

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO: ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO Y ELEVACIÓN DE ÁCIDOS BILIARES

Tessore ICG¹; Pacheco AB²; Zamory ES³

RESUMEN

Introducción: La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la hepatopatía más frecuente durante el embarazo, asociada a complicaciones tanto fetales como obstétricas. **Objetivos:** Establecer la asociación entre los factores de riesgo para CIG y la elevación de ácidos biliares en embarazadas con sospecha clínica de CIG que asistieron al servicio de laboratorio del Hospital Materno Provincial, entre septiembre 2018 y septiembre 2019. Además, determinar si la elevación de ácidos biliares se relaciona con el aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina, describir los resultados perinatales y establecer la prevalencia de CIG en el periodo estudiado. **Materiales y métodos:** se revisaron 160 historias clínicas de embarazadas con sospecha clínica de CIG y a las que se les solicitó una determinación de ácidos biliares. Para establecer la asociación entre los factores de riesgo y la elevación de los ácidos biliares se realizó la prueba Chi Cuadrado y se determinó el odds ratio (OR). Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (rs) para establecer la relación entre la elevación de los ácidos biliares, enzimas hepáticas y bilirrubina. **Resultados:** Se encontró asociación significativa entre el aumento de ácidos biliares y el antecedente de colestasis en embarazo previo OR

3.48 IC 95%: 1.41-8.55. No se encontró asociación lineal entre la elevación de ácidos biliares y la elevación de transaminasas y bilirrubina con un coeficiente de correlación $rs > 0.5$. Hubo asociación estadísticamente significativa entre CIG y prematuridad, Apgar menor de 8/9 y nacimientos prematuros. **Conclusiones:** se encontró que la determinación de ácidos biliares muestra ser mejor marcador de CIG respecto de transaminasas y bilirrubina, siendo la presencia de colestasis en embarazos previos el único factor de riesgo encontrado en nuestra población.

Palabras Clave: Ácidos biliares; colestasis intrahepática gestacional; transaminasas; bilirrubina.

¹Bioquímica Residente en Perinatología – Servicio de Laboratorio – Hospital Materno Provincia – Córdoba - Argentina.

²Bioquímica Magister en Ingeniería en Calidad - Especialista en Gestión de Calidad en el Laboratorio de Bioquímica Clínica - Especialista en Perinatología. Servicio de Laboratorio - Hospital Materno Provincial – Córdoba - Argentina.

³Bioquímica Especialista en Perinatología – Especialista en Citología - Servicio de Laboratorio - Hospital Materno Provincial – Córdoba - Argentina.

✉ Tessore Ivana Cecilia Grisel
quimicahmp@gmail.com

BIOQUINFORMA DIGITAL

Publicación on-line del Colegio Profesional de Ciencias Bioquímicas de la Provincia de Córdoba (ISSN: 2344-9926) BIOQUINFORMA DIGITAL 2021: 1-4.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la hepatopatía más frecuente que suele ocurrir en la segunda mitad de la gestación y desaparece una vez finalizada la misma. Se produce por un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares (AB) a nivel del hepatocito materno, que determina su acumulación y elevación de los mismos en sangre¹.

Los ácidos biliares circulan por el hepatocito y colangiocito a través de bombas transportadoras, ya que las membranas celulares son impermeables a los mismos. En su ingreso al

hepatocito, participa la bomba cotransportadora sodio taurocolato (NTCP) como vía principal. La exportación de AB se realiza a través de la bomba exportadora de sales biliares (BSEP). Existen otras proteínas transportadoras que también estarían involucradas en el transporte de AB y otras sustancias, como la flipasa para fosfatidilserina (FIC1) que capta fosfatidilserina desde vía canalicular al hepatocito; la proteína de resistencia multidroga 3 (MDR3), que elimina fosfatidilcolina hacia la vía canalicular; y la proteína relacionada a la resistencia multidroga 2 (MDR2), que exporta aniones orgánicos incluida bilirrubina hacia la bilis. Dentro del hepatocito existe un receptor intranuclear, receptor Farnesoide (FXR), encargado de la autorregulación del nivel de los AB dentro del hepatocito. Cuando se ve afectado alguno de estos transportadores, aumenta el nivel de AB intracelular, provocando en el hepatocito estrés oxidativo, cambios en el metabolismo celular que pueden terminar en apoptosis y necrosis debido a la acción detergente de los AB. Por otra parte, ocurre una regurgitación de los AB desde el hepatocito a la circulación sanguínea acompañado de una disminución de estos compuestos en la bilis, de manera que aparece una deficiencia de AB en el intestino².

Se presenta con un síndrome clínico: caracterizado por prurito, comúnmente localizado en las palmas de las manos y las plantas de los pies, sin erupción asociada, pero las mujeres afectadas pueden tener dermatitis secundaria al rascado y un síndrome bioquímico con alteraciones cuantificables en los niveles de: AB que constituye el marcador más sensible y precoz de la enfermedad, transaminasas, bilirrubina, gama-glutamilttransferasa (GGT) y fosfatasa alcalina. Se debe considerar que la enzima Fosfatasa alcalina se encuentra aumentada durante la gestación, debido al aumento de su isoenzima placentaria³.

Las potenciales consecuencias para el feto están asociadas con un incremento del riesgo de parto pretérmino, meconio intraparto, sufrimiento fetal y muerte fetal súbita intraútero. Las severas complicaciones fetales y neonatales asociadas a la CIG generan un importante desafío relacionado con su prevención⁴.

La epidemiología de CIG varía ampliamente con la ubicación geográfica y el origen étnico. Es más común en América del Sur, particularmente en Chile. En Argentina la prevalencia es de 0.28%⁵.

Existen diversas hipótesis sobre la etiología de la enfermedad; ha sido vinculada principalmente a factores hormonales, genéticos y otros factores etiológicos.

Estudios realizados en Maternidad Sarda de Buenos Aires (Argentina) entre 2004 – 2011, mostraron una prevalencia de 1,8%. A pesar de ser considerada una enfermedad poco común, se estima que este trastorno es sub-diagnosticado⁶. En cuanto a la etiología hormonal, la CIG es una forma adquirida de colestasis, que se observa en mujeres jóvenes sanas y es reversible, lo que sugiere que las hormonas sexuales femeninas desempeñan un papel patológico. Además, la CIG generalmente ocurre durante el tercer trimestre del embarazo, cuando las concentraciones séricas de estrógenos y progesterona alcanzan su máxima concentración. Los valores hormonales son mayores en los embarazos múltiples, y en ellos hay una mayor incidencia de colestasis. También se observa mayor frecuencia en embarazos por Fecundación in vitro (FIV) y mujeres que toman anticonceptivos orales (ACO) de forma previa al embarazo^{2,7}.

Los estrógenos, en particular los glucuronidos como el estradiol-17 β -D-glucuronido, son procolestáticos ya que disminuyen la absorción de ácidos biliares en la membrana basolateral de los hepatocitos⁸. Los metabolitos de progesterona sulfatada son agonistas parciales del receptor FXR e inhiben competitivamente la absorción de AB hepáticos que resulta en colestasis e hipercolanemia. Las concentraciones séricas de sulfatos de progesterona están elevadas en mujeres con CIG a las 35-41 semanas de gestación⁹.

Respecto a la etiología genética, se ha observado que la mutación de genes (ABCB11, ABCB4) que codifican para proteínas transportadoras (BSEP, MDR3) a nivel hepatocelular y colangiocito estaría involucrada en el transporte de los ácidos biliares y su excreción. Esto explicaría la mayor incidencia de aparición en algunos grupos étnicos, y la tendencia a la recurrencia en sucesivos embarazos. El factor genético determina la susceptibilidad de desarrollar colestasis, ante la presencia de un estímulo colestático, como son las hormonas sexuales. El cuadro es reversible una vez interrumpido el estímulo, ya que la mutación (al ser heterocigota), no se expresa en ausencia del estímulo colestático¹⁰. La expresión aberrante o función deteriorada de los genes ATPB4 Y ATPB11 representan dos de los muchos genes involucrados en el transporte canalicular

conocidos y responsables de un flujo biliar normal. Estas mutaciones también han sido asociadas con CIG¹¹.

Con frecuencia, la CIG, ocurre en mujeres multíparas quienes previamente atravesaron la enfermedad y es más común en gestaciones múltiples. Además, la edad materna relativamente avanzada (> 35 años) ha demostrado ser un riesgo para CIG¹².

La CIG está asociada con un mayor riesgo diabetes gestacional¹³ aunque la causa de esta correlación es desconocida, se cree que estaría relacionado con el receptor FXR¹⁴.

De acuerdo al riesgo perinatal y según los parámetros bioquímicos se ha clasificado la CIG en riesgo bajo, moderado y alto:

- Bajo riesgo cuando los ácidos biliares se encuentran entre 10 y 19 $\mu\text{mol/L}$ con enzimas hepáticas normales.
- Moderado riesgo con ácidos biliares de 20 a 39 $\mu\text{mol/L}$ y/o enzimas hepáticas aumentadas, pero no más del doble.
- Alto riesgo con ácidos biliares mayor de 40 $\mu\text{mol/L}$ y/o enzimas hepáticas mayores al doble y/o no respuesta al tratamiento médico.

Las pacientes que presentan antecedentes de colestasis anterior se clasifican como categoría especial¹⁵.

La hipercolanemia se ha asociado con un mayor riesgo de eventos adversos graves para el feto, como parto pretérmino e iatrogénico, sufrimiento fetal y muerte fetal intrauterina, todo lo cual ocurre con mayor frecuencia en embarazos con picos más altos de hipercolanemia materna. Los altos niveles de ácidos biliares también se han asociado con un mayor riesgo de líquido amniótico meconial, no solo con la magnitud de la hipercolanemia en el momento del diagnóstico, sino también con el inicio temprano de la elevación de los ácidos biliares durante la gestación. Esto es muy relevante porque la exposición del pulmón fetal a niveles tóxicos de estas moléculas puede provocar lesiones pulmonares¹⁶.

Los ácidos biliares inhiben la actividad del surfactante pulmonar, produciendo una depleción del mismo, debido a que los AB revierten la acción de la fosfolipasa A2 en los alveolos pulmonares, produciendo una degradación de la fosfatidilcolina originando lisofosfatidilcolina, generando disminución o ausencia de la actividad del surfactante y consiguiente síndrome de distrés respiratorio¹⁷.

El fármaco recomendado actualmente es el ácido ursodesoxicólico (AUDC), que se administra entre 400 y 600 mg por vía oral¹⁸. Es un ácido biliar natural, tiene varias acciones que resultan en la mejora de la colestasis, incluido el aumento de la excreción de ácidos biliares, la estimulación de la secreción hepatocelular alterada, la estabilización de la membrana plasmática, la protección de los colangiocitos del epitelio biliar contra la citotoxicidad de los ácidos biliares y la protección de los hepatocitos contra la apoptosis inducida por los ácidos biliares. El tratamiento con AUDC no reduce los resultados perinatales adversos en mujeres con CIG. Por lo tanto, su uso rutinario para esta condición debe ser reconsiderado^{19,20}. Las mujeres tratadas con éxito por CIG severa no tienen mayores riesgos de resultados perinatales adversos que aquellas con CIG leve²¹.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la asociación entre los factores de riesgo para colestasis intrahepática gestacional (CIG) y la elevación de ácidos biliares en embarazadas con sospecha clínica de CIG que asistieron al servicio de laboratorio del Hospital Materno Provincial, entre septiembre 2018 y septiembre 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

*Determinar si la elevación de ácidos biliares se relaciona con el aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa) y bilirrubina.

*Describir los resultados perinatales en pacientes con CIG.

*Establecer la prevalencia de CIG en el periodo estudiado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico, en el que se revisaron 160 historias clínicas de embarazadas con sospecha clínica de CIG y a las que se les solicitó una determinación de AB. Excluyendo a pacientes que en su historia clínica registraban antecedentes de enfermedades hepáticas u obstructivas de las vías biliares. Se diseñó una base de datos donde se registraron los siguientes factores de riesgo: embarazo múltiple, edad materna mayor a 35 años, colestasis en embarazos previos y uso de anticonceptivos orales. Además, se incluyó la siguiente información: edad, fecha de última

menstruación, y valores de: ácidos biliares, enzimas hepáticas y bilirrubina. Se registraron resultados obstétricos de la gestación tales como: embarazo único o múltiple, parto pretérmino, edad gestacional del recién nacido; y complicaciones perinatales como: líquido amniótico meconial, distrés respiratorio, sufrimiento fetal mediante puntuación de APGAR, y muerte fetal intrauterina. Para establecer la asociación entre los factores de riesgo y la elevación de los ácidos biliares se realizó la prueba Chi Cuadrado, considerando una asociación significativa un valor de $p < 0.05$. En estos casos, se determinó el odds ratio (OR) con su intervalo de Confianza [IC 95%] para medir la fuerza de asociación. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa InfoStat®.

EL coeficiente de correlación de Spearman (r_s) se utilizó para establecer la relación entre la elevación de los ácidos biliares y otros resultados de laboratorio como enzimas hepáticas y bilirrubina. Se consideró una buena correlación a partir de un r superior a 0,5²².

Los ácidos biliares se cuantificaron en el autoanalizador Cobas c311 Roche® con reactivos Randox® mediante test enzimático colorimétrico. Para el diagnóstico de CIG se consideró un valor igual o superior a $10 \mu\text{mol/L}$ ¹⁵. El rango de referencia citado por el fabricante de los reactivos de AB Randox® es de $2-10 \mu\text{mol/L}$. En las embarazadas a las que se les solicitó AB de manera seriada, se seleccionó el valor más alto de todas las mediciones. Los valores de transaminasas y bilirrubina corresponden al mismo momento de la determinación de AB.

RESULTADOS

Luego de aplicar los criterios de inclusión/exclusión, de las 160 pacientes registradas se obtuvo una muestra de 156 para el presente estudio. La distribución de la edad materna es 26 [22-31] años, expresado en mediana [25th-75th].

Del total, el 52% (81) desarrolló CIG con valores de ácidos biliares al momento del diagnóstico igual o superior a $10 \mu\text{mol/L}$, mientras que el 48% (76) cursaron su embarazo sin complicaciones colestáticas. La distribución de los valores de AB en el grupo con CIG fue 27[16-51] $\mu\text{mol/L}$, mientras que la distribución para el grupo que no tuvo complicación colestática fue 3 [2-6] $\mu\text{mol/L}$, expresados en mediana [25th-75th].

El 70.5% (55) de las embarazadas con CIG finalizaron su embarazo por cesárea.

Cuando se analizó la asociación entre factores de riesgo para CIG y desarrollo de la enfermedad, se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) entre el aumento de ácidos biliares y el antecedente de colestasis en embarazo previo ($p = 0.0062$). En la **Tabla 1** se muestra la asociación entre factores de riesgo para CIG y elevación de ácidos biliares. No se encontró asociación lineal entre la elevación de ácidos biliares y la elevación de transaminasas y bilirrubina. El coeficiente de correlación r_s de Spearman y el p-valor se muestran en la **Tabla 2**. Se consideró una correlación aceptable con un $r_s > 0.5$.

Los efectos adversos perinatales en embarazadas con CIG se muestran en la **Tabla 3**. En 3 casos ocurrió muerte fetal intrauterina, en los que se presentó CIG acompañada de otras patologías como hipertensión en el embarazo y portación de estreptococo del grupo B. Además, el 74% de los RN presentó un APGAR 8/9 mientras que en el grupo de embarazadas sin CIG el porcentaje fue 86%. La asociación entre CIG y prematuridad, APGAR menor de 8/9 y nacimientos por cesárea fue estadísticamente significativa ($p = 0.0012$).

La totalidad de nacimientos en el período estudiado fue 3.677, dentro de los cuales 2.214 (60,4%) fueron partos y 1.463 (39,6%) correspondieron a cesáreas. En base a estos datos la prevalencia para CIG para nuestra institución y en el período estudiado fue de 2,2%.

DISCUSIÓN

Muchos autores coinciden que la CIG es la hepatopatía más frecuente durante el embarazo, con una etiología en la que intervienen factores genéticos, hormonales y/o ambientales. Estos se ven afectados por factores de riesgo para el desarrollo de CIG,^{2,17} tales como embarazo múltiple, edad materna mayor a 35 años, colestasis en embarazos previos, el uso de ACO y diabetes gestacional. En el presente estudio se encontró que el único factor que contribuye a un riesgo significativo es la presencia de colestasis en embarazos previos. A diferencia del estudio realizado por Venier N y col.²¹ que refirieron haber encontrado un bajo porcentaje de embarazadas que sufrieron CIG en embarazos anteriores.

En contraposición con el estudio de Chivers S y col.²⁴ (2018) la edad materna avanzada no resultó ser un factor de riesgo en el presente estudio, una de las causas posibles es que en nuestra población las mujeres transcurren el embarazo a

edades tempranas. Solo 8 pacientes que presentaron CIG tenían más de 35 años al momento de inicio de la colestasis.

En relación a los factores de riesgo, tales como, utilización de ACO en forma previa y embarazos múltiples se presentaron 6 y 2 casos respectivamente. Se trata de una baja proporción de casos en relación a los antecedentes revisados⁷.

La CIG está asociada a complicaciones perinatales. En el trabajo realizado por Palacios-Llorente MA y col.²⁶ se evaluaron los desenlaces maternos y perinatales asociados a CIG, encontrando que existe un mayor índice de cesáreas y prematuridad en mujeres que presentaron CIG respecto de un grupo control. Estos datos son coincidentes con nuestros hallazgos que demostraron una asociación entre CIG y mayor índice de cesáreas, prematuridad y Apgar menor a 8/9. En el trabajo citado cuando evalúan otros efectos perinatales como meconio en el líquido amniótico, síndrome de distrés respiratorio y muerte fetal intrauterina, no encontraron riesgo relativo significativo, siendo nuevamente coincidente con el presente estudio. En el trabajo de Puljit A y col.²⁷ concluyeron que el parto a las 36 semanas de gestación reduciría el riesgo de mortalidad neonatal en comparación con la conducta expectante; en el estudio de Roncaglia N y col.²⁸ también se menciona la finalización programada del embarazo, pero a la semana 37 de gestación. Carballo-Núñez E y col.²⁹ infieren que no hay ni características clínicas ni bioquímicas que sean suficientes para predecir con precisión las complicaciones fetales y la finalización programada del embarazo. El desarrollo de CIG ocurre con el aumento de AB, con o sin elevación de enzimas hepáticas^{2,5}. Yanques-Robles O³⁰ menciona que la determinación de AB es un marcador más sensible y específico para el diagnóstico de CIG, difiriendo con el análisis realizado por Kondrackiene J y col.³¹ que indican que ni los AB ni los niveles de transaminasas son marcadores sensibles ni específicos en el diagnóstico de colestasis, existiendo en la actualidad una gran heterogeneidad de criterios para el diagnóstico. En el presente trabajo no se encontró asociación lineal para el aumento de AB y transaminasas concluyendo que en nuestra población la prueba más adecuada para el diagnóstico y control de tratamiento de CIG es la concentración sérica de AB independientemente del valor obtenido de transaminasas. Por otro lado, resulta muy importante observar y controlar

los niveles de AB en aquellas embarazadas que presentaron CIG en un embarazo previo.

La prevalencia de CIG varía según la zona geográfica entre valores de 10-12% en Chile, 8% en Bolivia y 1% en Suecia. Para Argentina, los datos de una población similar a la del presente estudio, publicados en la guía de prácticas clínicas 2019 del Hospital Ramón Sardá, indica una prevalencia de 3,2%, siendo ligeramente superior al valor hallado en este estudio.

En nuestra experiencia, la determinación de ácidos biliares resultó mejor indicador de CIG respecto de transaminasas y bilirrubina. Este hallazgo, nos ha permitido aconsejar a los servicios médicos la utilización de esta determinación ante la sospecha de CIG. La atención más eficiente de la embarazada radica en el abordaje interdisciplinario donde el laboratorio tiene un rol fundamental en cuanto a la comunicación de valores críticos iniciando así un procedimiento que permite citar inmediatamente a la embarazada para brindarle la atención adecuada, en una patología que puede convertirse en una emergencia obstétrica sino se interviene de manera rápida y oportuna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes del laboratorio central del Hospital Materno Provincial Dr. Raúl Felipe Lucini.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Asociación de las variantes del gen de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (ABCC2) con la colestasis intrahepática del embarazo. *Journal of Hepatology* 2008; 48 (1): 125-32.
2. Colestasis Intrahepática Gestacional. Guía de práctica clínica. Hospital Materno Infantil Ramón Sarda 2019.
3. Dixon P, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2016; 40: 141-53.

4. Sunnita K, Pankaj P, Gujral K. Colestasis intrahepática del embarazo. *Investigación y práctica de la medicina actual* 2018; 8(6): 230-34.
5. Vizcaíno F, Fernández A, Leguizamón G. Colestasis intrahepática del embarazo. *Saegre* 2007;14(1):39.
6. Estiúa C, Frailunab MA, Dericcoc M, Repettoc J. *Guía de Práctica Clínica: Colestasis intrahepática gestacional Hospital Materno Infantil Ramón Sarda* 2011.
7. Meier Y, Zodan T. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis. Polymorphism in the bile salt export Pump. *World Gastroenterology* 2008; 14:38-45.
8. Frank Lammert. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular diagnosis and management. *Journal of Hepatology*. 2000;33(6):1012-21.
9. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, De Jenny C, Dixon PH, et al. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. *Hepatology* 2016: 63 (4).
10. Van der Woerd WL, Van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, Van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Gastroenterol* 2010; 24 (30): 541-53.
11. Jonston RC and col. Novel heterozygous ABCB4 gene mutation causing recurrent first trimester intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Perinatology* 2014;34(9):711-2.
12. Annarosa F, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177-89.
13. 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*. 2020;8(23):1574.
14. Majewska A, Godek B, Bomba-Opon D, Wielgos M. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis. *Ginekol Pol*. 2019; 90 (8): 458-463.
15. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) Consenso FASGO 2016.
16. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, Dericcoc M, Williamson C, Marin JJG, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One*. 2017; 12(4).
17. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Neumonía por ácidos biliares: una nueva forma de síndrome de distrés respiratorio. *Pediatric Ed Esp* 2004, 58:44- 47.
18. Cerrillo Martínez, M, Argüello González A; Avilés Salas C; Gil Martínez-Acacio L; Amezcua Recover, A González de Merlo, G Colestasis gravídica: etiología, clínica. *Archivos de medicina. Asociación española de médicos residentes. Madrid España*. 2005; 1(005).
19. Chappell, LC, Bell JL, Smith A., Linsell, L, Juszcak, E, Dixon, PH, et al. (2019). Ácido ursodesoxicólico versus placebo en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (PITCHES): un ensayo controlado aleatorio. *La Lanceta*. doi: 10.1016 / s0140-6736 (19) 31270-x
20. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020: 7.
21. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, Basiglio CL, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi, EJ. Ácido ursodesoxicólico en colestasis: vinculación de mecanismos de acción a aplicaciones terapéuticas. *Clinical Science* 2019; 121 (12): 523–44.
22. Ortega RM, Tuya PL, Martínez Ortega M, Pérez Abreu A, Cánovas AM. El coeficiente de correlación de los rangos de Spearman caracterización. *Revista habanera de ciencias médicas*. [internet]. 2009 [citado 22 de febrero de 2021]; 8(2):10. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180414044017>
23. Venier N, Aloia M. 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. *Hospital público Materno Infantil de la ciudad de Salta*. 2015.
24. Chivers S, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2018; 28(7): 215-217.
25. 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*. 2015;38(2): 243-8.
26. Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, Echavarría-

Restrepo LG, Parra-Rodas LM y col. Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. *Ginecol Obstet Mex*. 2019;87(9): 567-75.

27. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):667.

28. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;100(2):167-70.

29. Carballo-Núñez E, González-Rodríguez L, GonzálezBoubeta R, Alves-Pérez MT. Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83: 776-84.

30. Yanque-Robles O. Colestasis Intrahepática gestacional. *Revista Peruana de Investigación en Salud* 2020; 1 (4): 37-42.

31. Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensibilidad y especificidad de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo. *Ann Hepatol*. 2017; 16 (4): 569-73.

MATERIALES GRÁFICOS

Tabla 1. Asociación entre factores de riesgo para CIG y elevación de ácidos biliares

Factores de riesgo	p-valor	OR	IC 95%
Edad materna	NS	--	--
Embarazo múltiple	NS	--	--
Diabetes gestacional	NS	--	--
CIG en embarazo previo	0.0062	3.48	1.41- 8.55

IC: intervalo de confianza, NS: no significativo, OR: odds ratio

Tabla 2. Asociación entre ácidos biliares con transaminasas y bilirrubina

	r_s	p-valor
AST	0,35	NS
ALT	0,40	NS
BILI D	0,28	NS
BILI T	0,25	NS

AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa, BILI D: bilirrubina directa, BILI T: bilirrubina total, r coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 3. Efectos adversos perinatales en CIG

Nacimientos pretérmino (<37 semanas)	30 % (24)
Líquido amniótico meconial	4 % (3)
Síndrome de distrés respiratorio	6 % (5)