.

CONCLUSIÓN: La colestasis intrahepática gestacional es relativamente frecuente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados perinatales adversos y la concentración de AB. La finalización programada debe tener en cuenta la prematurez, dada su frecuencia y la aún poco clara relación con las características clínicas y bioquímicas para predecir complicaciones fetales graves.

Palabras clave: Colestasis Intrahepática, gestación, ácidos biliares.

INTRODUCCIÓN:

La Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) es una enfermedad hepática propia del embarazo caracterizada por prurito, en ausencia de erupción cutánea, y alteración de la función hepática descartando otras causas (1) (2) (3) (4). La primera descripción fue realizada por Ahlfeld (5) en 1883 y posteriormente por Eppinger (6) en el año 1937. Sin embargo, recién en la década de los años cincuenta, empiezan a aparecer publicaciones donde se la describe como entidad clínica; a pesar de que tanto los criterios diagnósticos como la nomenclatura no fueron homogeneizadas inicialmente, sesgando su impacto (7). Habitualmente se presenta en el segundo o tercer trimestre, y se resuelve tras el parto (8). Reporta una recurrencia de 40 a 60% (9). Tiene como cadena fisiopatológica una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares (AB) en el hepatocito materno, con aumento sérico de los mismos, potencial daño placentario y compromiso de la salud fetal (1) (2) (10). Se debe tener en cuenta que se ha descrito un aumento de éstos a medida que avanza la gestación (valores medios inferiores a 3,0 $\mu\text{mol/ L}$) (11), siendo el valor de 10 $\mu\text{mol/ L}$ el aceptado para su diagnóstico en la mayoría de las guías (2) (10) (1). Hoy es cuestionada su determinación durante el ayuno, ya que, si así no fuera, igualmente se arribaría al diagnóstico y principalmente de los casos graves (12). A partir de este enunciado, se expuso una condición relativamente frecuente (10% de embarazos normales) llamada hipercolanemia asintomática del embarazo (AHP) (13) (14) (15), que corresponde a un aumento subclínico de los AB en el tercer trimestre en ausencia de enfermedad hepatobiliar o síntomas de CIG. Se considera un espectro entre el embarazo normal y ésta (13) (16). Para diferenciar ambas entidades se evaluó el patrón de AB mediante electroforesis encontrando cambios que reflejan un marcado aumento en la proporción de ácido cólico y disminución del ácido desoxicólico. (16) (13).

Se observa desigualdad en cuanto a su distribución geográfica y a la ocurrencia según las estaciones del año, generalmente en invierno y otoño (17) (18). La incidencia es mayor entre las poblaciones del sur de Asia (0,8%-1,46%), países escandinavos (1,5% en Suecia) y América del Sur. De esta última, Chile y Bolivia fueron los países más estudiados por su alta, aunque oscilante, prevalencia (9,2%-15,6%), (19) (20) (21) la que actualmente no supera el 2% (22). En América del Norte (23) y Europa se estima alrededor de 0,1% y el 0,2% (24) (25) (21). En Argentina no hay datos oficiales

publicados a nivel Nacional. Para lograr un análisis aproximado se pueden considerar las publicaciones de Sebastiani del año 1993 donde informa una prevalencia del 0.28% (26) y de dos Instituciones Públicas. El Hospital J M Penna de la Ciudad de Buenos Aires estimó una incidencia de 1.04% entre 2.596 partos ocurridos entre Enero 2004 y Junio 2005; y el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá (HMIRS) en su guía clínica de colestasis del año 2019, indicó que estas cifras aumentaron durante los últimos 5 años llegando a 3.2 cada 100 nacimientos. (27)

A pesar de no conocer con exactitud el mecanismo por el que se desarrolla la enfermedad, se plantea que su patogénesis es multifactorial (28) (29) (30). Esto se fundamenta en una posible asociación donde una anomalía genética (31) (32) (24) (33) determina la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad; mientras que simultáneamente, los factores medio-ambientales pueden influir en su aparición, modular su gravedad y por ende su prevalencia en todo el mundo (34). Se acepta su asociación clara con distintos factores de riesgo: etnia, historia de enfermedad hepato-biliar en especial coinfección por virus hepatitis C (35) (36); antecedente personal de CIG, embarazo múltiple, edad mayor de 35 años (37) (38) y los tratamientos de fertilización asistida, que actualmente se encuentran en discusión. (39)

Dentro de los factores medio-ambientales se estudió la exposición y/o déficit de distintas sustancias o nutrientes; entre las que se destaca el selenio (40) (18). Su déficit predispondría a un descenso en la protección antioxidante, favoreciendo el daño oxidativo del hepatocito y alterando la excreción biliar. Esta situación ocurre con frecuencia en invierno, lo que podría explicar la variante estacional, escenario que se da en los países donde su ingesta es baja y la prevalencia aumentada.

Siendo el embarazo una condición fisiológica con efectos poco conocidos sobre la excreción biliar, se cree que es un estado “pro- colestático”. Estudios experimentales exponen patrones que justifican esta afirmación, como la disminución en la absorción de los AB (41) (16), de los esteroides glucurónidos (42) y una reducción en el transporte y excreción de aniones en el hígado (37). La captación de AB desde la sangre sinusoidal es realizada fundamentalmente por el co-transportador de taurocolato y sodio (NTCP) ubicado en la membrana basolateral del hepatocito (43) (44). A su vez, el transporte canalicular de los 3 principales lípidos biliares (AB, fostatidilcolina y colesterol) está mediado por bombas adenosín-trifosfato (ATP)-

dependientes (45). Los principales son: ABCB11 (antiguamente BSEP) (46) en el transporte de AB conjugados y ABCB4 (anteriormente MDR3) (47) que transporta fofatidilcolina (48) (49) (50) (51). También las proteínas resistentes multifármaco 2 (MRP2) (52) (53) y MRP1 (37). FXR (54) (55) (56) (57), un receptor nuclear que se expresa principalmente en el hígado, riñón e intestino, actúa como sensor intracelular de AB y también juega un papel importante en el metabolismo de las lipoproteínas y de la glucosa. La funcionalidad de éstos está disminuida en la CIG (58) (59). Además, pueden expresar mutaciones o polimorfismos (60) (61) determinando así, alteraciones en su secreción o metabolismo. (33) (57) (62)

Las publicaciones se han centrado en la búsqueda de un metabolismo anormal de las hormonas sexuales femeninas y el hígado materno ha sido foco de la mayoría de las investigaciones. Pero, en la síntesis y metabolismo, participa además la unidad fetoplacentaria con su flujo bidireccional (63) (64) (65) utilizando igualmente transportadores de membrana (66) (67) (68).

Por un lado, varias líneas de evidencia suponen que los estrógenos son parte de la patogénesis (43) (44) (69) (33). Se plantea debido a distintos escenarios donde ambas condiciones coinciden. El tercer trimestre del embarazo, embarazo múltiple y la semejanza con el síndrome colestático desarrollado por mujeres durante la toma de anticonceptivos hormonales (70), son algunos ejemplos (37) (71). Hay que añadir que los síntomas de la enfermedad se resuelven rápidamente tras el parto, coincidiendo con la caída brusca de los niveles hormonales, por lo que la asociación parece lógica. Dado que la mayoría de las mujeres no experimentan CIG, se propuso que cambios genéticos, aumentarían la sensibilidad al estrógeno durante las últimas etapas, y la desencadenarían (72). La sulfatación, reacción típica de desintoxicación, trata de atenuar su papel colestático. Por lo tanto, si esta actividad enzimática se encuentra alterada contribuiría a la patogénesis (42; 59). Su determinación in vivo e in vitro durante y después del embarazo, y su comparación con mujeres no embarazadas, lo indicaría (73).

La progesterona (74) también podría estar implicada ya que su administración durante el embarazo parece ser un factor de riesgo, no sólo por un aumento de los niveles totales, sino por alteraciones en la proporción de sus metabolitos sulfatados séricos y urinarios (17) (75) (76). Éstos inhiben al receptor nuclear de AB FXR, dando lugar a

un fenotipo colestático (77). En pacientes bajo tratamiento con AUCS sus niveles disminuyen, lo que sugeriría que tanto éstos como los AB comparten vías comunes de metabolismo o excreción mediadas por este fármaco (77) (78).

Estudios recientes muestran a la placenta como participe en esta patología (79). Se han identificado una serie de cambios, incluidos genes regulados por hipoxia (80) (81) (82) (83) (84), urocortina (85), Vías PPAR-gamma / NF-kappa beta (86) y 11betaHSD2 (87) aunque no existe un patrón claro de su afectación. Se utilizaron tejidos placentarios humanos y de roedores identificando varias anomalías morfológicas que incluyen: engrosamiento focal de membranas, vellosidades coriónicas congestivas y pequeñas para la edad gestacional, y un mayor número de nudos sincitiales (88) (89). Los resultados son consistentes con una condición inmunológica/inflamatoria, similares a los hallados en la Preeclampsia (PE) (90). Las células inmunitarias son capaces de regular íntimamente la formación y la función de los vasos sanguíneos y esto ocurriría a nivel placentario. Esta condición es potencialmente letal para el feto y está asociada con sufrimiento y muerte fetal, cuyos mecanismos siguen sin estar claros. Autopsias de mortinatos y estudios de sangre de cordón umbilical sugirieron que la placenta sufre una hipoxia aguda. De hecho, puede explicar la fuerte asociación con las contracciones uterinas, que actúan naturalmente como un desafío anóxico para el feto (79) (91). Por lo tanto, el entorno patológico hace a la placenta más vulnerable, deteriorando su función, pudiendo contribuir a subsecuentes resultados adversos irreversibles (92) (91) (84)

Como último factor patogénico, y no menos importante, se encuentran los AB (93) (12). Se debe considerar su valor sérico para categorizar el embarazo con potencial riesgo perinatal (94). Este valor se encuentra en discusión, pero actualmente se considera > a 100 µmol/L al cuadro grave (95). Pueden causar vasoconstricción per se y deteriorar la morfología y función de la placenta. Se demostró que uno de ellos, el taurocolato (TC), afecta significativamente a múltiples vías relacionadas con el metabolismo, estrés oxidativo y autofagia (30) siendo estos efectos directos de su presencia y no secundarios a CIG. Al ser vasoactivo, es capaz de elevar la presión de perfusión en cotiledones aislados y causar constricción de arterias de las placas coriónicas placentarias. Se demostró que el UDCA es un inhibidor competitivo de su captación y como tal, puede inhibir sus efectos vasculares (96; 97) (98). En respuesta

a lo expuesto, el feto debe aumentar su gasto cardiaco para mantener una perfusión adecuada, adicionando daño al efecto directo de los AB sobre los cardiomiocitos fetales, lo que elevaría la tasa de muerte. Entonces la importancia de la CIG radica en los potenciales riesgos para el feto.

Este trastorno se ha asociado con el incremento del riesgo del parto pre término, líquido amniótico (LA) teñido de meconio, sufrimiento y muerte intraútero aunque no existe consenso acerca de la frecuencia de cada una de ellas. (99) (100) (101) (102) (103)

La incidencia de prematuridad varía ampliamente en los diferentes estudios (6-60%), y puede estar influenciada por la tasa de embarazos múltiples y la finalización programada. Los mecanismos del parto prematuro espontáneo todavía son poco claros. Hallazgos in vitro muestran que las preparaciones de células miometriales tienen una respuesta más intensa a la oxitocina y una expresión mayor de sus receptores después de ser incubado con ácido cólico (119) (120). Hay estudios (121) que mencionan a la edad gestacional al diagnóstico como predictor de resultados adversos perinatales, especialmente si ocurre antes de la semana 30; y se sabe que éstos presentan una ocurrencia paralela al aumento de AB (103).

La presencia de meconio en LA al nacer es un evento que se ha estimado que ocurre hasta en un 5% antes de las 37 semanas de gestación, 25% de los nacimientos a término y 23-52% entre las gestaciones post término (112). La investigación de una serie de estudios respalda la opinión de que esta situación está asociada con la inflamación de los tejidos del pulmón, la placa coriónica, los vasos umbilicales y a través de varios mecanismos pueden contribuir a la morbilidad neonatal, independientemente de la edad gestacional (113). El líquido Amniótico teñido de meconio (MSAF) es un signo de compromiso fetal cuya detección indica la necesidad de un parto acelerado para evitar el síndrome de aspiración de meconio. Esta es una complicación que puede ser fatal y, cuando aparece en prematuros, se asocia con una morbilidad más alta (114). MSAF sigue siendo un factor de riesgo del síndrome de distres respiratorio (115) (116). En el contexto de la CIG, la asociación más fuerte se da con un mayor grado de hipercolanemia y la edad gestacional al diagnóstico (113). El mecanismo por el cual los sus altos niveles podrían causarlo no está claro, pero se ha propuesto que podría deberse a la estimulación de la motilidad colónica o ser el

resultado del sufrimiento fetal en sí (117). De hecho, se informó que precedería a la muerte fetal (118) y, al no corresponderse con ningún parámetro de laboratorio o con la situación clínica, se plantea como procedimiento diagnóstico la realización de amniocentesis, principalmente frente a la posibilidad de una finalización temprana. Este procedimiento invasivo se encuentra consensuado en algunas guías clínicas (10).

En lo referente al incremento de la muerte perinatal, los primeros estudios lo reportaron, pero los más recientes han puesto en duda la magnitud del mismo (104) (75). El riesgo adicional que confiere esta patología, en proporción a la población general, no ha sido determinado, aunque es probable que sea pequeño. La causa aún es desconocida y se acepta que su actual disminución quizás se deba a las mejoras en la atención obstétrica, neonatal y en la salud de la mujer (102) (105) (104). Lo que la originaría sería la presentación de una arritmia y es esta la teoría más aceptada. Esta hipótesis deviene del estudio de cardiomiocitos neonatales de ratas, donde se observó una tasa de contracción disminuida cuando se exponían a AB, desarrollando la actividad arritmogénica (106) que altera la función de "marcapasos" del corazón (107) (102) (108). Las observaciones en fetos humanos han indicado la presencia de anomalías electrofisiológicas, como bradicardia (≤ 100 latidos por minuto), aleteo auricular, taquicardia supraventricular, y un intervalo PR más largo; lo que se asocia con trastornos de conducción auriculo-ventricular (AV) (109). Se sabe que el intervalo PR mecánico se corresponde con la interpretación de la conducción AV ultrasonográfica, por lo que esta medición en el feto es factible y tiene una buena correlación con el electrocardiograma, pudiendo adicionarse a la evaluación general (2) aunque no hay consenso para su realización universal. Hay publicaciones sobre hijos de mujeres medicadas con AUDC que no tuvieron disfunción cardíaca, lo que sugiere que este fármaco podría actuar como cardioprotector. (110) (111)

Cabe aclarar que ninguna forma de vigilancia del bienestar fetal disponible en la actualidad ha demostrado ser eficaz (8) (120) (2) (10). Los hijos de mujeres con CIG grave no presentan restricción de crecimiento, lo que sugiere que la evaluación ecográfica para valorar disfunción placentaria no es útil (122). Actualmente se ha visto que tanto la ecografía con Doppler semanal como la monitorización anteparto periódica son suficientes y no es necesaria la finalización si las mismas se encuentran

dentro de parámetros normales (123). El control de movimientos fetales por parte de la paciente e instrucciones para consultar a urgencias es fundamental. (2)

Las repercusiones y el pronóstico son muy diferentes para la madre. La CIG debuta típicamente con prurito que aparece en 80% de los casos después de la semana 30, aunque se han reportado casos más precoces (23). Se define como una sensación desagradable que evoca el deseo de rascarse, afecta sobre todo a las palmas de las manos y las plantas de los pies, aunque puede extenderse al tronco, extremidades, los párpados e incluso, en casos graves, afectar también a la cavidad oral. Se incrementa durante la noche, y puede interferir con el carácter, el sueño y el descanso nocturno produciendo irritabilidad, insomnio y hasta depresión. No se observan lesiones de piel, a excepción de erosiones superficiales producidas por el rascado. Es el síntoma dominante, a veces el único y varias sustancias se propusieron como sus causantes entre las que se encuentran la serotonina, metabolitos sulfatados de progesterona (124), AB, sustancia P, autotaxina y su producto el ácido lipofosfatídico (125). La relación entre su inicio y la alteración de la función hepática no está clara. Se ha informado que puede estar presente antes o después de que se detecte anormal, y esto puede reflejar la naturaleza heterogénea de la afección (126). Si una mujer presenta persistencia de síntomas típicos con niveles de AB inicialmente normales, se debe repetir el dosaje cada 1 a 2 semanas. Existen publicaciones que describen su positivización hasta tres semanas después del inicio de los síntomas (120). Por lo general se normaliza tras del parto. La ictericia clínica es rara y se presenta en un 10% -15% de los casos (127) (75). Si ocurre tiende a ser leve a expensas de la bilirrubina directa (127). Los síntomas constitucionales pueden presentarse e incluyen anorexia, malestar y dolor abdominal. Se han informado heces pálidas, orina oscura y puede producirse esteatorrea (126), teóricamente asociada con un mayor riesgo de hemorragia posparto por malabsorción de vitamina K; aunque hay solo un pequeño número de informes sobre esta complicación en la literatura (75).

Las actividades de las enzimas marcadoras de función hepática se ven alteradas; principalmente las transaminasas glutámico pirúvica (GPT) y glutámico oxalacética (GOT) siendo la primera la más sensible. Se elevan de 2 a 10 veces por encima de lo normal en un 20% a 60% de las pacientes y pueden superar 1000 U/L en casos excepcionales; situación que puede anteceder al aumento de los AB en 1 a 2

semanas. Se pueden utilizar para un mejor seguimiento después del inicio del tratamiento con AUDC. Las anomalías persistentes obligan a descartar otras enfermedades hepáticas subyacentes como cálculos biliares (128) y colecistitis (129), siendo éstos de frecuente hallazgo; la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria o la hepatitis C crónica (53) (7) (130), que pueden estar asociadas con el desarrollo de prurito al final del embarazo. Si existe una alta sospecha de un diagnóstico alternativo se puede considerar la inclusión de una ecografía hepática. Rara vez está indicada la biopsia. Estudios de Finlandia (131) y Suecia (132) demostraron que las mujeres con esta patología, tienen un riesgo de 3 a 5 veces mayor de enfermedades hepatobiliares tanto antes como después del diagnóstico. En cuanto a la asociación con demás patologías, se han planteado la coexistencia con preeclampsia (133) (134) (135), hígado graso agudo del embarazo (17) y diabetes gestacional (136) (137) (138) (139) (140), manifestando un probable factor patogénico común. Si bien son patologías más frecuentes en ciertos grupos raciales, estas observaciones pueden ser independientes, o el resultado de un cambio en el metabolismo que las predispone, el cual aún no está claro. Cuando coexisten, pueden ser la consecuencia de una genética compartida o de una predisposición separada.

La decisión de una finalización programada del embarazo según un valor determinado de AB no es unánime (95). Esta se propone buscando evitar riesgos, dado que la mayor parte de las muertes fetales sucede después de las 37 semanas (108) (141). Aunque se sigue cuestionando la asociación entre CIG y mortinatos, el manejo activo sigue ocurriendo (142), una vez considerada la madurez pulmonar según la edad gestacional o evaluada por mediante amniocentesis. Hasta el momento no existen ensayos clínicos con suficiente evidencia que hayan podido demostrar su ventaja, y cada vez son más los que empiezan a cuestionarla. Mientras no se disponga de una evidencia adecuada puede justificarse la conducta activa, ante un riesgo incierto, sobre todo en pacientes con prurito intenso y alteración importante del perfil hepático. No en prematuros donde las consecuencias iatrogénicas del parto electivo pueden ser muy graves. (143) (9) (144) (10) (123) (1)

Teniendo en cuenta la morbilidad asociada a la prematuridad devida tanto de partos espontáneos como iatrogénicos, se hace difícil, si no imposible, diferenciar ambos y evaluar el riesgo del manejo activo en este sentido.

La conducta debe centrarse en la paciente, como resultado de una decisión informada y consensuada. La vía de finalización siempre debe evaluarse según las condiciones obstétricas y de manera individualizada (145) (8). Se ha demostrado que las inducciones al trabajo de parto no aumentarían las tasas de cesáreas (101) (146) aunque es difícil establecer los roles relativos jugados por la colestasis en sí, la inducción del trabajo de parto/otras indicaciones obstétricas y la ansiedad del obstetra y de la paciente. (147) (148) (149) (1).

Las estrategias del tratamiento se han enfocado a controlar la sintomatología, principalmente el prurito, normalizar los valores de laboratorio y disminuir la incidencia de complicaciones fetales, vigilando la aparición de signos de sufrimiento fetal. (150) (8) (151) (3) (10) (2). El fármaco generalmente utilizado es el AUSC (152) (153) (154) (155) (156) (157) (158) que junto a la finalización programada son los tratamientos aceptados (104) (122) (159) (101) (94). Hacen falta ensayos, lo suficientemente grandes, para probar la reducción de consecuencias graves y confirmar la seguridad fetal (160) (154) (161) (162). La evidencia definitiva del beneficio fetal con otro medicamento aún no está avalada (163) (155) (164) (165)

Asumiendo como premisa que la prevención y el manejo de la morbilidad del binomio materno- fetal requiere de datos sobre la incidencia de esta enfermedad, su actualización en el diagnóstico y manejo, creemos relevante recopilar datos sobre casos de CIG en nuestro lugar de trabajo, utilizando el SIP y otros registros disponibles, y describir la situación de diagnóstico en un hospital de tercer nivel de nuestra ciudad.

OBJETIVO:

Determinar la frecuencia de la CIG y su relación con resultados perinatales adversos en el Servicio de Obstetricia del Hospital Provincial en el período comprendido entre Junio del 2010 y Febrero del 2018.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se llevo a cabo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal.

La población en estudio estuvo integrada por todas las mujeres embarazadas que presentando clínica compatible con CIG fueron admitidas para internación o seguimiento por Guardia en el Servicio de Obstetricia del HPR desde el mes de junio del año 2010 hasta febrero del 2018. Se admitieron todas las gestantes que presentaron prurito palmoplantar o generalizado, nocturno, de intensidad variable. El diagnóstico de CIG requería que fueran gestantes con prurito en ausencia de otra patología y presenten alteración de la función hepática (ácidos biliares mayores de 10 $\mu\text{mol/L}$ y/ o elevación de transaminasas GOT mayor de 40U/L, GPT mayor de 40U/L), con desaparición del cuadro después del nacimiento.

Se excluyeron del estudio a las mujeres que presentaban otras causas de prurito y/o lesiones en piel compatibles con enfermedades dermatológicas y antecedentes de hepatopatías crónicas.

La identificación de pacientes elegibles se realizó utilizando como fuente de información las historias clínicas de estas mujeres atendidas en el HPR. Se utilizó un formulario especialmente diseñado para esta patología. (Anexo 2) También la base de datos del SIP, a partir del cual se determinó la población total y los registros de nacimientos proporcionados por Libros de partos anuales, perteneciente al Hospital.

Para el análisis de datos se determinaron el número total de nacimientos, el número de mujeres que requirieron seguimiento y/o finalización por cuadro clínico acorde a criterio de inclusión, el número de recién nacidos de estas mujeres y si presentaron morbilidad postnatal. Se consideraron marcadores de resultado perinatal adverso: muerte fetal intrauterina, prematuridad, sufrimiento fetal agudo y distrés respiratorio considerándose así a los recién nacidos que necesitaron ingreso a la unidad de cuidados neonatales durante al menos de 24 hs.

Se registraron los antecedentes personales y familiares y las características clínicas y bioquímicas del total de las mujeres. Se determinaron las concentraciones de AB en 132 mujeres, que se clasificaron en tres grupos según el nivel sérico y considerando de esta manera el grado de severidad: menores de 20 $\mu\text{mol/L}$ como LEVE, de 20 a 39 $\mu\text{mol/L}$ MODERADA y $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ SEVERA, para su posterior comparación en función

de las variables de estudio. El punto de corte fue 40 $\mu\text{mL/L}$ en base al estudio de Glantz que determina este valor para categorizar cuadros severos con resultados perinatales adversos (102). Se dosaron los niveles de transaminasas GOT y GTP, se solicitó serología para virus hepatótrofos y ecografía abdominal.

De acuerdo a los lineamientos Institucionales se solicitó autorización al servicio de Obstetricia y Dirección del Hospital, Comité de Docencia e Investigación y Comité de Ética.

Se realizó una entrevista personal en todos los casos, y éstas se dieron en tres situaciones diferentes según el contexto clínico. La primera en las consultas ambulatorias de seguimiento; en segundo lugar, durante las internaciones en las pacientes que presentaron categorías de riesgo moderado o severo; y la tercera instancia fue en el momento de la finalización del embarazo. La información de las participantes se manejó respetando la confidencialidad de los datos personales. No se solicitó consentimiento informado específico para este estudio. En todos los casos, y en mayor medida las mujeres, o en su defecto, sus familiares, brindaron consentimiento informado al momento de la internación donde, de acuerdo con las regulaciones institucionales vigentes, autorizan el uso de datos personales, aunque anónimos en estudios epidemiológicos.

RESULTADOS:

El HPR ubicado en la Ciudad de Rosario, es un hospital de comunidad, académico y de tercer Nivel, con alto grado de conocimiento en la gestión de Servicios en el cuidado materno y neonatal, con personal médico de dedicación exclusiva y comprometido tanto en la identificación de las dificultades como en la manera de resolverlas; adoptando estrategias consensuadas y basadas en evidencias para mejorar la calidad de atención a nuestras pacientes. Si bien todos los niveles de atención deben poder identificar situaciones de riesgo, dar asistencia y referencia oportuna; la estrategia de regionalización perinatal (166) (167) nos ubica en el Nivel III A donde deben controlarse los embarazos de Alto riesgo. (168)

Se analizaron los datos del período de tiempo comprendido entre junio 2010 y febrero 2018, en el que acontecieron 12.907 nacimientos, incluyendo en el estudio a un total de 160 pacientes que fueron categorizadas dentro del cuadro clínico (prurito) y/o bioquímico de CIG, con una prevalencia de 1,23%. Del total dos fueron excluidas dado que el nacimiento fue en otra Institución. Se realizó una descripción etaria, se observa que el mayor porcentaje de mujeres pertenece al rango de 19 a 35 años (74.4%), seguido por el de menores de 18 años (14.4%) y quedando con el menor número mujeres mayores de 35 años (11,3%). donde la edad media de la población bajo estudio fue de 25,6 años, con un desvío estándar de 6,7 siendo los valores mínimos y máximos registrados de 14 y 42 años, respectivamente. (Grafico 1)

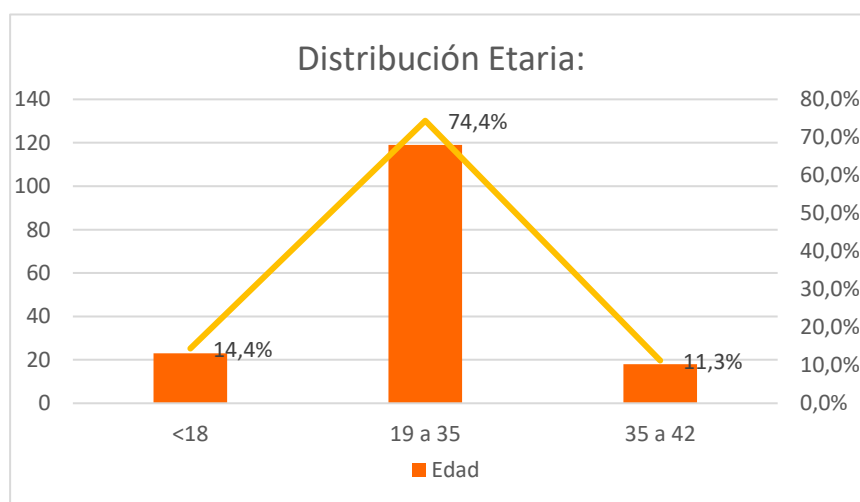
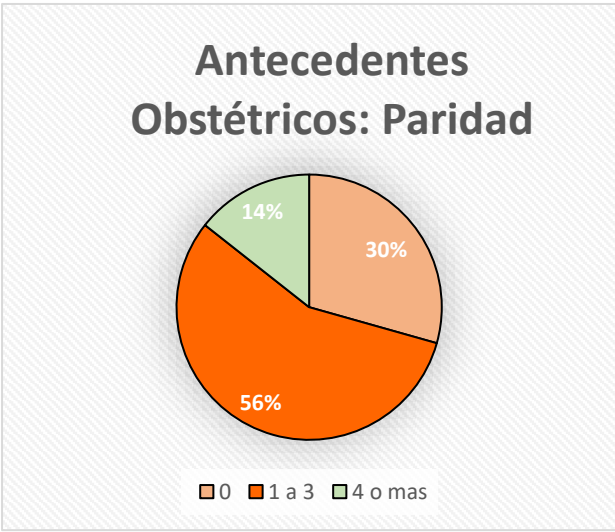


Gráfico 1: Distribución etaria



Según los antecedentes obstétricos, las pacientes nulíparas representaron el 29,4%, siendo el mayor grupo las que tienen entre 1 y 3 gestas (56,3%) y 4 o más registró el 14,4% como se observa en el gráfico 2. Sólo se presentaron 4 embarazos gemelares.

Gráfico 2: Antecedentes obstétricos. Paridad.

La determinación de AB fue positiva en el 58.4% de las pacientes. En este caso el subregistro se presentó en 28 pacientes, debido a la falta de disponibilidad de su determinación en el laboratorio Institucional. Se dividieron los valores en 3 grupos de acuerdo a la gravedad previamente pautada en el protocolo interno, considerándose grave (> 40 µmol / L), moderada (20-39 µmol / L) o leve (10-20 µmol/ L). (Gráfico 3)

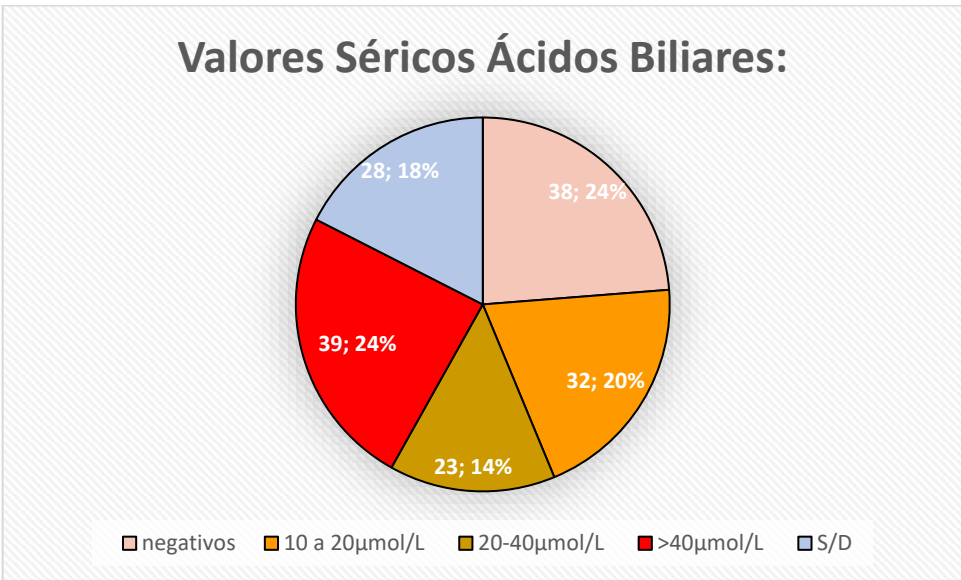


Gráfico 3: Agrupación según valor AB.

El tratamiento acordado e instaurado mayoritariamente fue el AUSC y el manejo activo de la finalización de acuerdo a la clasificación en criterios de severidad y la edad gestacional.

Evaluando la edad gestacional y la colanemia, se identificó que por debajo de las 34 semanas la mayoría presentaron AB mayores a $40 \mu\text{mol/L}$ (10.7%) al igual que los embarazos entre 34 y 36.6 semanas (21.5%). En cambio, en los embarazos de término la colestasis leve represento el mayor grupo.

La edad gestacional media al momento del nacimiento fue de 37 semanas. Se dividieron en 3 categorías: menores de 34 semanas, entre 34 y 36,6, y 37 en adelante. Más de la mitad de los casos (67.7%) se identificó en gestaciones mayores a 37 semanas; un 21.5% entre las 34 y las 36,6 semanas; y el 10.7% por debajo de las 34 semanas cumplimentando lo dispuesto en el proceso de regionalización del sistema de Salud (>32 semanas) (Gráfico 4).

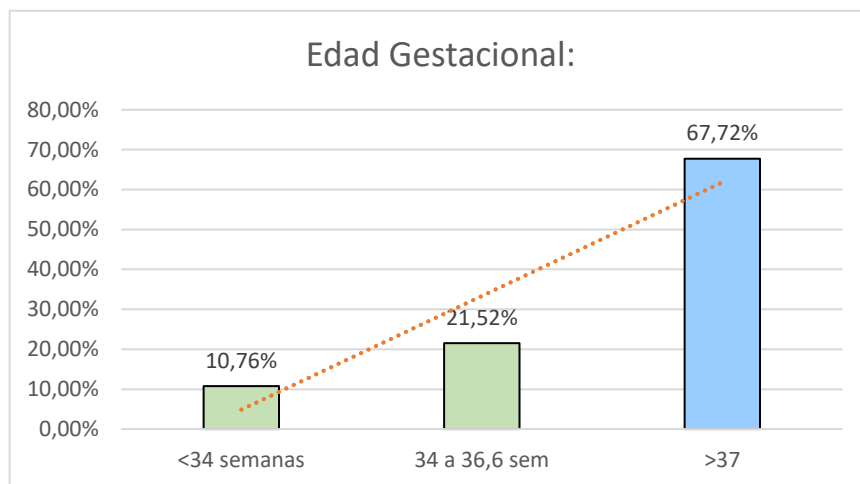


Gráfico 4: Distribución según edad gestacional

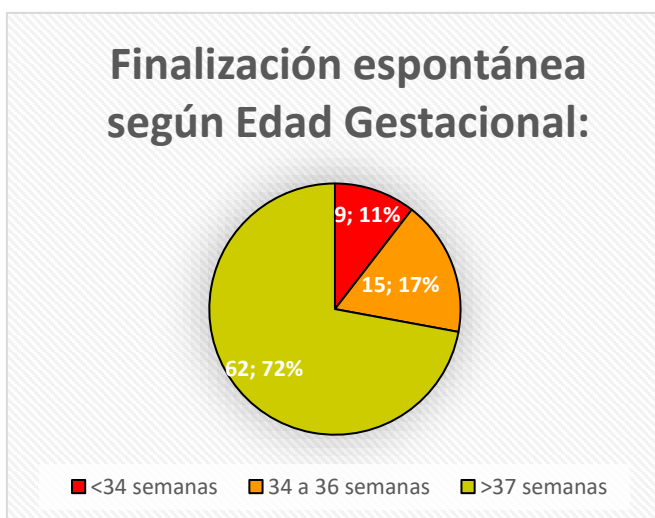
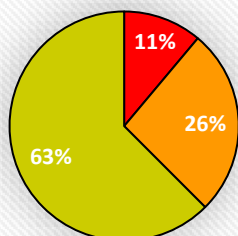


Gráfico 5: Finalización espontánea según edad gestacional.

En relación a la vía del nacimiento, hubo un porcentaje ligeramente mayor de partos respecto al de las cesáreas (54.4% vs 45.5%). Los partos vaginales ocurrieron principalmente en el grupo de mayor edad gestacional (72%) y comenzaron como inducciones al parto 60 pacientes. (Gráfico 5).

Finalización quirúrgica según Edad Gestacional:



■ <34 semanas ■ 34 a 36 semanas ■ >37 semanas

En su mayoría, las cesáreas también se registraron en esta misma edad gestacional (63%) (Gráfico 6). Cabe destacar que la indicación quirúrgica se dio en un caso por pérdida de bienestar fetal y 31 de ellas por cesárea iterativa.

Gráfico 6: Finalización quirúrgica según edad gestacional.

No se presentaron complicaciones maternas asociadas a colestasis. Las fetales tampoco se presentaron en un 72.1%. Del 27.9% restante (N=44), se categorizó un 25.3% como “prematurez”, resultando los demás valores muy bajos en términos estadísticos. Se incluyó un caso de sufrimiento fetal agudo y dos de distres respiratorio. Tres neonatos tuvieron Apgar menor de 7 al primer minuto con recuperación posterior. El único caso de muerte fetal fue de un feto de 29 semanas con diagnóstico de restricción de crecimiento intrauterino, donde no se obtuvo el resultado de nivel de los AB y solo se interpretó como CIG por la referencia de prurito moderado por parte de la madre.

Complicaciones fetales según valor de AB:

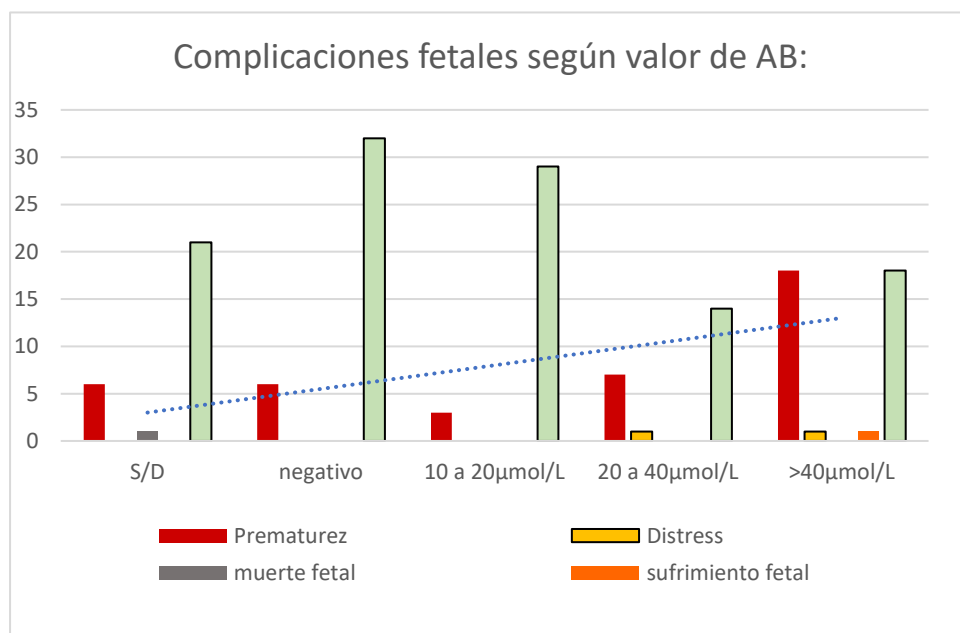


Gráfico 6: Complicaciones Fetales asociadas a los valores de Ácidos Biliares.

Vale aclarar que al ser un estudio retrospectivo y de un amplio lapso de tiempo, muy probablemente la categorización “prematurez” incluyo algunos conceptos que difieren en su terminología, por lo que debe ser interpretado como un dato influido por falta de homogeneidad. Es de destacar que este término coincidió con la presencia de valores séricos mayores a 40 $\mu\text{mol/L}$ (53%).

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre resultados perinatales adversos y el tratamiento con AUSC. La concentración de AB no se asoció con las diferencias en los resultados perinatales, pero al utilizarlo como criterio de gravedad, es una variante importante de prematuridad iatrogénica. Se adjunta tabla de resultados en Anexo 2.

DISCUSIÓN:

Hay que tener en cuenta que las primeras publicaciones donde se describe a la colestasis como entidad clínica aparecen en los años cincuenta, aunque los criterios diagnósticos, al igual que la nomenclatura, no fueron homogeneizadas inicialmente dificultando su análisis y la valoración del impacto en el embarazo (169). Los términos utilizados incluyeron desde ictericia de la gestación tardía, ictericia recurrente del embarazo o colestasis obstétrica siendo CIG el más utilizado actualmente. (170) También existe gran heterogeneidad en los estudios publicados, principalmente en cuanto a los valores séricos de AB utilizados y en el manejo de la finalización programada del embarazo.

Este estudio nos permitió realizar un análisis sobre las características poblacionales, clínicas, y resultados obstétricos y perinatales de las mujeres atendidas en el Servicio de Obstetricia del HPR. Nuestro bajo índice de mortalidad prenatal y perinatal y la razón de complicaciones podría indicar que se brindaron cuidados obstétricos de calidad y que las intervenciones clínicas se aplicaron oportunamente.

Al revisar las historias clínicas, el carnet perinatal con el que contaba era una versión anterior, que no presenta dentro de la sección morbilidad materna con la identificación de CIG. Teniendo en cuenta esta situación, se utilizaron otras bases de datos para poder identificarla, como libro de partos y la ficha de colestasis adjunta en cada una de ellas. Éstas se completaron a partir de una entrevista personal durante el seguimiento o la internación. El estudio presenta ciertas limitaciones ya que hubo dificultad en la recolección de información por datos faltantes. Además, se incluyeron a todas las mujeres con prurito típico sin constatar elevación sérica de AB. Su determinación no siempre pudo realizarse en el Hospital por falta de recursos en el laboratorio, siendo necesario el traslado de las muestras a otro efector. Esta situación alternante dificultó, en algunas ocasiones, la obtención de su resultado en tiempo y forma, siendo esto un sesgo de información de considerable valor. También hubo finalizaciones de embarazos en otra institución lo que imposibilitó la obtención de datos de finalización y resultados perinatales.

La frecuencia de resultados perinatales adversos observada es similar a la notificada en la bibliografía. Según nuestro análisis representó el 44% de las complicaciones perinatales donde hubo recién nacidos con edades gestacionales en el amplio rango

de 30 a 37 semanas. De éstos, 19 requirieron internación en unidad de cuidados neonatales. Siendo también ésta una variable que puede ser el resultado de un manejo inapropiado de la finalización del embarazo, se debe optimizar la toma de decisiones fundamentadas y acordes a la literatura mundial y estudios locales.

Se sabe que parte fundamental del tratamiento es la finalización activa. Para tomar esta difícil decisión, se deben tener en cuenta dos variables fundamentales: la edad gestacional óptima y el valor de AB séricos que nos indican la severidad y por ende el probable compromiso fetal. Uno de los primeros estudios que fue lo suficientemente grande como para demostrar de manera concluyente la asociación entre la CIG y los resultados neonatales adversos fue realizada por Glantz (171). Se trata de un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluaron 690 mujeres suecas y se describió una mayor incidencia de parto prematuro espontáneo, eventos de asfixia y tinción de LA, placenta o ambos. Los análisis complementarios mostraron que las complicaciones fetales no surgen hasta niveles de AB > 40 $\mu\text{mol/L}$. En este estudio, frecuencia de IUFD fue mínima (muerte fetal intrauterina) (3/690, o 0,4%), y fue similar a las tasas encontradas en la población embarazada normal. Se presume que el aumento en la frecuencia de la atención médica y el tener presente en cada consulta los síntomas típicos, podría haber llevado a una intervención temprana disminuyendo esta variable. Concluyo que la gestión activa debe limitarse al grupo con AB mayores a 40 $\mu\text{mol/L}$. Posteriormente, Geenes (102) publicó un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 713 mujeres con colestasis grave (AB ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$) e identificó en ellas un aumento de parto pre término, ingreso a la unidad neonatal y muerte fetal. El riesgo de muerte fetal con ácidos biliares de 40 $\mu\text{mol/L}$ o más fue tan alto como 1.5% y los eventos neonatales adversos aumentaban linealmente a sus niveles. Hasta la fecha en el HPR seguimos utilizando este valor para la toma de decisiones. Sin embargo, una última revisión sistemática publicada en 2019 aumenta el valor considerado como alto riesgo de muerte fetal a > 100 $\mu\text{mol/L}$ (94) en cualquier momento del embarazo, y sugiere que tratamientos activos no eliminan por completo el riesgo de muerte fetal. Para concentraciones máximas menores a dicho valor y embarazos únicos, no se encontraron aumentos de mortinatos en comparación con el resto de la población antes de las 39 semanas de gestación.

El rango de referencia utilizado para el diagnóstico de CIG varía, pero la mayoría de los autores aceptan un límite superior de lo normal entre 10 y 14 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (172). En nuestro estudio se consideró diagnóstico $>10 \mu\text{mol} / \text{L}$. Pero, además de la falta de unanimidad en el valor de referencia, tampoco hay acuerdo sobre si los AB séricos deben ser medidos en condición de ayuno o posprandial.

Una vez categorizado el cuadro clínico, se plantea la finalización activa del embarazo (173) (171). Teniendo en cuenta la mortalidad asociada a los partos prematuros, tanto espontáneos como iatrogénicos se hace difícil, si no imposible, diferenciar ambos y evaluar el riesgo del manejo activo en este sentido. A pesar de estas limitaciones se sugiere que el uso empírico del manejo activo es inapropiado. La conducta debe centrarse en la paciente, como resultado de una decisión informada y consensuada. Según el protocolo institucional finalizamos los embarazos a las 37 semanas o en su defecto al momento del diagnóstico. Si se trata de una edad gestacional menor a 34.6 semanas se indica maduración pulmonar fetal. En el documento *“Indicaciones médicas de finalización pre término tardío y término temprano del embarazo”*, publicado por el comité de opinión de ACOG en el año 2021 (149), establece que con el diagnóstico de CIG, los casos que presenten AB menores a 100 $\mu\text{mol/L}$ deben finalizarse a las 36 0/7 - 39 0/7 o al momento del diagnóstico si es posterior. El manejo debe ser individualizado, es razonable que con AB $<40 \mu\text{mol/L}$ la finalización se plantee hacia el final de este intervalo de tiempo, dado el bajo riesgo de muerte fetal, mientras que las mujeres con AB $> 40 \mu\text{mol/L}$ deberían finalizarse antes. En cambio, si los AB son $> o = a 100 \mu\text{mol/L}$ lo establece a la semana 36 0/7. Entre las 34 y 36 semanas de gestación puede ser considerado cuando los niveles totales de AB son de 100 $\mu\text{mol/L}$, y agrega cualquiera de las siguientes situaciones: insoportable e incesante prurito materno no aliviado con farmacoterapia; antecedentes de muerte fetal antes de las 36 semanas de gestación debido a CIG y enfermedad recurrente; o enfermedad hepática aguda o preexistente con empeoramiento de la función hepática.

La Sociedad de Medicina Materno Fetal en febrero 2021 respalda estos mismos criterios, e incluye como recomendación la administración de corticosteroides prenatales para la maduración pulmonar fetal en pacientes cuyo parto se realice a las 37 0/7 semanas de gestación, si no se ha administrado previamente (GRADO 1A). Por último, desaconseja el parto prematuro <37 semanas en pacientes con

diagnóstico CLINICO de CIG sin confirmación de niveles séricos elevados de AB (GRADO 1B) (174). Para estas pacientes (37-38 semanas de gestación) con prurito sugestivo y sin erupción cutánea el manejo debe basarse en toma de decisiones que implica una discusión sobre la certeza del diagnóstico, los riesgos y la preferencia de la paciente. Datos adicionales como niveles elevados de transaminasas o antecedentes de CIG en embarazos anteriores, pueden orientar al médico tratante hacia una finalización activa.

Como parte del tratamiento, indicamos AUSD, que continúa siendo recomendado por la mayoría de las guías (GRADO 1A en SMMF) (174). Aunque su uso no cuenta con licencia para el embarazo, se ha utilizado ampliamente a pesar de informes que sugieren que tiene un efecto beneficioso en algunas, pero no en todas las mujeres. Cochrane en el año 2020 realizó una revisión sistemática (153) del tratamiento farmacológico, que incluyó 26 ensayos con 2007 pacientes. La mayoría de ellos tuvo un riesgo de sesgo de incierto a alto. Evaluaron nueve intervenciones farmacológicas diferentes, lo que dio lugar a 14 comparaciones. Concluyeron que, en comparación con placebo, el AUSD probablemente muestra una reducción en el prurito. Sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño y para la mayoría de las mujeres embarazadas y los médicos tratantes, la reducción puede caer por debajo del efecto mínimo clínicamente significativo. La evidencia no es clara para los resultados fetales adversos, debido a pruebas de muy baja certeza. En cuanto a las muertes fetales o neonatales, no hay asociaciones firmes atribuibles o no a los fármacos evaluados. Hubo menos casos de sufrimiento fetal en los grupos de AUSD en comparación con placebo, pero la certeza de la evidencia es muy baja y la definición de "sufrimiento fetal" varió entre los ensayos. En cuanto al efecto sobre la concentración de AB, Dos ensayos informaron una reducción después del tratamiento con AUSD en comparación con placebo, aunque se observa un alto nivel de heterogeneidad entre ambos, y al no haber una explicación obvia, estos resultados deben interpretarse con cautela. Esta revisión pone de manifiesto las limitaciones en el diseño de los estudios y por ende la imprecisión de los resultados evaluados.

Como guía para realizar el control y seguimiento de estas pacientes existen múltiples fuentes (150) (173) (175) (3) (26) (176) (174), comenzando siempre por categorizar a las pacientes según los niveles de AB. En general se plantea realizar un abordaje

multidisciplinario, controles prenatales frecuentes y pruebas de función hepática cada 1 a 2 semanas hasta el parto. El manejo ambulatorio requiere niveles bajos de AB y respuesta al tratamiento, incluyendo también un gran compromiso por parte de la paciente cumplimentando el tratamiento y entendiendo las pautas de alarma, sobre todo, jerarquizando la atención a los movimientos del feto. La internación se plantea según diferentes escenarios, pero los embarazos con AB muy elevados la requieren para mayor control de parámetros de laboratorio y, según el criterio utilizado, comenzar el esquema de la maduración pulmonar fetal. Se monitorea la respuesta clínica y de laboratorio interpretándose como respuesta satisfactoria al descenso de los niveles de AB de 50 % o más a la semana de haber iniciado el tratamiento. La falta de respuesta se determina cuando no desciende el nivel de AB, se mantienen en meseta o cuando contrariamente a lo esperado, estos aumentan $\geq 50\%$ respecto al valor previamente datado. Con cada resultado de laboratorio, se reclasifica a la paciente en el nivel de riesgo que corresponda y se toma conducta.

Antes de otorgar el alta médica, se solicitará a todas las pacientes un perfil hepático de control a las 48 horas post-parto donde los niveles bioquímicos previamente alterados deberán descender y la clínica materna también debería estabilizarse. (175) (26) La conserjería sobre planificación familiar se deberá realizar utilizando métodos no hormonales aunque para la OMS es criterio 2 de elegibilidad. (175) (26) Sin embargo, se debe advertir sobre el riesgo de prurito y aumento de las enzimas hepáticas cuando se utilizan píldoras combinadas. Pueden comenzar a tomar anticonceptivos orales con dosis bajas de estrógeno o productos que solo contienen progesterona una vez que se hayan realizado las pruebas hepáticas y estas sean normales. (143)

A partir de los datos obtenidos se puede inferir que la derivación oportuna y la estrategia de regionalización de nuestro sistema de atención permite la identificación de mujeres con enfermedades o condiciones que se comporten como factores de riesgo dentro de un control prenatal de calidad, mediante su búsqueda activa teniendo presente que el embarazo de bajo riesgo es un diagnóstico retrospectivo. Es importante que todas las mujeres puedan ser identificadas, dando la posibilidad de un seguimiento y la eventual finalización según los criterios de gravedad en un efector de mayor complejidad. Debemos también optimizar y mantener un sistema de

comunicación activo, especialmente cuando las contrarreferencias sean pertinentes. A nivel institucional el equipo debe estar familiarizado con los conceptos actualizados y conocer el seguimiento estandarizado y las posibles complicaciones tanto maternas como fetales según la patología identificada, en este caso la CIG. Esta forma de vigilancia posibilita la generación de información procesable y la vigilancia prospectiva también contribuye a establecer acciones que involucren a todo el personal. Si este enfoque se emplea a nivel local y regional, podríamos obtener mayor cantidad de información, lo que nos permitiría observar más fácilmente la incidencia de enfermedades propias de embarazo y generar políticas públicas.

Hay que tener en cuenta que las primeras publicaciones donde se describe a la colestasis como entidad clínica aparecen en los años cincuenta, aunque los criterios diagnósticos, al igual que la nomenclatura, no fueron homogeneizadas hasta tiempo después dificultando el análisis y la valoración de su impacto en el embarazo. (5) Los términos utilizados incluyeron desde ictericia de la gestación tardía, ictericia recurrente del embarazo o colestasis obstétrica siendo CIG el más utilizado actualmente. (4) También existe gran heterogeneidad en los estudios publicados, principalmente en cuanto a los valores séricos de AB utilizados y en el manejo de la finalización programada del embarazo.

CONCLUSIÓN:

Dentro del grupo de enfermedades hepáticas, la Colestasis Intrahepática Gestacional es la patología más frecuente, manifestándose durante el tercer trimestre. La prevalencia en nuestro Servicio coincide con la publicada en la literatura. El manejo fue acorde a lineamientos que a la fecha plantean interrogantes sobre su exactitud.

El presente trabajo buscó identificar la problemática que representa, tanto para la familia como para la misma gestante, el desarrollo de esta patología. Requiere de diagnóstico adecuado y controles periódicos para una intervención oportuna, evitando complicaciones importantes y severas en el feto.

Como partícipes en el manejo de estas pacientes debemos inicialmente relevar con claridad los antecedentes personales, obstétricos y familiares para utilizarlos como herramientas. Se debe jerarquizar el control prenatal, como metodología de búsqueda activa de las pacientes con elevado riesgo para una derivación pertinente. Los programas de planificación familiar también deben tener un enfoque de riesgo en la atención primaria con trabajo en las comunidades y velando por el empoderamiento de las mujeres en temas de salud sexual y reproductiva.

Un punto clave es educar al personal de salud en patologías relacionadas con la gestación y el manejo sobre su vigilancia epidemiológica para lograr disminuir los sesgos por falta de registro. Sin dudas se debe promover la creación de guías clínicas y protocolos de manejo en nuestro país.

La calidad y cantidad de estudios publicados sobre CIG es muy heterogénea. Pueden contribuir a esto numerosos factores tales como: baja prevalencia en relación a otras enfermedades asociadas al embarazo, desigual distribución a nivel mundial y la imposibilidad de llevar adelante estudios clínicos con puntos finales éticamente aceptables. Sin dudas esta es una entidad de difícil abordaje al presentar aspectos aun poco claros, demandando un aprendizaje continuo para detectar deficiencias o falencias en su manejo. La información y vigilancia sobre eventos en una determinada población es fundamental para una interpretación del proceso salud-enfermedad-atención. Deberían realizarse todos los esfuerzos posibles para la generación de datos confiables y reproducibles para poder compáralos a lo largo del tiempo y con las diferentes regiones. Estos datos deberían poder reportarse de forma prospectiva,

continua y en tiempo real, como una herramienta práctica y fácil de utilizar para poder ir realizando ajustes e intervenciones mientras se van modificando los indicadores evaluados; y que este análisis pueda incluir desde el nivel institucional hasta todo el sistema de salud identificando las barreras y los facilitadores que se presentan.

El propósito final es mejorar la práctica clínica y reducir la morbimortalidad perinatal mediante la utilización de las mejores prácticas. Por lo tanto, las guías clínicas basadas en la evidencia, en conjunto con guías locales con adaptaciones para su implementación y un sistema validado de registro de datos, monitoreo y vigilancia, deberían utilizarse para mejorar la calidad de atención y los resultados obstétricos y perinatales. Se debe tener presente ante alteraciones clínicas y bioquímicas específicas o no, por el impacto en el binomio materno-fetal. Su dinámica actualización plantea controversias que aun hoy no logran una conducta común. El análisis de los casos de CIG brinda aportes importantes para comprender el proceso salud-enfermedad y evaluar la calidad de la atención obstétrica.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no tener conflicto de interés para la realización del estudio.

ABREVIATURAS:

CIG: colestasis Intrahepática Gestacional

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

GTP: transaminasa glutámico pirúvica

AB: ácidos biliares

BSEP: Bomba de exportación de sales biliares

TC: Acido Taurocolato

MSAF: Liquido Amniótico teñido de Meconio.

AUDC: Acido Ursodesoxicólico

HPR: Hospital Provincial de Rosario

SIP: Sistema Informático perinatal

MFIU: muerte fetal intrauterina

TBSA: Ácidos Biliares totales

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Richard H. Lee, MD, Mara Greenberg, MD y Torri D. Metz, MD, MS.** *Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy.* 2021.
2. **Barcelona, Clinic.** *Protocolo colestasis intrahepatica Gestacional.* 2020.
3. **Estiú MC, Frailuna MA, Dericco M, Repetto J.** *Guía de Práctica Clínica: Colestasis Intrahepática Gestacional.* . s.l. : Rev. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 2012. 3 (125.136).
4. **De Vloo C, Nevens F.** *Cholestatic pruritus : una actualización.* . s.l. : Acta Gastroenterol Belg. , 2019. 82(1):75–82.
5. **Geburtshilflich, Ahlfeld F: Berichte und Arbeiten aus der. –Gynaekologischen Klinik zu Huyesen 1881-1882.** 1883.
6. **Leberkrankheiten, Eppinger H: Die.** Berlin : s.n., 1937.
7. **Beuers U, Puhl T.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders?* s.l. : Hepatology, 2006. 43: 647-649..
8. **Gynaecologists, Royal College of Obstetricians &. Obstetric Cholestasis.** s.l. : Green Top Guideline nº43, 2011.
9. **Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F.** *Colestasis intrahepática del embarazo: un estudio prospectivo francés.* . s.l. : Hepatologia, 1997. 26 : 358–364. .
10. **Estiú María Cecilia, Frailuna María Alejandra.** *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL.* 2019.
11. **J., Heikkinen.** *Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Obstet Gynecol, 1983. 61:581-87. .
12. **Alice L. Mitchell, Caroline Ovadia, Argyro Syngelaki, Kyriakos Souretis, Marcus Martineau, Joanna Girling, Tharni Vasavan¹, Hei Man Fan¹, Paul T. Seed⁵, Jenny Chambers⁶, Julian R.F. Walters³, Kypros Nicolaides², Catherine Williamson.** *Re-evaluating diagnostic thresholds for intrahepatic cholestasis of pregnancy: case-control and cohort study.* s.l. : Br J Obstet Gynaecol , 2021.
13. **Castano G, Lucangioli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala, M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V:.** *Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : Clin Sci (Lond), 2006. 110:459-465..
14. **Gustavo CASTANO, Silvia LUCANGIOLI, Silvia SOOKOIAN, Marcelo MESQUIDA, Abraham LEMBERGŞ, Mirta DI SCALA, Paula FRANCHI, Clyde**

CARDUCCI. *Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Clinical Science , 2006. 110, 459–465.

15. **Egan N, Bartels A, Khashan AS, et al.** *Reference standard for serum bile acids in pregnancy.* s.l. : BJOG. , 2012. BJOG. 2012;119:493–498.

16. **Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, Macias RI, Jiménez F, Marin JJ.** *Relationship between asymptomatic hypercholanaemia of pregnancy and progesterone metabolism.* Lond : Clin Sci, 2002. Vol. 102.

17. **Lammert F, Marschall HU, Matern S.** *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Curr Treat Options Gastroenterol .* 2003. 6: 123-132.

18. **Frank Lammert, Hanns-Ulrich Marschall', Anna Glantz.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular diagnosis and management.* s.l. : Journal of hepatology, 2000. 33: 1021-1021.

19. **LK, Bronceado.** *Colestasis obstétrica: opiniones actuales y manejo.* s.l. : Ann Acad Med Singapur., 2003. 32:294–298..

20. **Reyes H, Taboada G, Ribalta J.. J Chron Dis.** *Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in La Paz, Bolivia.* s.l. : 32, 1979. Vol. 499.

21. **Reyes H, Gonzalez MC.** *Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile.* 1978.

22. **Chile, Ministerio de Salud. Gobierno de.** *Guia Perinatal .* 2015.

23. **Montoroa, Sara Lorentea y Miguel A.** *Colestasis Gravidica.* Huesca. España : Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge de Hu, 2007.

24. **Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, et al.** *Evidencia genética de heterogeneidad en la colestasis intrahepática del embarazo.* 2003. 52:1025–1029.

25. **P. Abedin, J. B. Weaver and E. Eggintion.** *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Prevalence and Ethnic Distribution.* s.l. : Ethnicity & Health, 1999. 4(1/2): 35±37.

26. **Vizcaíno F., Fernández A., Leguizamón G.** *COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO.* s.l. : Saegre , 2007. Vol XIV - N°1.

27. **Estiú María Cecilia, Frailuna María Alejandra.** *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA. COLESTASIS INTRAHEPÁTICAGESTACIONAL.* 2019.

28. **H., Reyes.** *Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy.* s.l. : J Gastroentero l Hepatol, 1997. 12: 211±6.

29. **Trauner M, Meier PJ, Boyer JL.** *Molecular pathogenesis of cholestasis.* s.l. : N Engl J Med, 1998.
30. **Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, Aittomäki K.** *Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Gut, 2003. Vol. 52.
31. **Eloranta ML, Heinonen S, Mononen T, et al.** *Clin Genet.* 2001. Vol. 60.
32. **E., Jacquemin.** *Coolestasis intrahepática familiar progresiva. Base genética y tratamiento.* . s.l. : Clin Hígado Dis. , 2000. 753–763. .
33. **Eloranta ML, Heiskanen JT, Hiltunen MJ, Mannermaa AJ, Punnonen KR, Heinonen ST.** *Multidrug resistance 3 gene mutation 1712delT and estrogen receptor alpha gene polymorphisms in Finnish women with obstetric cholestasis.* s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002. Vol. 105.
34. **Reyes H, Zapata R, Hernandez I, Gotteland M, Sandoval L, Jiron ML, Palma J, Almuna R, Silva JJ.** *Is a leaky gut involved in the patogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy?* . s.l. : Hepatology, 2006. 43:715-22..
35. **Iwata R, Baur K, Stieger B, Mertens JC, Daly AK, Frei P, Braun J, et al.** *A common polymorphism in the ABCB11 gene is associated with advanced fibrosis in hepatitis C but not in non-alcoholic fatty liver disease.* (Lond) : Clin Sci , 2011. 120: 287-296.
36. **Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, Uchiumi T, Kinukawa N, Shimada M, Tsuneyoshi M y col.** *Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection.* s.l. : J Hepatol, 2001. 35: 765-773.
37. **Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ.** *Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Expert Rev Mol Med 10: e9., 2008.
38. **Gynaecologists, Royal College of Obstetricians &.** *Obstetric Cholestasis.* s.l. : Green Top Guideline n°43, 2011.
39. **Songül Alemdaroğlu, Şafak Yılmaz Baran, Gülşen Doğan Durdağ, Seda Yuksel.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: are in vitro.* s.l. : The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020.
40. **Antti Kauppila, Heikki Korpela.** *Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : BRITISH MEDICAL JOURNAL, 1987.
41. **Zollner G, Trauner M.** *Mechanisms of Cholestasis.* *Clinic Liver.* 2008. 12: 1-26.

42. **Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL.** *Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* 2008. Vols. 46:241-252.
43. **Carreras, F.I. et al.** *Defective hepatocyte aquaporin-8 expression and reduced canalicular membrane water permeability in estrogen-induced cholestasis.* s.l. : Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol , 2007. 292, 905-912.
44. **Simon, F.R. et al.** *Ethinyl estradiol cholestasis involves alterations in expression of liver sinusoidal transporters.* . s.l. : Am J Physiol , 1996. 271,1043-1052.
45. **DM., Small.** *Role of ABC transporters in secretion of cholesterol from liver into bile.* Proc Natl Acad Sci USA : s.n., 2003. Vols. 100:4-6.
46. **Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, Thompson RJ, Lammert F, Kubitz R y col.** *Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Gut, 2009. 58:537-544.
47. **Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene.* 2007 : Gut. Vol. 56.
48. **De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al.** *Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis.* USA : Proc Natl Acad Sci, 1998. Vols. 282-7.
49. **Smit JJ, Schinkel AH, Oude Elferink RP, Groen AK, Wagenaar E, Van Deemter L, et al.** *Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease.* 1993.
50. **Juan Manuel Medina Lomelí, Rosa Alicia Jáuregui Meléndrez, Néstor Medina Castro.** *Coolestasis intrahepática del embarazo: una revisión.* s.l. : Ginecol Obstet Mex, 2012.
51. **Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli, F, Esposito W, Montagnani M, Marchesoni D, Variola A, Rosa Rizzotto E, Braghin C, Mazzella G.** *Hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4, MDR3 gene variants in a large cohort of Italian women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Dig liver Dis, 2008. Vol. 40.
52. **Sookoian, S. et al.** *Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : J Hepatol, 2008. Vol. 48.
53. **Hinoshita E, Taguchi K, Inokuchi A, Uchiumi T, Kinukawa N, Shimada, M, et al.** *Decreased expression of an ATP-binding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection.* s.l. : J. Hepatology, 2001. 35:765-773..

54. **Van Mil, S.W. et al.** *Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Gastroenterology, 2007. Vol. 133.
55. **Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, Brancaleone V, Fiorucci S.** *The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion.* 2010. 1802:363–72..
56. **Shen H, Zhang Y, Ding H, et al.** *Farnesoid X receptor induces GLUT4 expression through FXR response element in the GLUT4 promoter.* . s.l. : Cell Physiol Biochem, 2008. 22:1–14..
57. **Johan W. Jonker, Christopher Liddle, Michael Downes.** *FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis.* s.l. : El Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2011. 130(3-5):147-158.
58. **Lee, J.M. et al.** *Expression of the bile salt export pump is maintained after chronic cholestasis in the rat.* s.l. : Gastroenterology , 2000. 118, 163-172.
59. **Crocenzi, F.A. et al.** *Estradiol-17beta-Dglucuronide induces endocytic internalization of glucuronide induces endocytic internalization of Bsep in rats.* . s.l. : Am J Physiol Gastrointest Live rPhysiol , 2003. 285, 449-459.
60. **Painter JN, Savander M, Sistonen P, Lehesjoki AE, Aittomäki K.** *A known polymorphism in the bile salt export pump gene is not a risk allele for intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Scand J Gastroentero, 2004. Vol. 39.
61. **Eloranta M L, Häkli T, Hiltunen M, Helisalmi S, Punnonen K, Heinonen S.** *Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Scand J Gastroenterol, 2003. Vol. 38.
62. **Zollner, G. et al.** *Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis: pathogenetic and therapeutic considerations.* s.l. : Mo IPharm, 2006. Vol. 3.
63. **Cabral DJ, Small DM, Lilly HS, Hamilton JA.** *Transbilayer movement of bile acids in model membranes.* s.l. : Biochemistry , 1987. 26: 1801-4..
64. **Colombo C, Roda A, Roda E, Buscaglia M, dell'Agnola CA, et al.** *Correlación entre las concentraciones de ácido biliar en suero fetal y materno.* 1985. 19: 227–231.
65. **Geenes V, Lovgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, et al.** *The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid.* 2014. 9:e83828..
66. **St-Pierre MV, Hagenbuch B, Ugele B, Meier PJ, Stallmach T.** *Characterization of an organic anion-transporting polypeptide (OATP-B) in human placenta.* . s.l. : J Clin Endocrinol Metab , 2002. 87: 1856-63.

67. **Patel P, Weerasekera N, Hitchins M, Boyd CA, Johnston DG, Williamson C.** *Semi quantitative expression analysis of MDR3, FIC1, BSEP, OATP-A, OATP-C, OATP-D, OATP-E and NTCP gene transcripts in 1st and 3rd trimester human placenta.* . 2003. 24: 39-44..
68. **Blazquez AG, Briz O, Romero MR, Rosales R, Monte MJ, Vaquero J, Macias RI, Cassio D, Marin JJ.** *Characterization of the role of ABCG2 as a bile acid transporter in liver and placenta.* s.l. : Mol Pharmacol , 2012. 81: 273-83..
69. **Zhou-Zhou Rao, Xiao-Wen Zhang, Yi-Ling Ding ,Meng-Yuan Yang.** *miR-148a-mediated estrogen-induced cholestasis in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Role of PXR/MRP3.* 2017.
70. **Meier Y, Zodan T, Lang C, Zimmermann R, KullakUblick GA, Meier PJ, Stieger B, Pauli-Magnus C.** *Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump.* s.l. : World J Gastroenterol, 2008. Vol. 14.
71. **Reyes, H. and Simon, F.R.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease.* *Semin Liver Dis* 13, 289-301. s.l. : disease. *Semin Liver Dis*, 1993. 13, 289-301.
72. **Vallejo M, Briz O, Serrano MA, Monte MJ, Marin JJ.** *Potential role of trans inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : J. Hepatology, 2006. 44:1150-7.
73. **Davies MH, Ngong JM, Yucesoy M, Acharya SK, Mills CO, Weaver JB, Waring RH, Elias E.** *The adverse influence of pregnancy upon sulphation: a clue to the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy?* s.l. : J Hepatol , 1994. 21: 1127-34..
74. **Vallejo, M. et al.** *Potential role of transinhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. I.* s.l. : J Hepato, 2006. 44, 1150-1157.
75. **Geenes V, Williamson C.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : World J Gastroenterology, 2009. Vol. 15.
76. **Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J.** *Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : J Hepatology, 1997. Vol. 127.
77. **Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, et al.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit FXR resulting in a pro-cholestatic phenotype.* *Hepatology* 2012;57:716–26. s.l. : Hepatology , 2012. 57:716–26..

78. **Glantz, A. et al.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine.* . s.l. : Hepatology, 2007. 47, 544-551.
79. **QiaoLing Du, YouDong Pan, YouHua Zhang, HaiLong Zhang, YaJuan Zheng, Ling Lu.** *Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation.* s.l. : BMC Med Genómica., 2014. 7: 42..
80. **Wei W, Hu YY.** *Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Placenta, 2014. 35:732—6..
81. **Wenger RH, Gassmann M.** *HIF-1 and the molecular response to hypoxia in mammals. Environmental stress and gene regulation.* . s.l. : Oxford: BIOS Scientific Publishers, Ltd, 1999. 1999p.25e45..
82. **Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG. Roberts, CT.** *Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy.* . s.l. : Hum Reprod Update, 2010. 16:415e31..
83. **R., Tal.** *The role of hypoxia and hypoxia-inducible Factor-1Alpha in preeclampsia pathogenesis.* . s.l. : Biol Reprod , 2012. 87:134.
84. **Adelman DM, Gertsenstein M, Nagy A, Simon MC, Maltepe E.** *Placental cell fates are regulated in vivo by HIF-mediated hypoxia responses.* . s.l. : Genes Dev, 2000. 14:3191e203..
85. **Zhou F, Zhang L, Sun Q, Wang XD.** *Expression of urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor-2 in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . 2014. 35:962—8..
86. **Zhang Y, Hu L, Cui Y, Qi Z, Huang X, Cai L, et al.** *Zhang Y, Hu L, Cui Y, Qi Z, Huang X, Cai L, et al. Roles of PPARgamma/NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. PLoS One 2014;9:e87343.* 2014. 9:e87343..
87. **Martineau M, Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Dixon PH, Ji H, Powrie R, et al.** *Cholestatic pregnancy is associated with reduced placental 11betaHSD2 expression.* 2014. 35:37—43.
88. **Wikstrom Shemer E, Thorsell M, Ostlund E, Blomgren B, Marschall HU.** *Evaluación estereológica de la morfología placentaria en colestasis intrahepática del embarazo. La placenta.* 2012. 7(11):914—918.

89. **Heazell AE, Moll SJ, Jones CJ, Baker PN, Crocker IP.** *Formation of syncytial knots is increased by hyperoxia, hypoxia and reactive oxygen species.* . s.l. : Placenta 28, 2007. 33–S40.
90. **Jaana Laasanen, Mikko Hiltunen, Eeva-Liisa Romppanen, Kari Punnonen, Arto Mannermaa & Seppo Heinonen.** *Microsatellite marker association at chromosome region 2p13 in Finnish patients with preeclampsia and obstetric cholestasis suggests a common risk locus.* s.l. : Eur J Hum Genet, 2003. 11(3):232–236.
91. **Wei, W.** *Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* 2014. 732-736.
92. **QiaoLing Du, YouDong Pan, YouHua Zhang, HaiLong Zhang, YaJuan Zheng, Ling Lu, JunLei Wang, Tao Duan.** *Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation.* s.l. : BMC Med Genómica., 2014. 7: 42..
93. **Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C. Studer E, Trivin F, et al.** *Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : J Hepatol , 1995. 22: 66.70. .
94. **Jamie O Lo, MD, y otros.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery.* s.l. : The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014.
95. **Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al.** *Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses.* s.l. : Lancet , 2019. 393: 899–909.
96. **Emma M. Lofthouse, Christopher Torrens.** *Ursodeoxycholic acid inhibits uptake and vasoconstrictor effects of taurocholate in human placenta.* s.l. : The FASEB Journal, 2019.
97. **Luiza Borges Manna, Georgia Papacleovoulou, Flavia Flaviani.** *Ursodeoxycholic acid improves fetoplacental and offspring metabolic outcomes in hypercholanemic pregnancy.* s.l. : Scientific Reports, 2020.
98. **Emma M. Lofthouse, Christopher Torrens, Antigoni Manousopoulou, Monica Nahar, Jane K. Cleal.** *Ursodeoxycholic acid inhibits uptake and vasoconstrictor effects of taurocholate in human placenta.* s.l. : The faseb journal, 2019. 33, 000–000 .
99. **Reid R, Ivey KJ, Rencored RH.** *Fetal complications of Obstetric Cholestasis.* s.l. : Br Medical J, 1976. 1:870-2.
100. **Fisk NM, Storey GN.** *Fetal outcomes in obstetric Cholestasis.* s.l. : Br J Obstet Gynecol, 1988. 95, 1137-43.

101. **Anela Puljic, MD, y otros.** *The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age.* s.l. : J Obstet Gynecol , 2015. 212.
102. **Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA.** *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication rates.* s.l. : Hepatology, 2004. Vol. 40.
103. **Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al.** *Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case–control study.* s.l. : Hepatology., 2014. 59:1482–1491..
104. **Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferriera KK, Hamaoui A, R. Mercado.** *Primum Non Nocere: How Active Management became Modus Operandi for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy,* f. s.l. : American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014.
105. **Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, IncerpiM, et al.** *Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Am J Perinatol, 2008. 25(6):341-5..
106. **Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y.** *The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis.* . s.l. : Clin Sci (Lond), 2001. 100:363-369..
107. **Ding, Xuemei Fan MD Doctorado en Qichang Zhou Shi Zeng MD Jiawei Zhou MD Qinghai Peng PhD Doctorado de Ming Zhang Doctorado en Yiling.** *Deterioro de la deformación fetal de miocardio en colestasis intrahéptica del embarazo.* s.l. : JUM journal of ultrasound in medicine, 2014. 13: 7; 1171-1177.
108. **Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J.** *Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group.* . s.l. : BJOG , 2004. 111(7):676-81. .
109. **Marcelo Rodríguez a, b, e Jose Moreno b Rolando Márquez b Ricardo Eltit c.** *Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of pregnancy.* 2016.
110. **Tharni Vasavan, Sahil Deepak, Indu Asanka Jayawardane, Maristella Lucchini.** *Fetal cardiac dysfunction in intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with elevated serum bile acid concentration.* s.l. : Journal hepatology, 2021.
111. **Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, Ossman A, Bayomy S, Elemetry BR.** *The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study.* . s.l. : J Matern Fetal Neonatal Med , 2016. 29: 1445–50.

112. **Hutton, Eileen K.** *Consequences of meconium stained amniotic fluid: What does the evidence tell us?* s.l. : Early Human Development, 2014.
113. **Maria C. Estiu, Maria A. Frailuna.** *Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid.* s.l. : PLoS ONE , 2017. 12(4):e0176504.
114. **Hutton EK, Thorpe J.** *Consequences of meconium stained amniotic fluid: what does the evidence tell us?* s.l. : Early Hum Dev, 2014. 90: 333–9. pmid:24794305.
115. **Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C.** *Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome?* . s.l. : Pediatrics , 2004. 114:269-272.
116. **Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome.* . s.l. : Pediatrics , 2006. 117:1669-1672.
117. **Geenes V, Williamson C.** *Colestasis intraháptica del embarazo.* . s.l. : J. Gastroenyerology , 2009. 15: 2049-66.
118. **Roncaglia, Nadia.** *Obstetric cholestasis: outcome with active management.* s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology , 2002. 100, 167–170.
119. **Israel EJ, Guzmán ML, Campos GA.** *Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis.* . s.l. : Acta Obstet Gynecol Scand , 1986. 65: 581-2..
120. **Amber M. Wood, Elizabeth G. Livingston.** *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management.* s.l. : OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY, 2018. Volume 73, Number 2.
121. **Madazli R, Yuksel MA, Oncul M, Tuten A, Guralp O, Aydin B.** *Pregnancy outcomes and prognostic factors in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : J Obstet Gynaecol, 2015. 35: 358–361..
122. **Burrows RF, Clavisi O, Burrows E.** *Interventions for treating cholestasis in pregnancy.* s.l. : Cochrane Database Syst Rev, 2001. (4):CD000493. .
123. **MM Saleh, a KR Abdo.** *Consensus on the management of obstetric cholestasis.* s.l. : BJOG, 2007. 114:99–103..
124. **Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, et al.** *Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum.* s.l. : Hepatology, 2015.

125. **Alemi F, Kwon E, Poole DP, Lieu T, Lyo V, Cattaruzza F, et al.** *The TGR5 receptor mediates bile acid-induced itch and analgesia.* s.l. : J Clin Investig , 2013. 123:1513—30..
126. **Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, Latorre R, Ribalta J, Segovia N, Alvarez C, Andresen M, Figueroa D, Lorca B.** *Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : Gastroenterology, 1987. 93: 584-590.
127. **AA., Nichols.** *Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence.* s.l. : J Perinat Neonatal Nurs, 2005. 19:217-225.
128. **Roura, L. Cabero.** *Tratado de Ginecologia y Obstetricia. Medicina materno-fetal.* Madrid : Panamericana, 2014.
129. **Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R.** *MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis.* . s.l. : Gastroenterology, 2001. 120:1459-1467..
130. **Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, ReinersKS y col.** *Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin and responds to therapeutic interventions.* s.l. : Hepatology, 2012. 56: 1391-1400.
131. **Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K.** *Hepatology. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a indicator of liver and biliary diseases: a population-based study.* 2006. Vol. 43.
132. **Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study.* *Hepatology* 2013;58(4):. s.l. : Hepatology , 2013. 58(4):1385-91.
133. **Goulis DG, Walker IA, de Swiet M, Redman CW,Williamson C.** *Preeclampsia with abnormal liver function tests is associated with cholestasis in a subgroup of cases.* s.l. : Hypertens Pregnancy , 2004. 23(1):19-27..
134. **Matan Mor^{1, 2} · Anat Shmueli^{1,4} · Eyal Krispin^{1,4} · Ron Bardin^{1,4} · Orly Sneh-Arbib^{1,5} · Marius Braun^{1,5} .** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia.* s.l. : Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020.
135. **Yael Raz, Anat LAVIE.** *Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies.* s.l. : American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015.
136. **Martineau M, Raker C, Powrie R,Williamson C.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes.* . s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol , 2014. 176:80-5.

137. **Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD, Farnesoid X.** *Receptor is essential for normal glucose homeostasis.* . s.l. : J Clin Invest 2006;116:1102–9., 2006. 116:1102–9..
138. **Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al.** *TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis.* s.l. : Cell Metab , 2009. 10:167–77..
139. **Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study.* s.l. : J Hepatol, 2015.
140. **Wikstrom Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study.* . s.l. : BJOG , 2013. 120: 717-23.
141. **Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR.** *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome.* . s.l. : Am J Obstet Gynecol , 1994. 170(3):890-5..
142. **Frank, Zoe C.** *Timing of Delivery in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Total Bile Acids 40–99 mmol/L: A Decision Analysis.* s.l. : OBSTETRICS & GYNECOLOGY, 2020. 135, 155-156.
143. **Marschall, Hanns-Ulrich.** *Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2015.
144. **Saleh MM, Abdo KR.** *Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey.* . s.l. : BJOG, 2007. 114:99-103.
145. **Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A.** *Obstetric cholestasis: outcome with active management.* . s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol , 2002. 100:167–70.
146. **Jessica R Webster, Lucy Chappell MRCOG, Floria Cheng PG.** *Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis.* s.l. : Obstetric Medicine , 2011. 4: 66 –69.
147. **Gynaecologists, Royal College of Obstetricians and.** *Obstetric Cholestasis.* s.l. : Green Top Guideline, 2011. 43.
148. **Frank, Zoe C.** *Timing of Delivery in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Total Bile Acids >100 mmol/L: A Decision Analysis.* s.l. : OBSTETRICS & GYNECOLOGY, 2020. 165, 155-156.
149. **ACOG.** *Medically indicated late preterm and early term deliveries.* . s.l. : ACOG committee opinion , 2021. N° 8181, vol 137.

150. **Department for Health and Ageing, Government of South Australia.** *Clinical practice guideline on the management of obstetric.* 2016.
151. **Frailuna Ma. Alejandra, Etchegaray Larruy Martin, Estiu Cecilia.** *Colestasis Intrahepatica Gestacional.* s.l. : Consenso FASGO, 2016.
152. **Acid, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Randomized Controlled Trial Comparing Dexamethasone and Ursodeoxycholic.** *Anna Glantz, Hanns-Ulrich Marschall, Frank Lammert, Lars-Åke Mattsson.* s.l. : Hepatology, 2005.
153. **Thornton, Kate F WalkerLucy C ChappellWilliam M HaguePhilippa MiddletonJim G.** *Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy.* s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews Review , 2020.
154. **Gurung V, Middleton P, Milán SJ, Hague W, Thornton JG.** *Interventions for treating cholestasis in pregnancy (Review).* s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013.
155. **Lucy C Chappell, Vinita Gurung.** *Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial.* s.l. : BMJ, 2012.
156. **Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG.** *Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial.* . s.l. : BMJ, 2012. 344:e3799.
157. **Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al.** *Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.* . s.l. : Hepatology, 1992. 15:1043-1047.
158. **Xiang Kong, MD, PhD Yan Kong, MD, Fangyuan Zhang, MD, Tingting Wang, MD, Jin Yan, MD.** *Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy A meta-analysis (a prisma-compliant study).* s.l. : Medicine, 2016. 95:40(e4949).
159. **Cheng YW, Kaimal AJ, Bruckner TA.** *Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared with deliveries between 37 and 40 weeks of gestation.* 2011.
160. **Yannick Bacq, Loic Senthiles, Humberto B. Reyes, Anna Glantz.** *Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis.* s.l. : GASTROENTEROLOGY, 2012. 143:1492–1501.
161. **Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H et al.** *Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience.* s.l. : Liver Int. , 2005. 25:548–54.

162. **Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O.** *Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine.* s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol , 1982. 14:153-162.
163. **Lucy C Chappell, Jennifer L Bell, Anne Smith, Louise Linsell, Edmund Juszcak, Peter H Dixon, Jenny Chambers, Rachael Hunter, Jon Dorling,.** *Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial.* s.l. : The Lancet, 2019.
164. **Kate F Walker, Lucy C Chappell, William M Hague, Philippa Middleton.** *Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. .* s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews., 2020.
165. **William M. Hague, Leonie Callaway, Jennifer Chambers, Lucy Chappell.** *A multi-centre, open label, randomised, parallel-group, superiority Trial to compare the efficacy of URsodeoxycholic acid with RIFampicin in the management of women with severe early onset Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: the TURRIFIC randomised tri.* s.l. : BMC Pregnancy and Childbirth, 2021. 21:51.
166. **Health., Committee on Perinatal.** *Toward improving the outcome of pregnancy: recommendations for the development of maternal and perinatal health services.* New York : White plains , 1976.
167. **Al., Bravo.** *Regionalización: organización y funcionamiento coordinado de los servicios de salud en zonas rurales y urbanas.* s.l. : Boletín de la oficina sanitaria Panamericana, 1974.
168. **Nación, Ministerio de Salud de la.** *Nomeclador Perinatal de Alto Riesgo. Propuesta de incorporacion de estrategias de intervencion y lineas de cuidado .* 2016.

ANEXOS:

Tabla 1:

Gestantes= 158 RN=162	Colestasis gravídica n (%)
Muerte fetal intraútero	1 (0.63%)
Prematuridad:	40 (25.3%)
• Espontánea	14 (35%)
• Iatrogénica	26 (65%)
Líquido amniótico meconial	8 (5.06%)
Inducción por colestasis	76 (48.1%)
Tipo de parto Vaginal	86 (54.4%)
Cesárea	72 (45.5%)
Indicaciones de cesárea:	
• Fracaso en la inducción	15 (20.8%)
• Pérdida de bienestar fetal	6 (8.3%)
• Presentación podálica	1 (1.38%)
• Iterativa	31 (43.05%)
• Otras	19 (26.38%)
Apgar <7:	3 (1.89%)
Ingreso a la unidad de cuidados neonatales:	21 (13.2%)
Sufrimiento neonatal:	1 (0.63%)

Anexo 2: Planilla CIG

FICHA DE PACIENTES CON CIHE:

Nombre y Apellido:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Fecha diagnóstico:

Origen:

Nº de orden	Terminación del embarazo											Patologías		Peso	Vivo	
	Fecha		Aborto		Parto Vaginal			Ces	EG	Hospital		si	No			
	Mes	Año	Esp.	Leg.	Esp	Forc	Vent			Si	No					

Antecedentes personales de Colestasis gravídica:

Prurito ante la ingesta de anticonceptivos orales u hormonas: SI NO

Antecedente familiares de colestasis gravídica/ hormonal: SI NO

Enfermedad actual al ingreso:

Semanas de embarazo: FUM: Ecografía:

Embarazo: Único Múltiple

Prurito:

Localización:

Duración:

Intensidad: Leve Moderado Severo

Lesiones por rascado: SI NO

Cese con tratamiento: SI NO

FECHA					
Ictericia					
Dolor Abdominal					
Coluria/Acolia					
Estigmas de hepatopatía crónica					
Náuseas					
Vómitos					
Tensión Arterial					
Fiebre					

Medicación:

Droga:

Fecha de inicio:

Fecha de suspensión:

Complicaciones de embarazo actual:

FECHA			FECHA		
ASAT			Plaquetas		
ALAT			Glicemia		
FA			Uremia		
GGT			Creatinina		
Bilirrubina			Ionograma		
Sales Biliares			TP/KPTT		
Triglicéridos			VES		
Colesterol			Uricemia		
Hemograma			Orina completa		
VHC			VHA IgM		
CMV			VHB		
VIH			Esptein Barr		

Ecografías:

Hepato- Biliar:	Normal			
Vía Biliar:	SI	NO		
Vesícula:	SI	NO		
Hepática:	SI	NO		
Biometría Fetal:	Acorde	RCIU	Aumentado	FECHA:
Líquido Amniótico:	Normal	Disminuido	Aumentado	FECHA:
Doppler:	Normal	Alterado		FECHA:

Tratamiento Obstétrico: Finalización del Embarazo:

Inicio:	Espontáneo	Inducido	Ces. Electiva
Semanas:			
Complicaciones:			
Líquido Amniótico:	Claro	Meconial	Otro

Puérpera:	Alta	UTI	Traslado
------------------	------	-----	----------

Recién Nacido:	Vivo	Muerto
-----------------------	------	--------

Edad gestacional:

Apgar 1min:

Apgar 5 min:

Complicaciones Perinatales:

Feto Muerto (Anatomía Patológica):	SI	NO
------------------------------------	----	----

Neonatología:

Fecha ingreso UCIN:

Causa:

Fecha Egreso:

Secuelas:

Alta	Vivo	Fallece	Traslado
------	------	---------	----------