



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Título: Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional

Trabajo de titulación para optar al título de Licenciadas en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

Autor:

López Venegas Yadira Nataly
Taday Chicaiza Evelyn Viviana

Tutor:

Msc. Silvia Paola Monar Basantes

**Riobamba, Ecuador
2023**

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros, Yadira Nataly López Venegas con cédula de ciudadanía 050302286-5 y Evelyn Viviana Taday Chicaiza con cédula de ciudadanía 1850068105, autoras del trabajo de investigación titulado: Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de las autoras de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 27 de octubre del 2023



Yadira Nataly López Venegas

C.I: 0503022865



Evelyn Viviana Taday Chicaiza

C.I: 1850068105

CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, Silvia Paola Monar Basantes, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado "**Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahética gestacional**" presentado por López Venegas, Yadira Nataly con CI.0503022865 y Taday Chicaiza, Evelyn Viviana con CI. 1850068105 egresadas de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.



Mcs. Silvia Paola Monar Basantes

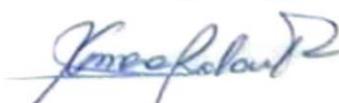
Docente Tutor

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación "Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional", presentado por Yadira Nataly López Venegas con cédula de ciudadanía 0503022865 y Evelyn Viviana Taday Chicaiza con cédula de ciudadanía 1850068105, bajo la tutoría de. Msc. Silvia Paola Monar Basantes; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

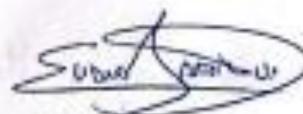
De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 27 de octubre del 2023

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE
GRADO



Firma

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE
GRADO



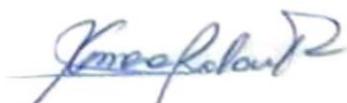
Firma

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL;

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación "Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional", presentado por Yadira Nataly López Venegas, con cédula de ciudadanía 0503022865 y Evelyn Viviana Taday Chicaiza, con cédula de ciudadanía 1850068105, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autores; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 27 de octubre del 2023

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE
GRADO



Firma

Mgs. Eliana Elizabeth Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Firma

Mcs. Silvia Paola Monar Basantes
TUTOR



Firma



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 19 de octubre del 2023
Oficio N° 111-2023-2S-URKUND-CID-2023

MSc. Ximena Robalino Flores
DIRECTOR CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la **Msc. Silvia Paola Monar Basantes**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°1106-RD-FCS-2022, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	1106-D-FCS-20-06-2022	Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional	López Venegas Yadira Nataly Taday Chicaiza Evelyn Viviana	11	x	

Atentamente,



PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Responsable de Investigación de la FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

En honor a tu paciencia y sacrificio dedico este trabajo a mi amada Madre Guioconda Venegas que es el pilar fundamental en mi vida, por ser mi inspiración y brindarme su amor, confianza y apoyo en cada una de las decisiones que he tomado en mi vida. Por haberme forjado como la persona que soy ahora y darme la fuerza para continuar en este proceso de lograr una de mis metas y anhelos más ansiados. Te amo.

Yadira Nataly López Venegas

Dedico a Dios, por ser mi guía y fortaleza en el trascurso de mis estudios, a mis padres quienes me han brindado su apoyo, cariño y sacrificio, a mis hermanos por ser la motivación de mi vida y de sentirme orgullosa de culminar esta meta.

Evelyn Viviana Taday Chicaiza

AGRADECIMIENTO

Agradezco primero a Dios por brindarme un día más de vida y protegerme en todo este largo camino.

Además, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor Msc. Paola Monar quien compartió sus conocimientos, su tiempo y sugerencias para la realización de este proyecto investigativo.

También agradezco a nuestros docentes Mgs. Iván Peñafiel Méndez y Mgs. Eliana Martínez quienes con su guía impartida han aportado en la investigación y desarrollo de la misma.

Yadira Nataly López Venegas

Expresando mi gratitud a Dios, por brindarme bendiciones a mi vida y a mis padres y hermanos por estar siempre presentes.

Mi profundo agradecimiento a mi tutor Msc. Paola Monar Basantes y a mis miembros de tribunal el Mgs. Iván Peñafiel Méndez, Mgs. Eliana Martínez y Ximena del Rocío Robalino Flores por compartir sus conocimientos, enseñanzas durante todo este proceso de culminar el proyecto de investigación

De igual manera la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme las puertas, y por haberme brindado valiosos conocimientos para así llegar a ser una gran profesional, hoy puedo sentirme dichosa y contenta de cumplir mi meta de ser Licenciado en Laboratorio Clínico e Histopatológico.

Evelyn Viviana Taday Chicaiza

ÍNDICE

CAPÍTULO I.....	12
INTRODUCCIÓN.	12
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.	15
Hígado y embarazo.....	15
Colestasis.....	16
Epidemiología.	18
Fisiopatología.	19
Clasificación de la colestasis.....	20
Manifestaciones Clínicas.....	20
Pruebas del perfil hepático.	21
Alanina aminotransferasa (GPT/ALT/TGP)	21
Aspartato aminotransferasa (GOT/AST/ TGO)	21
Fosfatasa alcalina (ALP)	22
Gamma glutamil transferasa (GGT)	22
Bilirrubinas	22
Ácidos biliares (AB).....	23
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	24
Tipo de Investigación.	24
Diseño de Investigación.	24
Técnica de recolección de datos.....	25
Población de estudio y tamaño de la muestra.	25
Criterios de inclusión.	25
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	27
CAPÍTULO V.	51
CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES.....	51
Bibliografía.....	53
ANEXOS.....	64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos del laboratorio del perfil hepático para el diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional.	28
Tabla 2. Pruebas utilizadas para el diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo.	33
Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas en pacientes con CIE.	43
Tabla 4. Factores de riesgo significativos que llegan a influir en personas gestantes.	48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura y función del hígado	15
Figura 2. Conducto hepático	16

RESUMEN

La colestasis intrahepática, es la afección que se presenta de manera frecuente en mujeres embarazadas, su manifestación clínica suele darse a partir del tercer trimestre y el síntoma más común es el prurito generalmente en manos y pies, los cuales suelen desaparecer tras el parto. El objetivo de la presente investigación fue recopilar información sobre el Perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional. Esta revisión se basó en un estudio descriptivo de diseño documental no experimental. De corte transversal y de tipo retrospectivo. La población de estudio quedo conformada por 55 referencias bibliográficas en las cuales se aplicaron criterios de inclusión y de exclusión, donde se obtuvo una muestra de 44 publicaciones tomas de bases de datos científicas. A través del análisis y discusión de los resultados se concluyó que las pruebas de perfil hepático; Alanino aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, Fosfatasa alcalina, Gamma glutamil transferasa, bilirrubina directa, la bilirrubina indirecta y las sales biliares son fundamentales en el análisis de este padecimiento, los exámenes que brindaron mayor aporte a la determinación de este trastorno son los ácidos biliares; el ácido cólico y ácido quenodesoxicólico. Los factores de riesgo más significativos que influyen en las gestantes son antecedentes familiares, antecedentes con patologías hepáticas y embarazos múltiples. Por lo cual se necesita llevar un control y desempeño correcto en las pacientes con este diagnóstico, el procedimiento atinado consigue reducir la sintomatología y previene las complicaciones ya mencionadas.

Palabras clave: Colestasis, ictericia, prurito, embarazo, ácidos biliares.

Abstract

Intrahepatic cholestasis is a condition that frequently occurs in pregnant women. Its clinical manifestation usually occurs in the third trimester, and the most common symptom is itching, generally in the hands and feet, which usually disappears after childbirth. The objective of the present investigation was to collect information on the liver profile in the diagnosis of gestational intrahepatic cholestasis. This review was based on a descriptive study with a non-experimental documentary design, cross-sectional and retrospective. The study population was made up of 55 bibliographic references in which inclusion and exclusion criteria were applied, where a sample of 44 publications taken from scientific databases was obtained. Through the analysis and discussion of the results, it was concluded that the liver profile tests: Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase, Alkaline phosphatase, Gamma-glutamyl transferase, direct bilirubin, indirect bilirubin and bile salts are essential in the analysis of this condition; the tests that provided the greatest contribution to the determination of this disorder are bile acids; cholic acid and chenodeoxycholic acid. The most significant risk factors that influence pregnant women are family history, history of liver pathologies, and multiple pregnancies. Therefore, it is necessary to maintain correct control and performance in patients with this diagnosis; the correct procedure manages to reduce the symptoms and prevents the complications already mentioned.

Keywords: Cholestasis, jaundice, pruritus, pregnancy, bile acids.



Reviewed by:
Lic. Jenny Freire Rivera
ENGLISH PROFESSOR
C.C. 0604235036

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece, una nueva serie de recomendaciones para mejorar la calidad de la atención prenatal con el fin de reducir el riesgo de muertes prenatales y complicaciones del embarazo, como para brindar una experiencia positiva durante la gestación y el parto y así mismo prevenir muchas óbitos; sin embargo, a nivel mundial solo el 64% de mujeres reciben cuidados previos de cuatro o más veces a lo largo de su gravidez⁽¹⁾.

El Ministerio de Salud Pública (MSP) considera importante el cuidado y prevención materna al igual de las complicaciones neonatales son un grave problema de salud pública que afecta sobre todo a los países pobres con un gran impacto individual, familiar, social y económico, las muertes maternas son de aproximadamente 800 mujeres cada día a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud. La mayoría pueden ser evitadas al reconocer las señales de peligro a tiempo. Como no demorar y acudir a un servicio de salud, en recibir la atención calificada y oportuna son los principales factores que marcan la diferencia entre la vida y la muerte⁽²⁾.

En la colestasis hepática se incluye, una variedad de desórdenes que comprometen la vía intra o extrahepática, es por ello que, para su diagnóstico, se requiere asociar los hallazgos clínicos, análisis bioquímicos y en ciertos casos los estudios patológicos⁽³⁾. Las mujeres gestantes pueden experimentar algunos cambios fisiológicos y manifestarse como una enfermedad hepática, el eritema palmar son marcadores clínicos muy usuales y observados con frecuencia en el embarazo a expensas del estado hiperestrogénico⁽⁴⁾. La motilidad de la vesícula biliar decae, lo que permite aumentar la incidencia de colelitiasis en las mujeres gestantes, estos desaparecen después del parto⁽⁵⁾.

La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIE), es la hepatopatía de mayor frecuencia en la gestación, produce alteraciones en la homeostasis de ácidos biliares provocando una acumulación de estos y como consecuencia su incremento sérico⁽⁶⁾. Su descripción, por primera vez, fue en el año de 1883 por Johann Friedrich Ahlfeld, obstetra de origen germano, definiéndola como ictericia recurrente del embarazo con resolución post parto, Keher en 1907, como prurito no tratable, en 1998 dentro de las dermatosis específicas del embarazo a

pesar de no presentar lesiones cutáneas^(6,7). Esta hepatopatía, es más común, en el tercer trimestre de gestación, hay casos de aparición en edades gestacionales más tempranas incluyendo a la sexta semana con presentaciones clínicas severas^(6,8).

La incidencia de la colestasis intrahepática del embarazo, varía a nivel mundial por su ubicación geográfica, entre 0.2% y 25%⁽⁶⁾, se reconoce que los factores genéticos y ambientales son parte de su manifestación⁽⁹⁾. Los rangos de CIE, esta entre el 0,01 % al 0,2 % en América del Norte y sur de Europa, mientras que el 0,8 % al 1,5 % al sur de Asia, un 0.6% al sur de Australia, en América del Sur entre un 1,5 % 4,0⁽⁹⁾. Los países más afectados del mundo se encuentran, Suecia y Portugal, Finlandia, Chile y Bolivia⁽¹⁰⁾.

En gestaciones normales, existe alteraciones generales como también una mínima elevación de ácidos biliares totales, con el avance del embarazo, la mayoría de los autores coincide en que la elevación de los ácidos biliares totales en la sangre es el marcador más preciso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad^(11,12). En el diagnóstico de la colestasis intrahepática gestacional, se valora la presencia del prurito predominando esta manifestación palmo plantar, con niveles elevados ácidos biliares séricos, este es, el parámetro más sensible y específico para el diagnóstico⁽¹³⁾. La colestasis gestacional establece un ejemplo muy clásico de colestasis intrahepática, su etiología es multifactorial, en la que se destacan factores hormonales, genéticos y ambientales que participan en este proceso⁽¹⁴⁾.

También es importante mencionar el porcentaje de partos pretérmino en casos de CIE, varía de acuerdo con los diversos estudios que varían del 6% al 60%. El riesgo de prematuridad parece estar relacionado inversamente con la edad gestacional de presentación del prurito⁽¹⁵⁾.

Con los datos porcentuales de incidencias de CIE, a nivel mundial, en el Ecuador, hasta la fecha, no se cuenta con trabajos publicados para conocer la incidencia y características de esta patología, salvo el caso de trabajos que describen a la colestasis intrahepática gestacional, en estudios aislados, artículos citados y su revisión de citas de trabajos en otros países. Este trabajo tiene, una revisión bibliografía actualizada y detallada con estudios similares a nivel nacional e internacional, que enfoquen la etiología de la enfermedad, las pruebas del perfil hepático para apoyo en su diagnóstico, tratamiento, y su asociación con otras patologías del embarazo.

La presente investigación tiene como objetivo examinar la utilidad clínica del perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, mediante exploración minuciosa de

información científica actualizada. Por lo que es necesario conocer las pruebas del perfil hepático; ácidos biliares, fosfatasa alcalina, Transaminasas; Aspartato aminotransferasa (AST), Alanina aminotransferasa (ALT) o Piruvato glutamato transaminasa (GPT), Bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta para el diagnóstico y tratamiento de gestantes con colestasis intrahepática.

El objetivo principal que tiene el trabajo es investigar la utilidad clínica de las pruebas de perfil hepático en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, describiéndolo en 2 acápite:

- Analizar los hallazgos del laboratorio del perfil hepático para el desarrollo de colestasis intrahepática gestacional.
- Asociar las principales manifestaciones clínicas con los factores de riesgo en mujer embarazadas con colestasis intrahepática.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

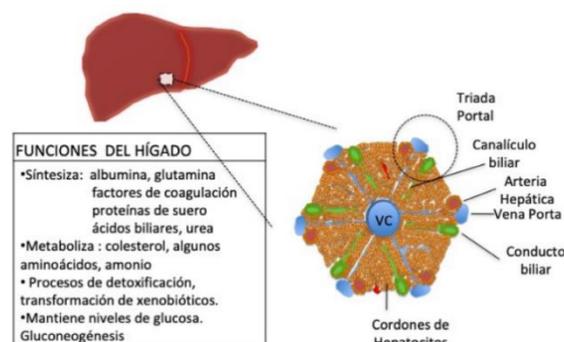
Hígado y embarazo.

Todas las mujeres, están en riesgo de sufrir algún tipo de enfermedad hepática, independiente de la edad, estas afecciones hepáticas pueden ser agudas o crónicas, cuando estas patologías afectan a las mujeres que estén o no en gestación hacen que se requieran cambios en el cuidado ginecológico, anticoncepción, planeamiento del embarazo, entre otros⁽¹⁶⁾.

En un embarazo normal suelen darse cambios fisiológicos, hormonales, hay aumento de la frecuencia cardíaca materna, gasto cardíaco, del volumen circulatorio y una reducción en la resistencia vascular periférica, estos cambios pueden también ser comunes en pacientes con enfermedad hepática crónica, el flujo sanguíneo del hígado permanece constante durante el embarazo y el hígado no es palpable porque es desplazado un poco hacia arriba en la cavidad torácica, debido al crecimiento del útero; la motilidad de la vesícula biliar disminuye, lo que resulta en un incremento del riesgo del desarrollo de cálculos biliares^(16,17).

El hígado es el órgano esencial en la regulación y el mantenimiento de la homeostasis metabólica, lleva a cabo procesos de: absorción, síntesis, almacenaje, metabolismo y la redistribución de nutrientes como son los lípidos, carbohidratos, las proteínas y las vitaminas⁽¹⁸⁾. La unidad estructural del hígado es el lobulillo hepático, hacia sus vértices se localiza el triado portal, la cual está compuesta por ramas de la arteria hepática, del conducto biliar y de la vena porta. En el hígado existen diferentes tipos de células: las células parenquimatosas o hepatocitos representan alrededor del 80% del volumen hepático y el 60% de todas las células que componen al hígado, las células no parenquimatosas comprenden un 6.5% de su volumen y representan el 40% de las células restantes⁽¹⁸⁾.

Figura 1. Estructura y función del hígado



Fuente: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2020000100205&lang=es

La bilis es una mezcla de fosfolípidos, colesterol, ácidos biliares, este último constituyen el mayor componente, se sintetizan en el hepatocito y excretan hacia el canalículo biliar por acción de transportadores ubicados en la membrana canalicular de la célula⁽¹²⁾.

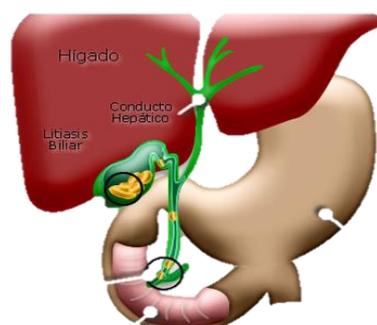
Las enfermedades hepáticas, de acuerdo con el daño que puedan ocasionar, se clasifican de manera general en las siguientes categorías: necrosis celular y colestasis, la formación de bilis es un proceso impulsado por energía, caracterizado por la exportación de moléculas desde los hepatocitos a la vía biliar^(6,19). Las hepatopatías propias o específicas de la gestación se caracterizan por aparecer durante el embarazo y desaparecer tras el parto, en el primer y segundo trimestre de gestación pueden presentarse: la hiperémesis gravídica y colestasis intrahepática, en el tercer trimestre: el Síndrome de Hellp y la esteatosis hepática aguda⁽²⁰⁾.

Colestasis.

El término colestasis hace referencia, a la retención de ácidos biliares, este puede ser, dentro del hepatocito o en los conductos biliares, esto puede ejercer efectos en la secreción hepatocelular y obstrucción de conductos biliares. En el diagnóstico por laboratorio, la colestasis, se define por el aumento, de fosfatasa alcalina, 1.67 veces su valor normal, las enfermedades colestásicas pueden asociarse a un proceso inflamatorio de la glándula hepática que provoca destrucción de los hepatocitos a ictericia⁽²¹⁾.

Conocer la causa que lo origina, es importante para apoyarse con estudios diagnósticos específicos para brindar el tratamiento adecuado, estudios de ecografía y pruebas de función hepática, ayudan al profesional de salud como actuar en el manejo del paciente con colestasis^(21,22).

Figura 2. Conducto hepático



Fuente: https://jgpdesigno.com/elearning/patologias/modulo3/ictericia_colestatico.html

Los padecimientos pueden clasificarse como intra o extrahepáticos dependiendo de su etiología, y esto es importante para elegir los estudios diagnósticos apropiados, así como su terapéutica, es importante valorar la historia clínica completa, acompañado de la exploración física minuciosa y estudios iniciales básicos como el ultrasonido hepático y las pruebas de funcionamiento del hígado⁽¹²⁾.

La extrahepática, es donde hay un impedimento mecánico para el drenaje de la bilis en los grandes conductos del sistema biliar e intrahepática cuando se encuentra, afectado, los mecanismos de síntesis de los ácidos biliares dentro del hepatocito^(12,21).

Se han descrito tres variantes de colestasis hereditarias, las cuales están dadas por mutaciones de genes que son 3; la colestasis familiar progresiva de tipo uno por el gen ATP8B1, ABCB11 y BCB4⁽¹²⁾.

Colestasis intrahepática gestacional.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE), es una enfermedad reversible que se desarrolla durante en el segundo o tercer trimestre de la gestación y se resuelve rápidamente tras el parto⁽²³⁾.

Fue descrita originalmente en el año 1883 por Ahlfeld, una de sus características relevantes es la presencia de un severo prurito y alteración de las funciones hepáticas, cuyos resultados están alterados con incrementos de ácidos biliares en la sangre^(24,25).

Pruebas de laboratorio indican una colestasis moderada con elevación de las sales biliares en el suero: $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ y un aumento de las transaminasas⁽²³⁾. La incidencia de enfermedades hepáticas durante el embarazo, pueden presentarse en un 3%-5% de las gestaciones, suelen darse por múltiples causas como son: fisiológicas de la gestación, además la colestásicas (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), padecimiento del síndrome de Wilson, hepatitis autoinmune, hepatitis virales crónicas, cirrosis de cualquier etiología, paciente con historial en trasplante hepático. Durante el embarazo como la hepatitis viral, toxicidad inducida por fármacos, las principales: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, síndrome HELLP, preeclampsia, hígado graso del embarazo⁽¹⁶⁾.

La presencia de vómito persistente ocasiona deshidratación, desequilibrio electrolítico, desnutrición y pérdida de más de 5% durante el embarazo, del 0.2 al 2% de los casos pueden

presentar alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas severas, como la hiponatremia que ponen en riesgo la vida de la madre y al feto, inicia muy temprano en la gestación y se resuelve a la semana veinte, la causa exacta no es clara y se han planteado múltiples teorías genéticas, psiquiátricas, psicologías, culturales y hormonales, alteraciones de la motilidad gástrica y cambios en el sistema nervioso^(16,26).

Epidemiología.

La incidencia de CIG se encuentra el 0.2% y el 2%, varía dependiendo del origen étnico y la ubicación geográfica, es más común en América del Sur y el norte de Europa, es más frecuentes en embarazos múltiples, en mujeres que han concebido después de un tratamiento de fecundación in vitro y mayores de 35 años⁽²⁰⁾. En Sudamérica, especialmente en Chile y Bolivia, oscila entre el 5% y el 15%, es una patología estacional⁽²⁷⁾.

Etiología.

Es poco conocida, se cree que es complicada y multifactorial, se han propuesto como posibles mecanismos: la susceptibilidad genética, factores hormonales y ambientales^(25,28).

Las hepatopatías propias de la gestación aparecen durante el embarazo y tras el parto desaparecen, las manifestaciones clínicas varían su aparición según el trimestre de embarazo en el primer trimestre se manifiesta la hiperémesis gravídica y colestasis intrahepática, estos también pudieran aparecer en el segundo trimestre de embarazo al igual que la toxemia gravídica y en el tercer trimestre, el Síndrome de Hellp y la esteatosis hepática aguda⁽²⁹⁾.

Factores Genéticos.

En referencia a factores genéticos, estudios europeos manifiestan, sobre la alteración en genes ABCB4 y ABCB11, enunciando a: fosfatidilcolina, fosfolipasa MDR3 y la bomba transportadora de sales biliares, como responsables de la etiología de la colestasis en un 10% a 15% de los casos⁽³⁰⁾.

Factores Hormonales.

La elevación de estrógenos, progesterona y sus metabolitos, interfieren en el transporte y excreción biliar, el pico hormonal se da en el segundo trimestre, siendo más elevado en el tercer trimestre, los valores hormonales son mayores en los embarazos dobles, y en ellos mayor incidencia de colestasis⁽³⁰⁾.

El estrógeno reduce la cantidad de los receptores de ácidos biliares hepáticos y las proteínas de transporte en mujeres genéticamente susceptibles, esto provoca una alteración de la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos con aumento de ácidos biliares⁽³²⁾.

Los metabolitos de progesterona alteran el sistema de transporte hepatobiliar afectando el funcionamiento del principal receptor hepático de ácidos biliares^(12,33).

Factores Ambientales.

La incidencia elevada de esta patología en algunas zonas geográficas como Bolivia, Chile y Suecia, así como un aumento en el número de casos durante los meses más fríos del invierno sugiere que hay un componente ambiental y estacional que actúa como factor de riesgo, no obstante, aún no está del todo claro el papel que juega dentro de su fisiopatología. Existe la teoría de que puede verse relacionado con factores nutricionales que afectan a estas poblaciones como la deficiencia de selenio y otros nutrientes, pero aún no se ha demostrado⁽³⁴⁾.

Fisiopatología.

Las complicaciones hepáticas del embarazo son potencialmente graves pueden conducir morbilidades maternas, perinatales y sus consecuencias pueden ser graves, en las que se incluye la muerte materna o fetal. Entre las enfermedades hepáticas del embarazo se incluyen la colestasis intrahepática del embarazo, el hígado graso agudo y el síndrome HELLP: hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas⁽³²⁾.

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado para intervenir en el catabolismo del colesterol, mediante una vía enzimática de varios pasos⁽³⁵⁾. La alteración básica primordial en la CIE, es la disminución de la excreción de ácidos biliares, afectándose también la disminución de ácidos biliares, en la luz intestinal y acúmulo excesivo plasmático, esta acumulación en el tejido hepático promueve la respuesta inflamatoria con elevación de transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y alteración del metabolismo de los gliceroles, descrito con la participación de la enzima autotaxina induce elevación del ácido lisofosfatídico, este al alcanzar las terminaciones nerviosas intradérmicas da origen al prurito, que es el síntoma predominante de esta enfermedad⁽⁶⁾.

Clasificación de la colestasis.

La colestasis se clasifica en: extrahepática e intrahepática; cuando existe un impedimento mecánico para el drenaje de la bilis en los grandes ductos del sistema biliar se la denomina colestasis extrahepática. Cuando se encuentra afectado cualquiera de los mecanismos que conllevan a la síntesis de los ácidos biliares dentro del hepatocito, o en su secreción desde éste hacia el sistema canalicular, la colestasis es intrahepática⁽³⁰⁾.

Como característica de esta patología, se presenta una devolución de los ácidos biliares desde el hepatocito a la sangre, causando aumento en sangre y disminución de estos compuestos en la bilis generando por consiguiente una deficiencia de bilis en el intestino^(30,36).

Manifestaciones Clínicas.

La colestasis intrahepática gestacional, es una enfermedad del hígado exclusiva del embarazo; clínicamente se caracteriza por presentar prurito materno sin causa aparente, también hay cifras elevadas de ácidos biliares en sangre y/o transaminasas que suelen presentarse, al final del segundo trimestre y tercer trimestre del embarazo, posterior al parto, el prurito y la función hepática se resuelven, siendo más rápida la evolución clínica. Se han reportado casos tan tempranos de CIE, a 8 semanas de embarazo^(30,37).

Las características del prurito van, de inicio en las palmas y plantas, luego se extiende en las extremidades, tronco y cara, se incrementa por la noche y se vuelve más severo según progreso del embarazo, pueden ocurrir cambios en la piel debido al rascado⁽³⁷⁾.

Entre otros síntomas, se incluyen, privación del sueño, dolor en la parte superior del abdomen, pérdida de apetito, náuseas, y esteatorrea. La valoración de la historia clínica debe incluir antecedentes familiares y un examen físico, los estudios de los ensayos de química clínica pueden confirmar aún más el diagnóstico⁽³⁸⁾.

La ictericia representa una característica clínica, su intensidad suele ser variable y esto va en relación a su etiología y a la severidad de la colestasis, también puede darse la presencia de xantomas y xantelasmas, esto se presenta por un déficit, en la excreción biliar del colesterol otra característica, que se pueden presentar son las manifestaciones disabsortivas, estas se encuentran vinculadas con el déficit en la absorción de vitaminas liposolubles, también se presenta dolor abdominal y fiebre⁽³⁹⁾.

Complicaciones.

Las complicaciones fetales en la colestasis intrahepática del embarazo se relacionan con altos niveles de ácidos biliares séricos fetales, y a que este puede sintetizar ácidos biliares a partir de aproximadamente de la semana 12 de gestación, en una gestación normal existe un gradiente transplacentario de ácidos biliares que contribuye a la excreción de compuestos tóxicos del feto, en la colestasis intrahepática del embarazo no se da esta acción y como resultado hay una acumulación de ácidos biliares en el suero fetal y meconio^(20,40).

Diagnóstico.

El diagnóstico de colestasis se puede hacer mediante una historia clínica completa y exámenes de laboratorio que permitan evaluar: la función hepática, los ácidos biliares y la bilirrubina⁽⁵⁾. Entre los ensayos de laboratorio que aportan a la evaluación gestacional está el perfil hepático: AST, ALT, GGT, ALP y bilirrubinas para el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo no se ha introducido en la práctica clínica, valores estándares aceptados^(11,41).

Estudios han denotado, trastornos en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, esto sugiere una alta sensibilidad de la madre al síndrome metabólico o una consecuencia de la elevación de los ácidos biliares séricos que puede limitarse al embarazo⁽²⁰⁾.

Pruebas del perfil hepático.

Alanina aminotransferasa (GPT/ALT/TGP)

Alanina transaminasa (ALT), es una enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas, si el hígado sufre alteraciones, se libera ALT al torrente sanguíneo y aumentan sus concentraciones, el rango de concentración normal es de^(19,42,43).

- Valor normal: 32 U/L

Aspartato aminotransferasa (GOT/AST/ TGO)

Aspartato transaminasa (AST), es una enzima que ayuda a metabolizar los aminoácidos, sus concentraciones suelen bajas, un incremento puede indicar daño, enfermedad del hígado o afección muscular, el rango de concentración normal es de^(19,42,43).

- Valor normal: 31 U/L

Las enzimas hepáticas, pueden elevarse en 20% a 60% de las pacientes con CIG, las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) muy infrecuentemente se duplican a los valores normales; ALT es un indicador más sensible de la enfermedad que la AST, hay concentraciones elevadas de gamma glutamil transferasa en 30% de los pacientes con colestasis del embarazo, esta elevación se asocia con gran daño del tejido hepático^(11,12).

Fosfatasa alcalina (ALP)

Es una enzima que esta, en el hígado y tejido óseo, es importante su participación en la descomposición de proteínas, las concentraciones altas es un indicativo de daño hepático como la obstrucción biliar o enfermedades óseas de^(19,42,43). El rango de concentración normal en adultos es de:

- Valor normal: 68 - 240 UI/L

Gamma glutamil transferasa (GGT)

La gamma-glutamil transferasa está en todos los tejidos pese a que se muestra en más grande concentración en el tejido renal, es el indicador enzimático más sensible para la enfermedad hepatobiliar. Los aumentos más altos se hallan en los casos de obstrucción intra o post hepática, siendo más sensible que la fosfatasa alcalina en la detección de patologías inflamatorias, o lesiones hepáticas, ictericia obstructiva, colangitis y colecistitis⁽³¹⁾. En concentraciones séricas el rango normal es de:

- Valor normal: 5 - 39 UI/l

Bilirrubinas

Bilirrubina, es el producto de la descomposición de los glóbulos rojos, esta pasa a través del hígado y se expulsa en las heces, si su concentración esta elevada, es posible que el hígado presente alguna enfermedad o daño, los rangos de concentración de la bilirrubina total es de hasta 1,10 mg/dl, los rangos de concentración de la bilirrubina directa o conjugada, es de hasta 0,25 mg/dL y los rangos de la bilirrubina indirecta o no conjugada es de 0,1 a 0,5 mg/dL^(19,42,43).

Valores elevados de bilirrubina conjugada o directa pueden asociarse a lesión hepatocelular o colestásica, y los valores altos de bilirrubina no conjugada o indirecta puede estar presentes en el síndrome de Gilbert o puede asociarse a hemólisis o lesión aguda del músculo esquelético⁽²¹⁾.

En el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo no se ha introducido en la práctica clínica, valores estándares aceptados⁵¹. La bilirrubina puede elevarse hasta un 10% en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo y si aumenta tiende a ser una hiperbilirrubinemia conjugada de tipo moderada⁽²⁰⁾.

Ácidos biliares (AB).

El perfil se compone del estudio de concentraciones de ácidos biliares; ácido cólico (AC) y ácido quenodesoxicólico (AQD), ácido desoxicólico (ADC), ácido ursodesoxicólico (AUDC). Los resultados anormales se deben a enfermedades hepatocelulares primarias, colestasis, enfermedades metabólicas, cirrosis, mientras que en los niveles disminuidos de los AB son la malabsorción y anomalías metabólicas. En concentraciones séricas el rango normal es de⁽⁴⁴⁾:

- Ácido cólico (AC): 0 – 1,9 umol/L
- Ácido quenodesoxicólico (AQD): 0 – 3,4 umol/L
- Ácido desoxicólico (ADC): 0 – 2,5 umol/L
- Ácido ursodesoxicólico (AUDC): 0 – 1,0 umol/L
- TSBA: 0 - 10 umol/L

Para el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo no se ha introducido en la práctica clínica, valores estándares aceptados. En el embarazo los ácidos biliares séricos totales (TSBA) están presentes en concentraciones muy bajas, por debajo de 5 $\mu\text{mol/L}$, en la circulación sistémica en estado de ayuno normal, dependiendo principalmente de la absorción intestinal, que a su vez depende de la secreción canalicular biliar y extracción hepática⁽¹¹⁾.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.

La presente investigación se realizó con el siguiente enfoque:

Tipo de Investigación.

El presente trabajo es de tipo descriptivo, se realizó una revisión y recopilación bibliográfica, de diferentes artículos científicos de estudios, que están, en relación con el tema de investigación, en las que se define, clasifica y se diagnostica la colestasis intrahepática gestacional y su relación con el perfil hepático, para su diagnóstico.

Diseño de Investigación.

Tiene un diseño investigativo de tipo documental no experimental; en este trabajo no se manipulo las variables de investigación y la búsqueda de información comprende análisis de estudios de casos clínicos, publicaciones científicas, revisión de artículos científicos, trabajos y publicaciones de relevancia y con carácter técnico y científico, lo cual permite tener una visión más profunda del tema tratado.

Es un estudio de tipo descriptivo en el cual, se hace una descripción de las principales causas y características de la colestasis intrahepática gestacional, como de los hallazgos de laboratorio relacionados al perfil hepático.

La cronología de este trabajo es de tipo retrospectivo, por motivos de que el estudio tuvo inicios posteriores a los hechos, los datos recopilados, son de estudios asociados al tema presentado y se encuentran registrados en varios artículos, revistas y publicaciones reconocidas por su interés e impacto científico.

Es una investigación de enfoque cualitativo, debido a que se basó en la obtención de información de diversas fuentes bibliográficas de los últimos 10 años, como también de la selección, organización, interpretación y análisis de hechos y resultados de otras investigaciones profundizando en los ensayos del perfil hepático, los cuales han sido descritos y publicados previo al desarrollo de este tema.

El desarrollo del presente trabajo tiene una redacción de temas publicados a manera general a partir de estudios y resultados particulares que han sido publicados, lo cual describe la utilización del método inductivo, así como también, se utilizó el método analítico para

synthesize, the information, in addition, the search and the analysis and the exclusion of selected information.

Técnica de recolección de datos.

Technique: Observation

Procedure: All bibliographic databases of descriptive information were reviewed.

Población de estudio y tamaño de la muestra.

The population of study used in the present work was 89 publications, from primary and secondary sources, indexed journals, articles, studies and scientific publications that address the topic of liver profile in the diagnosis of gestational intrahepatic cholestasis, official pages in Scielo, Pub Med, Elsevier, Medigraphic, Redalyc, Google Scholar, university repositories, Revista latindex.

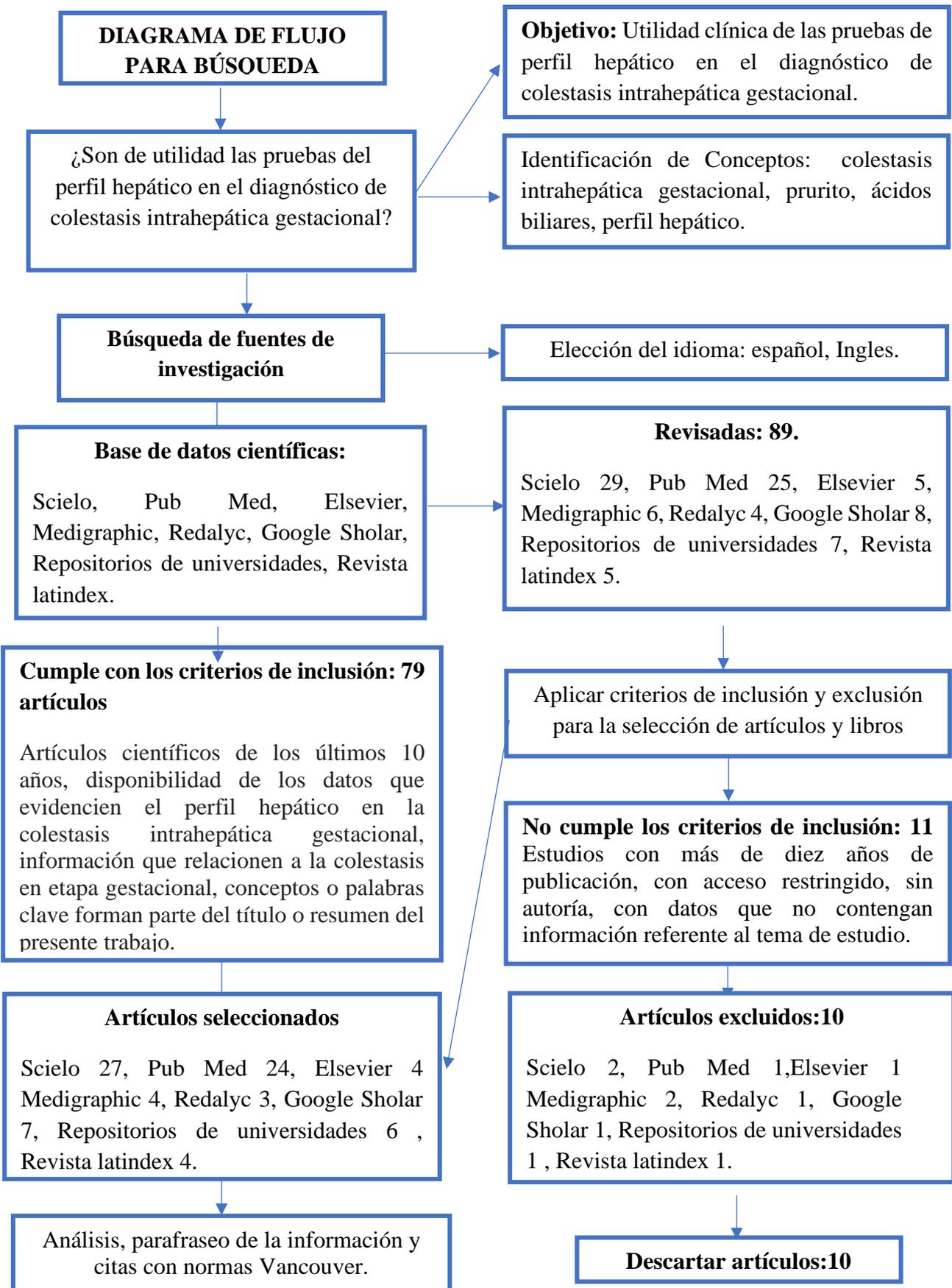
The sample was composed of 79 studies related to the interpretative analysis in relation to the liver profile in the diagnosis of gestational intrahepatic cholestasis, in Scielo (11), Pub Med (22), Elsevier (3), Medigraphic (3), Redalyc (2), Google Scholar (1), university repositories (1), Revista latindex (1).

Criterios de inclusión.

Scientific articles from the last 10 years, availability of the data that evidence the liver profile in gestational intrahepatic cholestasis, information that relates to cholestasis in the gestational stage, concepts or key words form part of the title or summary of the present work, articles were included: Scielo (3), Pub Med (5), Elsevier (1), Medigraphic (1), Redalyc (1).

Criterios de exclusión.

Articles with investigation of studies with more than ten years of publication, articles with restricted access, articles without authorship, articles with data that do not contain information related to the study topic, articles that do not contribute to the objectives of the investigation, publications with technical and scientific lack.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este acápite se tomó en cuenta el análisis de los resultados investigados de varios artículos científicos, los mismos que fueron clasificados de acuerdo con los criterios de inclusión, se contó con 44 artículos con información relevante en base a los objetivos planteados. Para la selección de los artículos se tomaron diversas bases científicas y con una vigencia máxima de 10 años.

Se incluyen artículos que muestran información con el diagnóstico diferencial, complicaciones fetales, fueron excluidos artículos con acceso restringido, artículos sin autoría, artículos con datos que no contengan información referente al tema de estudio, artículos que no aporten a los objetivos de la investigación, publicaciones con carencia técnica y científica.

Tabla 1. Hallazgos del laboratorio del perfil hepático para el diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional.

N°	Título	Autor/año	Tipo de estudio	Población	Perfil hepático	Resultado
1	Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo	Gallardo Gaona et al ⁽⁴⁹⁾ . 2018	Estudio retrolectivo y observacional	25 pacientes	TGP 276 UI/l TGO 327 UI/l FA normal BT normal GGT normal	Enzimas hepáticas elevadas en 21 pacientes
2	Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales	Rodríguez Diéguez et al ⁽⁵¹⁾ .	Estudio descriptivo prospectivo	68 pacientes	AST elevada ALT elevada FA normal BT normal GGT normal	43 gestantes con CIE Incrementos en las aminotransferasas. Valor promedio (3,2 y 2,2). La FA no alcanzó a duplicar el LSN

3	En busca de una evaluación precisa de la colestasis intrahepática del embarazo	Martinefski et al ⁽⁵²⁾ . 2012	Estudio descriptivo prospectivo	38 pacientes	BT 0,83 ± 0,08 mg/mL AST 92,0 ± 13,2 UI/L ALT 128 ± 25 UI/L FA 674 ± 50 UI/L GGT 33 ± 3 UI/L	De 32 pacientes con CIE; ✓ 23 (prurito alto) ✓ 9 (prurito bajo)
4	Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas	Chavez-Ramírez et al ⁽⁵⁷⁾ . 2019	Estudio descriptivo y retrospectivo	352 pacientes	AST 181 IU/l ALT 157 U/l FA 143 IU/l BT 1.26g/dL	50 alteraciones química hepática
5	Alanina aminotransferasa como predictor de efectos adversos resultados perinatales en mujeres con enfermedad intrahepática	Ekiz et al ⁽⁶⁰⁾ . 2016	Estudio retrospectivo	164 pacientes	AST 136,09±89,4 IU/l ALT 213±175 IU/l BT 0,92±0,64 µmol/L BD 0,62±0,5 µmol/L	Grupo I (34) Fueron diagnosticadas con PIC. Grupo II (37).

	colestasis del embarazo				GGT normal	
6	La importancia del análisis de los niveles séricos de ácidos biliares y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en la colestasis intrahepática del embarazo: una serie de casos de Europa central	Ambros-Rudolph et al ⁽⁶²⁾ . 2017	Estudio retrospectivo	13 pacientes	FA 13 U/L (0-30 U/L) AST 8 U/L (0-35 U/L) ALT 6 U/L (0-38 U/L) BT 2 mg/dL (0,1-1,2 mg/dL)	Alteraciones bioquímicas hepáticas se observaron en solo 10 casos (77%).

FA: Fosfatasa Alcalina, GGT: Gamma Glutamyl-Transpeptidasa, AST: Aspartato-Aminotransferasa, ALT: Alanina-Aminotransferasa, ALP: Fosfatasa Alcalina;BT: Bilirrubina Total, BD: Bilirrubina Directa, LSN: Limite Superior Normal.

Análisis

En la tabla 1, se describe las pruebas de perfil hepático en la Colestasis Intrahepática del Embarazo, son varios autores que fundamentan sus criterios, basados en las pruebas de este perfil. De manera general, los resultados de las pruebas de laboratorio que indican normalidad en la función hepática no deben ser interpretados de manera aislada, estas deben ser analizadas y correlacionadas con el panel de estudios que permitan alcanzar un diagnóstico de enfermedad hepática, muchos de estos resultados pueden tener alteraciones y estar en relación con otros procesos que no son precisamente de origen hepático.

Discusión

Gallardo Gaona et al⁽⁴⁹⁾, en su estudio de Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo menciona que se estudiaron a 25 pacientes, el 32% de las mujeres eran primigràvida. El análisis que se ejecutó fue de carácter clínico en el 100% de las pacientes. Las enzimas hepáticas se elevaron a partir de las 29 semanas de gestación. En la cual se realizaron pruebas de funcionamiento hepático donde los resultados fueron que presentaron incrementos las enzimas hepáticas, de las cuales el 88 % elevación de TGP en 22 pacientes, a diferencia de la TGO que aumento sus valores en 21 pacientes (84%), tomando en cuenta su valor máximo de 276 UI/l y 327 UI/l, respectivamente.

En su estudio descriptivo prospectivo de Rodríguez Diéguez et al⁽⁵¹⁾. Donde mencionan una serie de casos en gestantes con el diagnóstico de CIE. El estudio estuvo constituido por 68 gestantes ingresadas en una maternidad Hospital Vladimir Ilich Lenin, con sospecha de enfermedad hepática. Mediante los estudios metódicos se consideraron los rangos referenciales: alaninoaminotransferasa (ALT) hasta 46 UI/l, aspartato aminotransferasa (AST) hasta 49 UI/l, FA hasta 290 UI/l, bilirrubina total en 17 $\mu\text{mol/l}$. En el cual se exponen aumentos ascendentes en las aminotransferasas, sobre todo la ALT; se elevó más de 3 veces por encima del límites superiores normales. En cambio, la fosfatasa alcalina tiene una conducta indiferente ya no logro doblar sus los valores en este análisis

Martinefski et al⁽⁵²⁾. Ejecuto su publicación en gestantes normales y pacientes con CIE en el Hospital de Clínicas "José de San Martín" de la ciudad de Buenos Aires. Donde se estudiaron a 38 mujeres embarazadas sanas y 32 pacientes con CIE en el tercer trimestre del embarazo. De acuerdo a la severidad del prurito se clasificaron 23 tenían una puntuación alta de prurito, 9 pacientes con baja puntuación de prurito. No se logró observar diferencias entre las pruebas de función hepática. Sin embargo, los análisis bioquímicos usuales, como la

determinación de los niveles de AST, ALT, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, se elevaron en las mujeres con colestasis gestacional con puntuaciones altas de prurito.

Chavez-Ramírez et al⁽⁵⁷⁾ y sus colaboradores, incluyen en su artículo a todas las pacientes ingresadas en la Unidad de Cuidados Intensivos Obstétricos durante el periodo de julio 2017 a julio 2018. En total las 352 pacientes de las cuales el 14.2% mostraron alguna variación en la química hepática. Todas las mujeres presentaron incrementos en el AST con una media de 181 IU/l, el 39.6% en el rango de 5-15 veces el Limite Superior Normal (LSN). El 90.6% presentó una elevación en la ALT con una media de 157 U/l, de 2-5 veces el LSN. La Fosfatasa alcalina se encontró elevada en el 87% de los casos con una media 143 IU/l y en cambio la GGT no se reportaron valores. La elevación de las bilirrubinas totales se presentó en el 25.5% de los pacientes con una media de 1.26.

Ekiz et al⁽⁶⁰⁾.en su estudio realizado en el Hospital de Capacitación e Investigación Kanuni Sultan Suleyman desde enero de 2013 hasta junio de 2014. Durante este período de 18 meses, se evaluaron las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con PIC. Un total de 164 pacientes fueron diagnosticados con PIC. 34 pacientes con uno o más resultados perinatales adversos en el grupo 1 y 37 sin resultados adversos en el grupo 2 se dividieron en dos grupos. Características bioquímicas; AST (136,09±89,4), ALT (213±175), bilirrubina total (0,92±0,64) y bilirrubina conjugada (0,62±0,5) fueron elocuentemente mayores en el grupo I que en el grupo II. Así, en los pacientes del grupo I, el diagnóstico de PIC se estableció significativamente antes que en los pacientes del grupo II.

Ambros-Rudolph et al⁽⁶²⁾.En su investigación los 13 casos observados de PIC, once pacientes representaban el 6% de todas las dermatosis asociadas al embarazo, un paciente (9%) tenía antecedentes familiares de prurito asociado al embarazo, y 7 (88%) de las 8 mujeres multíparas anunciaron prurito y cambios en la piel durante embarazos anteriores. Los hallazgos de laboratorio en todos los pacientes incluyeron concentraciones séricas elevadas de aspartato aminotransferasa (62%), alanina aminotransferasa (46%) y γ -glutamyl transferasa (23%). Solo 2 pacientes (15%) se observó un aumento del nivel de bilirrubina sérica total, con un valor de 2,1 mg / dL (rango normal, 0,1-1,2 mg / dL). Los niveles totales de fosfatasa alcalina total estaban elevados en todos los pacientes. Los 10 casos tuvieron resultados anormales en las pruebas de función hepática.

Tabla 2. Pruebas utilizadas para el diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo.

N°	Título	Autor y año	Tipo de estudio	Población	Resultado
1	Estándar de referencia de la concentración total de ácidos biliares de mujeres embarazadas chinas: análisis de 11022 mujeres embarazadas chinas	Chen et al ⁽⁴⁵⁾ . 2018	Estudio retrospectivo	11,022 pacientes primigestas	<p>TSBA aumentaron de acuerdo con el trimestre y disminuyeron posterior al parto.</p> <p>Valores medios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1.54 $\mu\text{mol/L}$ (24 semanas) ✓ 2.97 $\mu\text{mol/L}$ (36 semanas) <p>Valor máximo: 13,2 $\mu\text{mol/L}$ (28 semanas)</p> <p>Punto de corte: 10 $\mu\text{mol/L}$</p>
2	Reference standard for serum bile acids in pregnancy	Egan et al ⁽⁴⁶⁾ . 2012	Análisis transversal	219 pacientes primigestas	<p>La concentración de ácidos biliares se mantiene estable durante todo el embarazo en mujeres sanas.</p> <p>Los valores oscilan de 0.3 a 9.8 $\mu\text{mol/L}$.</p>
3	Rangos de referencia de concentración de ácidos biliares en una población latina embarazada	Lee et al ⁽⁴⁷⁾ . 2013	Estudio retrospectivo	211 pacientes primigestas	<p>Los ácidos biliares totales el valor superior de 8.5 $\mu\text{mol/L}$.</p> <p>Valores medios:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 5.6 $\mu\text{mol/L}$ (2^{do} trimestre) ✓ 5.4 $\mu\text{mol/L}$ (3er trimestre)

4	Relación entre el prurito y la autotaxina en la colestasis intrahepática del embarazo	Cifci et al ⁽⁴⁸⁾ 2021	Estudio prospectivo	69 pacientes CIE y 20 mujeres embarazadas sanas	Los ácidos biliares son mayores en pacientes con CIE. Nivel medio: 38,74 ± 35,92 µmol/l Mujeres gestantes sanas (5,05 ± 1,88 µmol/l)
5	Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo	Gallardo Gaona et al ⁽⁴⁹⁾ . 2018	Estudio retrolectivo y observacional	25 expedientes de pacientes	Los ácidos biliares en el 48% de las pacientes, el 67% reportaron > 10 mmol/l. Una paciente con CIE severa (AB > 100 mmol/l)
6	Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo	Golbasi et al ⁽⁵⁰⁾ . 2022	Estudio retrospectivo	252 mujeres embarazadas (126 CIE y 126 controles)	Se determinaron los niveles de ABT, TSH y ft4. Un nivel mayor de ft4 se asocia a un > ABT.
7	En busca de una evaluación precisa de la colestasis	Martinefski et al ⁽⁵²⁾ . 2012	Estudio descriptivo-prospectivo	38 mujeres embarazadas sanas y 32 pacientes con CIE	De 32 pacientes con CIE; ✓ 23 (prurito alto) ✓ 9 (prurito bajo)

	intrahepática del embarazo				Pacientes sanas TSBA por encima del valor de corte de (11 μm).
8	Predictores de resultado neonatal adverso en colestasia intrahepática del embarazo	Martinovic Titiro y Carvajal et al ⁽⁵³⁾ .	Cohorte retrospectiva	233 pacientes CIE	Grupo 1 AB: 10 - 39,9 $\mu\text{mol/L}$ (152 pacientes) Grupo 2 TSBA: 40 - 99,9 $\mu\text{mol/L}$ (55 pacientes) Grupo 3 TSBA \geq 100 $\mu\text{mol/L}$ (26 pacientes).
9	Resultados perinatales con colestasis intrahepática del embarazo en embarazos gemelares	Liu et al ⁽⁵⁴⁾ .	estudio de cohorte retrospectivo	1,319 paciente CIE	163 pacientes: ácidos biliares (40-99 $\mu\text{mol/L}$)
10	Intrahepatic cholestasis of pregnancy - Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study	Huri et al ⁽⁵⁵⁾ . 2022	Estudio transversal	612 pacientes gestantes	4,4-14,1 $\mu\text{mol/L}$ TSBA (ayunas) 4,7-20,2 $\mu\text{mol/L}$ TSBA posprandial.

11	Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo	Ibargüengoitia-Ochoa et al ⁽⁵⁶⁾ . 2021	Estudio descriptivo, retrospectivo transversal	67 paciente primigestas	Ácidos biliarios máximos 10-39 $\mu\text{mol/L}$ (32 pacientes) 40-99 $\mu\text{mol/L}$ (12 pacientes) ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ (23 pacientes)
12	Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales	Palacios-Llorente et al ⁽²⁴⁾ . 2019	Estudio de cohorte, retrospectivo	134 pacientes	Elevadas concentraciones de ácidos biliarios.
13	La colestasis intrahepática grave del embarazo es un factor de riesgo de preeclampsia en embarazos únicos y gemelares	Raz et al ⁽⁵⁸⁾ . 2015	Estudio descriptivo y retrospectivo	78 mujeres (54 embarazos de feto único y 24 embarazos gemelares)	TSBA >10 $\mu\text{mol/L}$
14	Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With	Geenes et al ⁽⁵⁹⁾ .	Estudio prospectivo de cohortes	713 paciente con CIE	Niveles séricos de ácidos biliarios: ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$

	Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study	2013			
15	Predictores de resultados neonatales adversos en la colestasis intrahepática del embarazo	Kawakita et al ⁽⁶¹⁾ . 2015	Estudio retrospectivo	233 pacientes Estudio periodo de 18 meses	Grupo 1: 152 pacientes Ácidos Biliares Totales: 10 - 39,9 µmol/L Grupo 2: 55 pacientes Ácidos Biliares Totales 40 - 99,9 µmol/L Grupo 3: 26 pacientes Ácidos Biliares Totales ≥ 100 µmol/L
16	La importancia del análisis de los niveles séricos de ácidos biliares y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en	Ambros-Rudolph et al ⁽⁶²⁾ . 2017	Estudio retrospectivo	Los 13 casos de CIE observados (11 pacientes)	30 ± 4 semanas de gestación Los niveles séricos totales de ácidos biliares: elevados en todos los pacientes. Ácidos Biliares Séricos totales: 13 99 µmol/L (0-6 µmol/L)

	la colestasis intrahepática del embarazo: una serie de casos de Europa central				
--	--	--	--	--	--

TSBA: ácidos biliares totales, AB: ácidos Biliares, LSN: Límite Superior Normal.

Análisis.

En la tabla 2, se describe las pruebas para el diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo, son varios autores que fundamentan sus criterios, basados en las pruebas de este perfil. Los ácidos biliares (AB) demuestra la forma más precisa para el diagnóstico de esta patología, se debe considerar que, en la colestasis hepática, se presenta una variedad de desórdenes, que afectan la vía intra o extrahepática.

Discusión

Chen et al⁽⁴⁵⁾. En su estudio de 11,022 pacientes mayores de 18 años con embarazo único, la cuales asistieron a un control prenatal en el hospital Mujeres, Escuela de Medicina, Universidad de Zhejiang, China. En la cual los Ácidos biliares totales se acrecentaron de acuerdo al trimestre y se determinaron diferentes rangos de referencia para la concentración de TBA para cada trimestre. El nivel de TBA se elevó constantemente de las 24 semanas (1,54 μ mol/L) y en la semana 36 (2,97 μ mol/L) de embarazo. El valor máximo fue a las 28 semanas con 13,2 μ mol/L y tendió a reducir después del parto (2,31 μ mol/L). Los niveles de TBA aumentan durante la edad gestacional y luego disminuyen drásticamente después del parto.

Egan et al⁽⁴⁶⁾. Reclutó a 219 mujeres gestantes sanas con embarazo único y un índice de masa corporal menor a 40 donde se analizaron los niveles de SBA a las 12, 20, 28 y 36 semanas de gestación e incluso 72 horas después del alumbramiento. La mayoría fueron mujeres europeas blancas, con una edad media de 30 años y un IMC medio de 25. Los valores de SBA oscilaron entre 0,3 y 9,8 μ mol/l. Los valores de ácidos biliares en embarazos sin complicaciones son constantes, independientemente de la gestación, y no existieron cambios reveladores a lo largo del embarazo.

Mientras que Lee et al⁽⁴⁷⁾. en su estudio de 211 mujeres latinas primigestas, indicó que los valores medios en el segundo y tercer trimestre fueron 5.6 μ mol/L 5.4 μ mol/L respectivamente. EL valor superior de los ácidos biliares totales es de 8.5 μ mol/L fue notablemente más bajo que el rango de referencia proporcionado (4,5 a 19,2 μ mol/L).

Cifci et al⁽⁴⁸⁾. estudiaron a 69 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) y 20 embarazadas sanas. Se observó que el nivel medio de ácidos biliares en suero es mayor en las pacientes con CIE (38,74 \pm 35,92 μ mol/l) que en las mujeres

embarazadas sanas ($5,05 \pm 1,88 \mu\text{mol/l}$). Aunque los niveles medios de autotaxina fueron altos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo no existió una diferencia significativa entre las gestantes con colestasis en comparación con las mujeres embarazadas sanas.

Gallardo Gaona et al⁽⁴⁹⁾, obtuvieron un total de 25 pacientes donde se confirmó la elevación de las transaminasas, en la que predominó la elevación de TGP en 22 pacientes, a diferencia de la TGO en 21 pacientes, con un valor máximo de 276 UI/l y 327 UI/l, respectivamente, de las cuales 8 pacientes cursaron con elevación de ácidos biliares se reportaron por encima de lo normal 10 mmol. Una de las pacientes se diagnosticó con CIE severa ya que sus ácidos biliares fueron de 128 mmol ($\text{AB} > 100 \text{ mmol/l}$).

Sin embargo, Golbasi et al⁽⁵⁰⁾, evaluaron las pruebas hormonales de función tiroidea (TSH, ft4) en el tercer trimestre y los niveles de ABT de un total de 252 mujeres embarazadas, 126 con CIE y 126 con controles. Los niveles séricos maternos de AST, ALT y bilirrubina total fueron elocuentemente mayores en el grupo de CIE ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,042$), y el nivel intermedio de ABT fue significativamente mayor en el grupo de CIE ($5,69 \pm 1,23$ frente a $2,64 \pm 31,61$; $p < 0,001$). No tuvo discrepancias en los niveles de TSH entre los dos grupos, pero el nivel de ft4 fue significativamente mayor en el grupo de CIE ($p = 0,003$).

Martinefski et al⁽⁵²⁾, ejecutaron un estudio con 38 mujeres embarazadas sanas y 32 pacientes con CIE en el tercer trimestre del embarazo en el Hospital de Clínicas “José de San Martín” de la ciudad de Buenos Aires. De las 32 gestantes con CIE, 23 tenían una puntuación alta de prurito y 9 pacientes con puntaje de prurito bajo, no se observaron diferencias en las pruebas de función hepática de rutina de mujeres con PIC con poco prurito y embarazos normales. Sin embargo, los análisis bioquímicos; AST ($92,0 \pm 13,2 \text{ UI/L}$), ALT ($128 \pm 25 \text{ UI/L}$), ALP ($674 \pm 50 \text{ UI/L}$), bilirrubina total ($0,83 \pm 0,08 \text{ mg/ml}$), aumentaron en las mujeres con PIC y puntaje alto de prurito.

Martinovic Titiro y Carvajal et al⁽⁵³⁾. Mencionaron que en las 233 pacientes con diagnóstico clínico de colestasia intrahepática del embarazo fueron divididas en grupos según el nivel de ácidos biliares totales; en el primer grupo los ácidos biliares totales fueron de 10 – 39,9 $\mu\text{mol/L}$ en 152 pacientes, en el grupo 2 los ácidos biliares totales de 40 a 99,9 $\mu\text{mol/L}$ en 55 pacientes y el Grupo 3 los ácidos biliares totales fueron mayores o iguales a 100 $\mu\text{mol/L}$ en

26 pacientes. El incremento de los niveles de TSBA se relaciona con el aumento de las transaminasas y nivel total de las bilirrubinas.

Liu et al⁽⁵⁴⁾. En su estudio de cohorte retrospectivo de señoras que dieron a luz en un centro obstétrico terciario en Shanghái, China. Un total de 129 con embarazos gemelares y 273 embarazos únicos se complicaron por ICP. De los 1,319 casos de colestasis intrahepática del embarazo, los 163 pacientes se observó los niveles de ácidos biliares entre 40 a 99 $\mu\text{mol/L}$, los cuales no se asocian con el aumento del riesgo de muerte fetal intrauterina.

Otros autores como Huri et al⁽⁵⁵⁾.consideraron importante la hora y el intervalo de tiempo para la toma de muestra de los analitos pertenecientes al perfil hepático, como lo demuestran es su estudio transversal con una población de 612 mujeres gestantes, donde se realizaron el análisis de TSBA en ayunas 538 muestras desde 8-14h de ayuno y postprandial 377 muestras de 2 h después de ingerir alimentos, mediante un ensayo espectrofotométrico enzimático automatizado, y obtuvieron un intervalo de valores de TSBA en ayunas de 4,4-14,1 $\mu\text{mol/L}$ ((14 $\mu\text{mol/L}$) y 4,7-20,2 $\mu\text{mol/L}$ para TSBA posprandial (20 $\mu\text{mol/L}$). Los valores posprandiales fueron significativamente más altos que los valores en ayunas, con una mediana de aumento de 1,0 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,0001$).

Otro lado, Palacios-Llorente et al⁽²⁴⁾, mostraron un estudio de cohorte, retrospectivo, en 271 pacientes embarazadas, destacan 134 mujeres con colestasis intrahepática con una edad media de 29, las pruebas hepáticas evidenciaron elevadas concentraciones de transaminasas y ácidos biliares.

Raz et al⁽⁵⁸⁾, mencionaron que, en 78 mujeres embarazadas (54 únicos, 24 embarazos gemelares) diagnosticadas con Colestasis Intrahepática Gestacional demuestran enzimas hepáticas elevadas y ácidos biliares totales elevados ($>10 \mu\text{mol/L}$).

Geenes et al⁽⁵⁹⁾, realizaron un estudio prospectivo de cohortes en un periodo de junio de 2010 a mayo de 2011, observaron niveles séricos de ácidos biliares $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ en cualquier momento durante el embarazo.

Kawakita et al⁽⁶¹⁾, consideraron un estudio retrospectivo con una población de 233 pacientes dentro de 18 meses con colestasis intrahepática gestacional, se dividieron en grupo según el nivel plasmático de ácidos biliares totales, primer grupo 152 pacientes los ácidos biliares totales 10 - 39,9 $\mu\text{mol/L}$, en el segundo grupo de 55 pacientes demostraron los ácidos biliares totales 40 - 99,9 $\mu\text{mol/L}$, grupo 3 de 26 pacientes en los ácidos biliares totales ≥ 100

$\mu\text{mol/L}$, el aumento de los niveles de ácidos biliares se asoció con aumento de las transaminasas y nivel total de bilirrubina ($p < 0,05$).

Ambros-Rudolph et al⁽⁶²⁾, realizaron estudio retrospectivo de 13 casos con CIE en 11 pacientes en una media de 30 ± 4 semanas de gestación, Lo más importante para el diagnóstico de CIE es una elevación notable ($>11 \mu\text{mol/L}$) de los niveles séricos totales de ácidos biliares.

Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas en pacientes con CIE.

Nº	Título	Autores	Manifestaciones Predominantes	Manifestaciones secundarias	Trimestre de embarazo
1	Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico.	Contreras Omaña et al ⁽²¹⁾ .	Prurito manos y pies	Fatiga Desnutrición	3 ^{er} trimestre de embarazo.
2	Colestasis intrahepática del embarazo	Madrigal et al ⁽³⁰⁾ .	Prurito	Ictericia Coluria Acolia	3 ^{er} trimestre de embarazo.
3	Colestasis Intrahepática gestacional.	Yanque Robles et al ⁽³⁷⁾ .	Prurito palmas manos y pies	—————	3er trimestre de embarazo
4	Manejo de la Colestasis Intrahepática del Embarazo: Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Obstetricia y Medicina Prenatal - Sección de Trastornos de la Maternidad	Hagenbeck et al ⁽³⁸⁾ .	Prurito manos y pies	Fatiga	2do – 3er trimestre de gestación
5	Colestasis intrahepática	Collares et al ⁽³⁹⁾ .	Prurito e ictericia	Excoriaciones o prurigo nodularis	3 ^{er} trimestre de embarazo.

6	Colestasis intrahepática del embarazo	Puyl y Beuers et al ⁽⁴²⁾ .	Prurito manos y pies	Ictericia	3 ^{er} trimestre de embarazo.
7	Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía	Gonzales blanco et al ⁽⁶⁴⁾ .	Prurito generalizado	Ictericia Dolor abdominal Acolia Coluria Disuria	3 ^{er} trimestre de embarazo.
8	Colestasis Intrahepática del embarazo más Sepsis	Ñauta et al ⁽⁶⁵⁾ .	Prurito manos y pies	Astenia Anorexia Nausea Vómito Acolia Coluria	3 ^{er} trimestre de embarazo.
9	¿What would you do with a 29-weeks pregnant woman with generalised pruritus?	Moreno y López Faraldo et al ⁽⁶⁶⁾ .	Prurito palmas manos y pies	Disuria Coluria Dolor abdominal Vomito Ictericia	2do – 3er trimestre de embarazo
10	Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature	Hubschmann et al ⁽⁶⁷⁾ .	Prurito intenso	—————	3er trimestre de embarazo
11	Colestasis y listeriosis en el tercer trimestre de la gestación	Martínez-Montero et al ⁽⁶⁸⁾ .	Prurito intenso	Insomnio Náuseas Malestares abdominales	3er trimestre de embarazo

12	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report of Third-Trimester Onset of the Disease	Bakhsh et al ⁽⁶⁹⁾ .	Prurito intenso	—————	2do – 3er trimestre de embarazo
13	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Role of Baby's Sex on Itch Severity and Bile Acid Levels	Bartolone et al ⁽⁷⁰⁾ .	Prurito intenso	—————	1er trimestre de embarazo
14	An Unusual Case of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy at Five Weeks Gestation	Wongjarupong et al ⁽⁷¹⁾ .	Prurito palmas manos y pies	Malestar Dolor abdominal	3er trimestre de embarazo
15	Cholestasis: an updated approach	del Valle Díaz et al ⁽⁷²⁾ .	Prurito intenso	Vómito Acolia Coluria	3er trimestre de embarazo
16	Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy	Ozkan et al ⁽⁷³⁾ .	Prurito palmas manos y pies	Ictericia	3er trimestre de embarazo

Análisis.

En la tabla 3, se describen las principales manifestaciones clínicas en pacientes con CIE, en las publicaciones analizadas, se hace referencia al segundo y tercer trimestre de gestación en la cual aparece la sintomatología más frecuente que es el prurito, hay reportes de ciertos casos en los cuales los síntomas aparecen a las 8 semanas de gestación, también se cita la aparición de síntomas sistémicos de colestasis con presencia de orina oscura y heces pálidas.

Discusión.

Contreras-Omaña et al⁽²¹⁾, mencionaron que la mayoría de los pacientes con colestasis intrahepática gestacional su manifestación principal es el prurito, se diagnosticaron ca en el tercer trimestre de embarazo, además se puede observar la fatiga y desnutrición.

En el estudio realizado por Madrigal et al⁽³⁰⁾, en donde demostraron que las manifestaciones predominante en la colestasis intrahepática gestacional es el prurito se observa en las palmas y plantas puede llegar a las extremidades y como ultimo en el tronco y cara esta se incrementa por la noche, a medidas del embarazo siga avanzando se vuelve más severo, además con síntomas secundarios tales como ictericia en grados variables, coluria y acolia, se observa en mujer embarazadas de 3^{er} trimestre.

Collares et al⁽³⁹⁾, indicaron que el prurito representa el problema clínico más frecuente, de intensidad variable, en ocasiones invalidante para el paciente y de difícil manejo terapéutico, afecta típicamente a palmas y plantas de manos y pies otro síntomas que se puede manifestar son excoriaciones y prurito nodular.

Hagenbeck et al⁽³⁸⁾, mostraron que la colestasis intrahepática gestacional se manifiesta después de la semana 30 de gestación; en finales del segundo y principios del tercer trimestre se manifiesta síntomas como el prurito, a veces también hay síntomas secundaria como la fatiga.

Pusl y Beuers et al⁽⁴²⁾, en sus publicaciones coinciden que el prurito es el principal síntoma clínico también indican la presencia de astenia como una manifestación secundaria en las pacientes con CIE, y relacionándolo al periodo de gestación en las que aparecen estas características, en el tercer trimestre de embarazo. En el 10 al 15% de los casos se presenta una ictericia leve con niveles sanguíneos de bilirrubina conjugada que están ligeramente

aumentados, mujeres con antecedentes de colestasis, presentan tasas altas de desarrollo de cálculos biliares y colecistitis.

Otros autores como González-Blanco et al⁽⁶⁴⁾, mencionaron la colestasis intrahepática gestacional, generalmente aparecen en el tercer trimestre del embarazo, se asocia con el prurito en manos y pies, incluyendo anorexia, náuseas, vómito, acolia y coluria.

Ñauta et al⁽⁶⁵⁾, indicaron que esta hepatopatía se aprecia en el segundo o tercer trimestre del embarazo con prurito intenso en las palmas de las manos y plantas de los pies, en diferentes casos astenia, anorexia, náusea y vómito y acolia.

Moreno y López Faraldo et al⁽⁶⁶⁾, Demostraron que el prurito suele ser generalizado o confinado a palmas y plantas, empeora por las noches y solo existen lesiones de rascado además de la disuria, coluria, heces normales, dolor abdominal, vomito, ictericia se demuestra en el tercer trimestre de embarazo.

De acuerdo al estudio que realizaron Yanque-Robles et al⁽³⁷⁾ y Hubschmann et al⁽⁶⁷⁾, en la colestasis Intrahepática gestacional se manifiesta durante el tercer trimestre de embarazo y su característica principal es prurito en las palmas de manos y plantas pies, con el tiempo puede ocurrir cambios secundarios en la piel excoriaciones menores a nódulos pruriginosos severo.

Martínez-Montero et al⁽⁶⁸⁾, analizaron que la colestasis intrahepática es una forma reversible de colestasis, de causa desconocida y específica de la gestación, en el tercer trimestre, con síntomas principal el prurito y otro como el insomnio, náuseas, y malestares abdominales

Bakhsh et al⁽⁶⁹⁾ y Bartolone et al⁽⁷⁰⁾, En su estudio mencionaron que existen casos en los que suelen presentarse la CIE a partir del primer trimestre de la gestación con o sin la presencia del síntoma inicial como es el prurito. En cambio Wongjarupong et al⁽⁷¹⁾, menciona en su estudio que la colestasis intrahepática se manifiesta en el tercer trimestre del embarazo sin embargo existen algunos casos que inician al primer trimestre de la gestación. Su síntoma predominante es el prurito materno en la cual existirá un mayor riesgo de muerte fetal intrauterina.

del Valle Díaz et al⁽⁷²⁾, manifestaron que el cuadro clínico a consecuencia de la colestasis es el prurito el cual puede estar generalizado o puede localizarse principalmente

en las palmas de las manos y las plantas de los pies con una intensidad variable. Además de manifestarse el aspecto ictérico, la coluria, hipocolia o acolia.

Ozkan et al⁽⁷³⁾, Suele aparecer en el tercer trimestre y se caracteriza por prurito de leve a intenso que comienza después de la semana 30 de gestación, el cual empieza en palmas y plantas de los manos, y empeora por la noche y que por lo general se resuelve a las 48 horas posteriores al parto. La ictericia es poco común en el CIE, pero puede presentarse en la primera y cuarta semana después del prurito.

Todo esto se correlaciona con los ensayos de laboratorio, antecedentes familiares y de alteraciones en la función hepática para un mejor diagnóstico y pronóstico de esta patología el pronóstico materno es bueno y los síntomas se resuelven rápidamente después del parto, acompañado de la normalización de las pruebas hepáticas séricas.

Tabla 4. Factores de riesgo significativos que llegan a influir en personas gestantes.

N°	AUTORES/AÑO DE PUBLICACIÓN	Factores de riesgo						
		Patologías o mutaciones genéticas	Gestante mayor a 35 años	Embarazos multifetales o personas multíparas	Tratamiento de fecundación <i>in vitro</i>	Predisposición a padecer colestasis inducida por infecciones (VHC), medicamentos (antibióticos) u	Anticonceptivos orales	Niveles bajos de selenio y vitamina D
1	Marschall et al ⁽⁷⁴⁾ 2013	X	X	X		X		
2	Piechota Jelski et al ⁽⁷⁵⁾ 2020	X	X	X		X	X	

3	Jurk et al ⁽⁷⁶⁾ 2021	X	X	X	X	X	X	X
4	Majsterek et al ⁽⁷⁷⁾ 2022	X	X	X	X	X		X
5	Poma et al ⁽⁷⁸⁾ 2013	X		X				
6	Virginia et al ⁽⁷⁹⁾ 2021	X		X	X		X	

Análisis

La etiología de la CIE es difícil de determinar y multifactorial, es decir, que gracias a una combinación de distintos factores o circunstancias se puede favorecer su aparición. A pesar de ello existen avances y estudios que tratan de describir aquellos factores asociados.

Como ya hemos mencionado anteriormente, la CIE es generada por alteraciones en el transporte hepatobiliar provocando retención de sustancias (ácidos biliares, entre otros) excretadas fisiológicamente con la bilis. Dicha retención conduce a niveles sanguíneos elevados de estas sustancias con acumulación en órganos que da como resultado una disfunción orgánica, afectando tanto a la persona gestante como al producto de gestación.

Son diversos los factores que conducen a esta patología, pero entre los más importantes se encuentra la disposición genética. Autores como Marshall et al⁽⁷⁴⁾; Piechota y Jelski et al⁽⁷⁵⁾ y Majsterek et al⁽⁷⁷⁾, concuerdan que las mutaciones genéticas alteran la expresión o función de los transportadores unidos a la membrana, como ABCB4, ABCB11 Y ATP8B1.

Discución

Piechota y Jelski et al⁽⁷⁵⁾, mencionaron que las mutaciones de ABCB4 (MDR3) intervienen en la secreción biliar de fosfolípidos, que se pueden observar en

aproximadamente el 16% de todos los casos de CIE. Los fosfolípidos biliares son responsables de la neutralización de los efectos detergentes de las sales biliares hidrófobas mediante la formación de micelas mixtas. Por lo tanto, los defectos de la proteína ABCB4 pueden provocar colestasis intrahepática. Sin embargo, los trastornos de la codificación de la proteína ABCB4 también pueden ocurrir en la colelitiasis hereditaria asociada a fosfolípidos bajos (LPAC) y la colestasis inducida por fármacos.

Jurk et al⁽⁷⁶⁾, indicaron los diferentes factores como mutaciones genético, embarazos multiparas o de mayor de 35 años además una fecundación in vitro, Predisposición a padecer colestasis inducida por infecciones (VHC), medicamentos (antibióticos) u otros, Anticonceptivos orales y Niveles bajos de selenio y vitamina D.

Poma et al⁽⁷⁸⁾, mencionaron los factores genéticos tiene una alta incidencia importante para la CIE en ciertas familias y en grupos étnicos ya que este gen ABCB11 hace que las sales biliares (BSEP) y mutaciones causan colestasis Patologías o mutaciones genéticas.

Virginia et al⁽⁷⁹⁾, En el artículo indica en la etiología hormonal son mayores los embarazos múltiples, igualmente con mayor frecuencia embarazos por Fecundación in Vitro y mujer que toman anticonceptivos previos al embarazo esto ocurre generalmente en el tercer trimestre de embarazo, en las mutaciones genéticas (ABCB11, ABCB4) Codifica para proteínas transportadores (BSEP, MDR3) a nivel hepatocelular y colangiocitos 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.

CAPÍTULO V.

CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

Conclusiones.

- La interpretación del diagnóstico del perfil hepático para el desarrollo de colestasis intrahepático gestacional, se presentan por la elevación sérica de la concentración de ácidos biliares totales, el aumento de los ácidos biliares mayor a 40 $\mu\text{mol/L}$, las transaminasas hepáticas elevadas; la alanina transaminasa (ALT, TGP) es más sensible que el aspartato transaminasa (AST, TGO) en el diagnóstico de la colestasis, pudiendo estar elevada hasta 30 veces su rango normal, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina puede llegar a aumentar 4 veces su valor. Por lo tanto, la prueba de nivel de ácidos biliares séricos es el parámetro más importante en el diagnóstico de mujeres gestantes. Los parámetros bioquímicos en mujeres gestantes pueden ser normales o hallarse en un aumento moderado como; los ácidos biliares, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y las transaminasas, pero siempre dentro de sus rangos normales. Si estos valores se exceden visiblemente estamos frente a una colestasis intrahepática del embarazo.
- En la colestasis intrahepática del embarazo, la manifestación clínica predominante, es el prurito, el cual es generalizado y severo en la palma de manos y plantas de los pies, suele presentarse desde el primer trimestre del embarazo, en menor grado se presenta, anorexia y el malestar general, coluria, acolia. Otra manifestación predominante esta la ictericia con un 25% de los casos, se aprecia tras semanas a la aparición del prurito, estas dos manifestaciones casuales lo citan varios autores y están presentes en todos los casos de CIE. La diferencia del prurito generalizado con lesiones o sin lesiones cutáneas con el 45 %, esta manifestación suele presentarse desde finales del segundo trimestre a inicios de tercer trimestre de la gestación, la sensación de picazón se puede extender en las extremidades o en el tronco a medida que va avanzando en el embarazo también se pueden involucrar otras áreas como las nalgas y el abdomen, en general pueden presentarse sin una erupción o con lesiones en la piel.
- Los factores de riesgo de CIE, están asociados con los antecedentes, familiares, gestacionales y son grandes marcadores de pronóstico y riesgo fetal y neonatal,

los estudios de laboratorio de la gestante con CIE en el post parto marcan la normalización de los valores bioquímicos comparados con la etapa diagnóstica.

Recomendaciones.

- ✓ Se recomienda a las instituciones de salud implementar un protocolo de atención prioritaria en colestasis intrahepática gestacional con la finalidad de realizar un diagnóstico prematuro y apropiado para si evitar eventos de adversos fetales.
- ✓ El cuidado gestacional y monitoreo fetal son fundamentales para prevenir el sufrimiento fetal y para descartar otras enfermedades hepáticas del embarazo en las que incluyen, el hígado graso agudo y el síndrome HELLP, hepatitis virales, los cálculos en vesícula biliar y tumores.
- ✓ Se debe considerar la interrupción de la gestación, cuando la concentración de ácidos biliares se eleve de forma alarmante con respecto a los niveles de referencia o valores basales, según el laboratorio donde se realice el estudio, la lactancia materna no está contraindicada en el posparto.
- ✓ Proponer la ejecución de un análisis de prevalencia a grado nacional debido a que existen diferentes complicaciones fetales las cuales con lleva la colestasis obstétrica siendo una de ellas el peligro de óbito fetal con la intención de reconocer los factores de riesgo más significativos que influyen en las gestantes.

Bibliografía.

1. Organización Mundial de la Salud. La OMS señala que las embarazadas deben poder tener acceso a una atención adecuada en el momento adecuado [Internet]. [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/07-11-2016-pregnant-women-must-be-able-to-access-the-right-care-at-the-right-time-says-who>
2. Muerte-materna.pdf [Internet]. [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2015/01/Muerte-materna.pdf>
3. Sánchez Márquez P, Rey Tovar MH, Garzón MA, Echeverry T. Colestasis intrahepática benigna recurrente, un reto diagnóstico. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. enero de 2016 [citado 21 de agosto de 2023];31(1):48-51. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572016000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=es
4. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. abril de 2016;64(4):933-45.
5. Changoluiza Rodríguez VN. Plan de cuidados de enfermería para colestasis intrahepática gestacional en mujeres embarazadas atendidas en el área de maternidad del hospital general Latacunga [Internet] [bachelorThesis]. 2020 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://dspace.uniandes.edu.ec/handle/123456789/10876>
6. Arriaga López A, Rosales LA, Martínez Rodríguez LN, Pérez Barragán Y, Jiménez Juárez S, Marcial Santiago ADR, et al. Colestasis intrahepática del embarazo Un reto más para la obstetricia. Rev Fac Med México [Internet]. junio de 2021 [citado 21 de agosto de 2023];64(3):20-36. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422021000300020&lng=es&nrm=iso&tlng=es

7. Bergman H, Melamed N, Koren G. Pruritus in pregnancy: treatment of dermatoses unique to pregnancy. *Can Fam Physician Med Fam Can.* diciembre de 2013;59(12):1290-4.
8. Mei Y, Lin Y, Luo D, Gao L, He L. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 6 de julio de 2018;18(1):291.
9. Stulic M, Culafic D, Boricic I, Stojkovic Lalosevic M, Pejic N, Jankovic G, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a case study of the rare onset in the first trimester. *Medicina (Mex) [Internet].* 9 de agosto de 2019 [citado 21 de agosto de 2023];55(8):454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723234/>
10. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* marzo de 1997;12(3):211-6.
11. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 de julio de 2019;7(7):CD012546.
12. Manuel J, Lomelí M, Alicia R, Meléndrez J, Néstor M, Castro, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. 21 de agosto de 2023;
13. Dorelo R, Chiodi D, Sánchez A, Hernández N. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: early presentation and relationship with infection by the hepatitis c virus. Case reports.
14. Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J, Marciniak B, Poreba R, Oszukowski P, Wielgoś M, et al. [Clinical practice guidelines of the Team of Experts of the Polish Gynecological Society: management of the intrahepatic cholestasis of pregnancy]. *Ginekol Pol.* septiembre de 2012;83(9):713-7.

15. Quiñones JJM, Lara DSZ, Quiñones JLM. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2013;(1).
16. Toro LG, Correa EM, Calle LF, Ocampo A, Vélez SM, Toro LG, et al. Enfermedades hepáticas y embarazo. Rev Colomb Gastroenterol [Internet]. diciembre de 2019 [citado 21 de agosto de 2023];34(4):385-98. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572019000400385&lng=en&nrm=iso&tlng=es
17. Bernuau J. Hígado y embarazo. EMC - Ginecol-Obstet [Internet]. 1 de enero de 2008 [citado 21 de agosto de 2023];44(4):1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X08708002>
18. Ríos-López DG, Aranda-López Y, Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. TIP Rev Espec En Cienc Quím-Biológicas [Internet]. 2020 [citado 21 de agosto de 2023];23. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-888X2020000100205&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. Lema Rojas LD. Utilidad de las pruebas de función hepática en pacientes con COVID-19 [Internet] [bachelorThesis]. Universidad Nacional de Chimborazo; 2022 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/9450>
20. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. julio de 2014;124(1):120-33.
21. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE, Trujillo-Benavides O, Zamarripa-Dorsey F, Reyes-Dorantes AA, et al. Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG. Rev Gastroenterol México [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 21 de agosto de 2023];87(1):80-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0375090621000768>
22. Baros,A, Monica,Cirstoiu, Roxana,Bohiltea, Elvira,Bratila, Dan,Navolan, Simona,Vladareanu, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Case report.

- Gineco.eu [Internet]. 20 de mayo de 2016 [citado 21 de agosto de 2023];12(2):64-6. Disponible en: <http://gineco.eu/index.php/arhiv/74287>
23. Lorente S, Montoro MA. Colestasis gravídica. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 1 de noviembre de 2007 [citado 21 de agosto de 2023];30(9):541-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-colestasis-gravidica-13111695>
24. Palacios-Llorente MA, Ramírez-Sierra L, Campo-Campo MN, Sanín-Blair JE, Echavarría-Restrepo LG, Parra-Rodas LM, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet México [Internet]. 2019 [citado 21 de agosto de 2023];87(9):567-75. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0300-90412019000900567&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Córdoba DM, Fernández LJ. COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL.
26. Rodríguez-Pinto F, García-Pardo A, Ardila-Sierra A, Castro CA. Mielinolisis extrapontina en una paciente embarazada, con hiperémesis e hiponatremia. Reporte de un caso. Ginecol Obstet México. 2020;
27. FASGO. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso [Internet]. 2016 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/consensos>
28. Quispe Vilca LI. Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018 [Internet]. Universidad Nacional Federico Villarreal; 2019 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3038>
29. Vanterpool Héctor M, Avalos García R, Corrales Alonso S, Del Valle LLufrio P, Hernández Hernández R, Vanterpool Héctor M, et al. Comportamiento de las hepatopatías en el embarazo valoradas por gastroenterología. Rev Médica Electrónica [Internet]. junio de 2020 [citado 21 de agosto de 2023];42(3):1815-25. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242020000301815&lng=es&nrm=iso&tlng=es

30. Madrigal MP, Hines CG, Campos NC. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión sistemática. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 1 de marzo de 2022 [citado 21 de agosto de 2023];7(3):e771-e771. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/771>
31. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. julio de 2004;111(7):676-81.
32. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosdahl JK, Yawn BP, McKeon K, et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a us community: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. febrero de 2016;14(2):287-294.e1-2.
33. Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H, Chen D, et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:6679322.
34. Eslava M. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el hospital santa rosa, durante el periodo 2013-2015 [Internet]. [LIMA-PERÚ]: UNIVERSIDAD RICARDO PALMA; 2016. Disponible en: https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.14138/573/Pacheco_a.pdf?sequence=1&isAllowed=y
35. Artavia Ale, León Mv, Webb Kw. Colestasis intrahepática del embarazo. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 21 de agosto de 2023];4(6):14-23. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/196>
36. Inga Escobar JC. Colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Hipólito Unanue- Lima 2019 [Internet]. Universidad José Carlos Mariátegui; 2022 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.ujcm.edu.pe/handle/20.500.12819/1464>
37. Yanque-Robles OF. Colestasis Intrahepática gestacional. *Rev Peru Investig En Salud* [Internet]. 28 de enero de 2020 [citado 21 de agosto de 2023];4(1):37-42. Disponible en: <http://localhost/backup/index.php/repis/article/view/608>

38. Hagenbeck C, Hamza A, Kehl S, Maul H, Lammert F, Keitel V, et al. Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* agosto de 2021;81(8):922-39.
39. Collares M, Valverde M, Fernández I, Ormaechea G. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. *Arch Med Interna [Internet]*. marzo de 2014 [citado 21 de agosto de 2023];36(1):33-8. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-423X2014000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 27 de julio de 2020;7(7):CD000493.
41. Pino S, Mileny Z, Bravo R, Carlos T, Iglesias G, Agustín Á, et al. Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional.
42. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 29 de mayo de 2007 [citado 21 de agosto de 2023];2(1):26. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-26>
43. Daniela Betzabe US. Relación del perfil hepático con la morbimortalidad de pacientes COVID-19 [Internet] [bachelorThesis]. Universidad Nacional de Chimborazo; 2021 [citado 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7405>
44. RN KDP PhD, Facs TJP MD, Faaem TNP MD. Mosby(r). Guía de Pruebas Diagnósticas Y de Laboratorio. Elsevier Health Sciences; 2023. 1083 p.
45. Chen L, Wen H, Zhu B, Qian Y, He J. Reference standard of total bile acid concentration of Chinese pregnant women: analyses of 11022 Chinese pregnant women.
46. Egan N, Bartels Ä, Khashan A, Broadhurst D, Joyce C, O'Mullane J, et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*

- [Internet]. 2012 [citado 21 de agosto de 2023];119(4):493-8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2011.03245.x>
47. Lee RH, Ouzounian JG, Goodwin TM, Incerpi MH, Miller DA, Zhang K, et al. Bile acid concentration reference ranges in a pregnant Latina population. *Am J Perinatol*. mayo de 2013;30(5):389-93.
48. Cifci S, Irak K, Bayram M, Ekmen N, Kazezoglu C, Acar Z, et al. Relationship between pruritus and autotaxin in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 21 de agosto de 2023];44(2):96-102. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570520302703>
49. Gallardo Gaona JM, Lemionet Escanero D, Acevedo Gallegos S, Velázquez Torres B, Ramírez Calvo JA, Camarena Cabrera DM. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol Reprod Humana* [Internet]. 1 de septiembre de 2018 [citado 21 de agosto de 2023];32(3):131-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-perinatologia-reproduccion-humana-144-articulo-resultados-perinatales-adversos-colestasis-intrahepatica-S0187533718301055>
50. Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Omeroglu I, Ekin A, Golbasi C, et al. Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. julio de 2022 [citado 21 de agosto de 2023];68(3). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322022000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
51. Rodríguez Diéguez M, Mulet Pérez A, Arencibia Vidal É, Mencos Ariza DE, Miranda Moles Z, González Balmaseda A. Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales. *Correo Científico Méd* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 21 de agosto de 2023];22(4):593-606. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1560-43812018000400006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

52. Martinefski M, Contin M, Lucangioli S, Di Carlo MB, Tripodi V. In search of an accurate evaluation of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scientifica*. 2012;2012:496489.
53. Martinovic Titiro C, Carvajal JA. Predictores de resultado neonatal adverso en colestasia intrahepática del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. agosto de 2015 [citado 21 de agosto de 2023];80(4):348-50. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262015000400011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
54. Liu X, Landon MB, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2 de julio de 2016 [citado 21 de agosto de 2023];29(13):2176-81. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1079612>
55. Huri M, Seravalli V, Lippi C, Tofani L, Galli A, Petraglia F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy - Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. octubre de 2022;129(11):1887-96.
56. Ibarguengoitia-Ochoa F, García-Romero CS, Sepúlveda-Rivera CM, Lira-Plascencia J, Gallardo-Gómez F. Perinatal outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy in a third level center in Mexico. *Ginecol Obstet México* [Internet]. 2021 [citado 21 de agosto de 2023];89(10):760-9. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0300-90412021001000760&lng=es&nrm=iso&tlng=es
57. Chávez-Ramírez RM, Ruiz-Velasco JAV, Morel-Cerda CE, Velarde-Chávez JA, Lazcano-Becerra M, Rangel-Orozco MF, et al. Alteración de la química hepática en pacientes obstétricas críticamente enfermas. *Rev Médica MD* [Internet]. 19 de febrero de 2019 [citado 21 de agosto de 2023];9.10(2):66-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85110>
58. Raz Y, Lavie A, Vered Y, Goldiner I, Skornick-Rapaport A, Landsberg Asher Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in

- singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* septiembre de 2015;213(3):395.e1-8.
59. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* Baltim Md. abril de 2014;59(4):1482-91.
60. Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2016 [citado 21 de agosto de 2023];32(2):418-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4859035/>
61. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 2015;213(4):570.e1-8.
62. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol.* junio de 2007;143(6):757-62.
63. Estiú C, Frailuna MA, Dericco M, Repetto J, Gestacional G de IP sobre CI. Guía de Práctica Clínica: colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá, actualizada a Mayo 2011. *Rev Hosp Materno Infantil Ramón Sardá* [Internet]. 2012 [citado 21 de agosto de 2023];31(3):125-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91225251005>
64. González-Blanco R, Mortara-Gómez ÁS, Martínez-Urbe A, Arias-Loza R, Sanginés-Martínez A. Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet México* [Internet]. 2013 [citado 25 de agosto de 2023];81(11):652-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46413>
65. Ñauta J. Caso Clínico Colestasis Intrahepática del embarazo más Sepsis.

66. Moreno B, López Faraldo Á. ¿Qué haría usted ante una paciente gestante de 29 semanas y prurito generalizado? *Med Fam SEMERGEN* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 25 de agosto de 2023];40(7):392-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-que-haria-usted-ante-una-S1138359314001610>
67. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *AJP Rep* [Internet]. marzo de 2016 [citado 25 de agosto de 2023];6(1):e38-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4737626/>
68. Martínez-Montero I, Segura Ortega V, Martínez Jiménez L, García Jiménez A, Unzetabarrenetxea Barrenetxea O, Pérez Rodríguez AF. Colestasis y listeriosis en el tercer trimestre de la gestación. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 25 de agosto de 2023];36(3):569-75. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1137-66272013000300023&lng=es&nrm=iso&tlng=es
69. Bakhsh HA, Elawad MM, Alqahtani RS, Alanazi GA, Alharbi MH, Alahmari RA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report of Third-Trimester Onset of the Disease. *Cureus*. noviembre de 2022;14(11):e31926.
70. Bartolone S, Mayrovitz HN, Bartolone S, Mayrovitz HN. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Role of Baby's Sex on Itch Severity and Bile Acid Levels. *Cureus* [Internet]. 24 de marzo de 2021 [citado 25 de agosto de 2023];13(3). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/54327-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-role-of-babys-sex-on-itch-severity-and-bile-acid-levels>
71. Wongjarupong N, Bharmal S, Lim N, Wongjarupong N, Bharmal S, Lim N. Never Too Soon: An Unusual Case of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy at Five Weeks Gestation. *Cureus* [Internet]. 19 de septiembre de 2020 [citado 25 de agosto de 2023];12(9). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/40958-never-too-soon-an-unusual-case-of-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-at-five-weeks-gestation>
72. del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Medina González N, Sánchez Vega J. Colestasis: un enfoque actualizado. *MEDISAN* [Internet]. julio de 2017 [citado 25 de

- agosto de 2023];21(7):876-900. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192017000700014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
73. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21 de junio de 2015 [citado 25 de agosto de 2023];21(23):7134-41. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i23/7134.htm>
74. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* Baltimore Md. octubre de 2013;58(4):1385-91.
75. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med* [Internet]. 6 de mayo de 2020;9(5):1361. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384779/>
76. Jurk SM, Kremer AE, Schleussner E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. agosto de 2021 [citado 27 de agosto de 2023];81(8):940-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354350/>
77. Majsterek M, Wierzchowska-Opoka M, Makosz I, Kreczyńska L, Kimber-Trojnar Ż, Leszczyńska-Gorzela B. Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Diagnostics* [Internet]. 9 de noviembre de 2022 [citado 27 de agosto de 2023];12(11):2746. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9688989/>
78. Poma PA. Colestasis del embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. julio de 2013 [citado 27 de agosto de 2023];59(3):207-24. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2304-51322013000300011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
79. Virginia M, Javier O, Cristina P. Colestasis intrahepática del embarazo: asociación entre factores de riesgo y elevación de ácidos biliares.

ANEXOS

Anexo 1 Pruebas de función hepática durante el embarazo.

Pruebas hepáticas en el embarazo normal		
Pruebas no afectadas	Pruebas afectadas	
	Disminuyen	Aumentan
Aminotransferasas (ALT,AST)		
Tiempo de protrombina	Albumina	Fosfatasa alcalina
Ácidos biliares en ayunas.	Bilirrubina	Volumen de la vesícula y su volumen residual (en la ecografía después de la contracción).
	Gamma glutaril transferasa	

Fuente:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230451322013000300011

Anexo 2 Ficha técnica de la determinación de aspartato aminotransferasa GOT (AST)
Sprinreact.



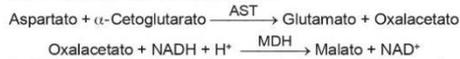
GOT (AST)

GOT (AST)
NADH. Cinético UV. IFCC rec.**Determinación cuantitativa de aspartato aminotransferasa GOT (AST) IVD**

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La aspartato aminotransferasa (AST) inicialmente llamada transaminasa glutamato oxaloacética (GOT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH:



La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinada fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de AST en la muestra ensayada¹.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La AST es una enzima intracelular, se encuentra en niveles altos en el músculo del corazón, las células del hígado, las células del músculo esquelético y en menor cantidad en otros tejidos.

Aunque un nivel elevado de AST en suero no es específico de enfermedad hepática se emplea principalmente para su diagnóstico y seguimiento, junto con otras enzimas como la ALT y ALP. También se utiliza en el control post-infarto, en pacientes con desórdenes del músculo esquelético, y en otras afecciones^{1,4,5}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
Tampón	L-Aspartato	200 mmol/L
R 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrato	Lactato deshidrogenasa (LDH)	800 U/L
	Malato deshidrogenasa (MDH)	600 U/L
	α -Cetoglutarato	12 mmol/L

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT):

Ref: 1001160 Dissolver (→) un comprimido de R2 Substrato en un vial de R1.

Ref: 1001161 Dissolver (→) un comprimido de R2 Substrato en 15 mL de R1.

Ref: 1001162 Dissolver (→) un comprimido de R2 Substrato en 50 mL de R1.

Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.

Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 72 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar las tabletas si aparecen fragmentadas.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia del Blanco a 340 nm < 1,00.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 340 nm.
- Baño termostabilizable a 25°C, 30°C ó 37°C (\pm 0,1°C)
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma¹. Estabilidad de la muestra: 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

1. Condiciones del ensayo:

Longitud de onda:340 nm

Cubeta:1 cm paso de luz

Temperatura constante:25°C / 30°C / 37°C

2. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.

3. Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,0
Muestra (μ L)	100

4. Mezclar, incubar 1 minuto.

- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronometro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio del incremento de absorbancia por minuto ($\Delta A/\text{min}$).

CÁLCULOS

$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de AST}$

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μ mol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas

Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,37	2,08
30°C	0,73	1,00	1,54
37°C	0,48	0,65	1,00

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

	25°C	30°C	37°C
Hombres	Hasta 19 U/L	26 U/L	38 U/L
Mujeres	Hasta 16 U/L	22 U/L	31 U/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0 U/L hasta el límite de linealidad 360 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con CINA 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.

Precisión:

Media (U/L)	Intraserie (n= 20)		Interserie (n= 20)	
	55,5	165	55,0	162
SD	1,30	3,44	0,92	2,52
CV (%)	2,35	2,07	1,68	1,55

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,00051 $\Delta A/\text{min}$.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r^2): 0,98277.

Ecuación de la recta de regresión: $y = 0,9259x - 5,1685$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Los anticoagulantes de uso corriente como la heparina, EDTA oxalato o fluoruro no afectan los resultados. La hemólisis interfiere con la determinación¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la AST^{2,3}.

NOTAS

SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St. Louis. Toronto. Princeton 1984; 1112-1116.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz NW et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001160	Cont.	R1: 20 x 2 mL, R2: 20 → 2 mL
Ref: 1001161		R1: 1 x 150 mL, R2: 10 → 15 mL
Ref: 1001162		R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL

BEIS09-E 29/12/15

SPINREACT, S.A./S.A.U Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente: https://www.spinreact.com.mx/public/_pdf/41270.pdf

Anexo 3 Ficha técnica de la determinación de alanina aminotransferasa GPT (ALT) Spinreact.



CE GPT (ALT)-LQ

GPT (ALT)

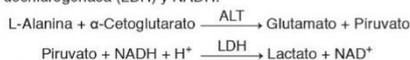
NADH. Cinético UV. IFCC rec. Líquido

Determinación cuantitativa de alanina aminotransferasa GPT (ALT) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La alanina aminotransferasa (ALT) inicialmente llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α -cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y NADH:



La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de ALT en la muestra ensayada.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La ALT es una enzima intracelular, se encuentra principalmente en las células del hígado y el riñón.

Su mejor aplicación es en el diagnóstico de las enfermedades del hígado. Se observan niveles elevados en enfermedades hepáticas como la hepatitis, enfermedades de los músculos y traumatismos.

Cuando se emplean en conjunción con la AST ayuda en el diagnóstico de infartos de miocardio, ya que el valor de la ALT se mantiene dentro de los límites normales y aumenta en los niveles de AST^{1,4,5}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1 Tampón	TRIS pH 7,8	100 mmol/L
	Lactato deshidrogenasa (LDH) L-Alanina	1200 U/L 500 mmol/L
R 2 Substrato	NADH	0,18 mmol/L
	α -Cetoglutarato	15 mmol/L

PRECAUCIONES

R1: H290-Puede ser corrosivo para los metales.
Seguir los consejos de prudencia indicados en la FDS y etiqueta del producto.

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT):
Mezclar: 4 vol. (R1) Tampón + 1 vol. de (R2) Substrato.

Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 72 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia del blanco a 340 nm < 1,00.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 340 nm.
- Baño termostatable a 25°C, 30°C ó 37°C ($\pm 0,1^\circ\text{C}$)
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma¹. Estabilidad de la muestra: 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 340 nm
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.
- Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,0
Muestra (μL)	100

- Mezclar, incubar 1 minuto.
- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronómetro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio de la diferencia de absorbancia por minuto ($\Delta\text{A}/\text{min}$).

CÁLCULOS

$$\Delta\text{A}/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de ALT}$$

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas

Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,32	1,82
30°C	0,76	1,00	1,39
37°C	0,55	0,72	1,00

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA^{4,5}

	25°C	30°C	37°C
Hombres	Hasta 22 U/L	29 U/L	40 U/L
Mujeres	Hasta 18 U/L	22 U/L	32 U/L

En recién nacidos normales se han descrito valores de referencia hasta el doble del de los adultos, debido a su inmadurez hepática, estos valores se normalizan aproximadamente a los tres meses.

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0 U/L hasta el límite de linealidad 400 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con NaCl 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.

Precisión:

Media (U/L)	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
	42,0	116	41,1	115
SD	0,47	0,42	0,76	1,61
CV (%)	1,11	0,36	1,85	1,40

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,00052 $\Delta\text{A} / \text{min}$.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r^2): 0,99597.

Ecuación de la recta de regresión: $y=1,1209x + 1,390$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Los anticoagulantes de uso corriente como la heparina, EDTA oxalato o fluoruro no afectan los resultados. La hemólisis interfiere con la determinación¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la ALT^{2,3}.

NOTAS

SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray R. Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1088-1090.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed. AACCC 2001.
- Burtis A. et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition. AACCC 1999.
- Tietz N. W. et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 41280	R1: 1 x 60 mL R2: 1 x 15 mL
Ref: 41282	R1: 1 x 240 mL R2: 1 x 60 mL
Ref: 41283	R1: 1 x 480 mL R2: 1 x 120 mL

BEIS45-E 08/01/16



SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente:

[https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/QUIMICA%20CLINICA/LIQUIDOS/41280.82%20GPT\(ALT\)-LQ%202011.pdf](https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/QUIMICA%20CLINICA/LIQUIDOS/41280.82%20GPT(ALT)-LQ%202011.pdf)



Fosfatasas Alcalina

optimizada

Para la determinación de la actividad de fosfatasa alcalina en suero

SIGNIFICACION CLINICA

La fosfatasa alcalina es una enzima ampliamente distribuida en el organismo. Hidroliza los monoésteres del ácido ortofosfórico en medio alcalino.

En el adulto proviene en parte del hígado (fracción termoestable) y en parte del hueso, sistema reticuloendotelial y vascular (fracción termolábil), dando lugar a distintas isoenzimas. La actividad sérica de fosfatasa alcalina ósea, en condiciones normales, alcanza su mayor actividad en los niños en edad de crecimiento (llegando a triplicar los niveles del adulto) debido a que esta isoenzima se localiza en los osteoblastos (relacionados con la calcificación y formación de estructuras óseas). También es fisiológico el aumento que se produce al final del primer trimestre del embarazo, a expensas de la isoenzima placentaria que en este período alcanza niveles máximos (aproximadamente el doble de los valores normales). Entre las patologías que afectan la actividad sérica de fosfatasa alcalina, se pueden citar: carcinomas metastásicos en hígado y en hueso (productores de enzima), colestasis biliar, fenómenos osteoblásticos, trastornos de malabsorción acompañados de lesiones ulcerosas (donde la deficiencia de vitamina D produce osteomalacia con el consecuente aumento de fosfatasa alcalina ósea) e incluso lesiones en vías de reparación tales como infarto agudo de miocardio, infarto pulmonar o renal.

FUNDAMENTOS DEL METODO

La fosfatasa alcalina desdobra al fenilfosfato de sodio en medio alcalino tamponado con aminometil propanol (AMP). El fenol liberado se determina por reacción con 4-aminoantipirina y ferricianuro como agente oxidante. El color desarrollado es directamente proporcional a la actividad enzimática y se mide a 520 nm.

REACTIVOS PROVISTOS

- A. Reactivo A:** 4-aminoantipirina 29 mmol/l en solución de aminometil propanol 3 mol/l.
B. Reactivo B: fenilfosfato de sodio, 1,4 mmoles.
C. Reactivo C: ferricianuro de potasio, 10 mmol/l.
S. Standard: solución de fenol equivalente a 200 UI/l.

REACTIVOS NO PROVISTOS

Agua destilada.

INSTRUCCIONES PARA SU USO

Reactivo A; preparación: transferir el contenido del frasco de Reactivo B volcándolo directamente en el frasco de Reactivo A y mezclándolo hasta disolución completa (concentración final 14 mM). Anotar en el rótulo la fecha de preparación.

Reactivo C; preparación: disolver el contenido del envase en 500 ml de agua destilada. Rotular y colocar fecha de preparación.
Standard: listo para usar.

PRECAUCIONES

Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro". Utilizar los reactivos guardando las precauciones habituales de trabajo en el laboratorio de análisis clínicos.

Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa local vigente.

Reactivo C y Standard: H301 + H311 + H331: Tóxico en caso de ingestión, contacto con la piel o inhalación. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir enjuagando. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Los **Reactivos Provistos** son estables en refrigerador (2-10°C) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Reactivo A reconstituido: estable durante 5 meses en refrigerador (2-10°C).

Reactivo C: una vez preparado es estable durante 5 meses a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

INDICIOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

Valores de Blanco de reactivos mayores a 0,120 D.O. indican contaminaciones, debiéndose descartar los reactivos.

MUESTRA

Suero

- a) Recolección:** usar únicamente suero fresco, no hemolizado.
b) Aditivos: no se requieren.
c) Sustancias interferentes conocidas: los anticoagulantes producen inhibición de la reacción en un 50 a 90%. Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método.
d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: si la determinación no puede ser efectuada en un plazo de 6 horas, la muestra debe conservarse congelada (-4°C) ya que a temperatura ambiente o en refrigerador (2-10°C) hay aumento de actividad de 30 a 50% en 24 horas.

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Espectrofotómetro o fotocolorímetro.
- Micropipetas y pipetas para medir los volúmenes indicados.
- Tubos.
- Probeta.
- Baño de agua a 37°C.
- Reloj o timer.

CONDICIONES DE REACCION

- Longitud de onda: 520 nm en espectrofotómetro o en fotocolorímetro con filtro verde (500-550 nm).
- Temperatura de reacción: 37°C
- Tiempo de reacción: 10 minutos
- Volumen de muestra: 50 ul
- Volumen final de reacción: 3,05 ml

PROCEDIMIENTO

En tres tubos marcados B (Blanco), S (Standard) y D (Desconocido) colocar:

	B	S	D
Reactivo A reconstituido	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml

Preincubar en baño de agua a 37°C unos minutos. Luego agregar:

Suero	-	-	50 ul
Standard	-	50 ul	-

Mezclar, incubar exactamente 10 minutos (cronómetro) y agregar:

Reactivo C	2,5 ml	2,5 ml	2,5 ml
-------------------	--------	--------	--------

Mezclar de inmediato cada tubo. Retirar los tubos del baño y leer en espectrofotómetro a 520 nm o en fotocolorímetro con filtro verde, llevando el aparato a cero de absorbancia con agua destilada.

ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL

El color de la reacción es estable durante 30 minutos por lo que la absorbancia debe ser leída dentro de ese lapso.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

Fosfatasa alcalina (UI/l) = factor x (D-B)

$$\text{donde: factor} = \frac{200 \text{ UI/l}}{(S-B)}$$

METODO DE CONTROL DE CALIDAD

Si la muestra a ensayar es suero, procesar 2 niveles de un material de control de calidad (**Standatrol S-E 2 niveles**) con actividades conocidas de fosfatasa alcalina, con cada determinación.

VALORES DE REFERENCIA

Adultos: 68 - 240 UI/l

Niños: 100 - 400 UI/l

Nota: Debido al proceso osteoblástico, la isoenzima ósea se encuentra aumentada en la niñez y adolescencia (hasta los

18 años aproximadamente), proporcionando valores de fosfatasa alcalina más elevados que en los adultos, habiéndose observado valores de hasta 700 UI/l en niños sin patología que justificara un origen extraóseo de la enzima. Se recomienda que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CONVERSION DE UNIDADES AL SISTEMA SI

Fosfatasa alcalina (UI/l) x 0,017 = Fosfatasa alcalina (ukat/l)

LIMITACIONES DE PROCEDIMIENTO

- Ver Sustancias Interferentes conocidas en MUESTRA.
- El tiempo y la temperatura de reacción son críticos. Un minuto o un grado en exceso o en defecto pueden producir un error de $\pm 10\%$.
- Contaminación con fenol: puede provenir del material de vidrio, de otros reactivos que lo contenga, o de las cañerías de PVC que suelen utilizarse para el trasvase del agua destilada. No deben usarse frascos que hayan contenido fenol (Reactivo 1 de **Uremia** de Wiener lab., Kunkel fenol, etc.) para preparar el Reactivo C.
- Debe leerse un Blanco de Reactivos con cada lote de determinaciones.

PERFORMANCE

a) **Reproducibilidad:** procesando replicados de las mismas muestras en un mismo día, se obtuvo:

Nivel	D.S.	C.V.
35 UI/l	$\pm 1,75$ UI/l	5,0 %
235 UI/l	$\pm 5,40$ UI/l	2,4 %
500 UI/l	$\pm 6,00$ UI/l	1,2 %

b) **Linealidad:** la reacción es lineal hasta 800 UI/l. A valores mayores, debe repetirse la determinación diluyendo la muestra 1:2 ó 1:5 con solución fisiológica de modo que los valores obtenidos se encuentren dentro del rango de linealidad. El resultado obtenido debe multiplicarse por la dilución efectuada.

c) **Límite de detección:** depende del fotómetro empleado. En espectrofotómetro (a 520 nm, con cubetas de caras paralelas de 1 cm de espesor, reproducibilidad ± 2 nm, luz espuria $\leq 0,5\%$, semiancho de banda ≤ 8 nm), para 0,001 D.O. el mínimo cambio de actividad detectable será de 1 UI/l.

PRESENTACION

Equipo para 200 determinaciones (Cód. 1361003).

BIBLIOGRAFIA

- Mc Comb, R.B.; Bowers, G.N. - Clin. Chem. 18/2:97 (1972).
- Bowers, G.N.; Mc Comb, R.B. - Clin. Chem. 21/13:1988 (1975).
- Pric, C.P.; Woodmn, D.D. - Clin. Chim. Acta 35/2:265 (1971).
- Conyers, R.A.; Birkett, D.J.; Neale, F.C.; Posen, S. and Brudenell-Woods, J - Biochim. Biophys. Acta 139:363 (1967).
- Skillen, A.W.; Harrison, J. - Clin. Chim. Acta 45:287 (1973).
- Kind, P.R.; King, E.J. - J. Clin. Path. 7:322 (1954).
- Demaría, L.; Setta, F.; Lorenzo, L.E. - VIII Congreso Argentino de Bioquímica, Rev. Asoc. Bioq. Arg. 54/3 (1990).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 4th ed., 2001.

Fuente: https://access.wienerlab.com/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/fosfatasas_alcalina_optimizada_sp.pdf

Anexo 5 Ficha técnica para la determinación de bilirrubina total y bilirrubina directa en suero Spinreact.



BILIRUBIN T&D

Bilirrubina T & D DMSO. Colorimétrico

Determinación cuantitativa de bilirrubina IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La bilirrubina se convierte en azobilirrubina mediante el ácido sulfanílico diazotado midiéndose fotométricamente. De las dos fracciones presentes en suero, bilirrubin-glucurónico y bilirrubina libre ligada a la albúmina, sólo la primera reacciona en medio acuoso (bilirrubina directa) precisando la segunda la solubilización con dimetilsulfóxido (DMSO) para que reaccione (bilirrubina indirecta). En la determinación de la bilirrubina indirecta se determina también la directa, correspondiendo el resultado a la bilirrubina total. La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra ensayada^{1,2}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La bilirrubina se origina por la degradación de la hemoglobina. Es transportada del bazo al hígado y se excreta en la bilis. La hiperbilirrubinemia es el resultado de un incremento de la bilirrubina en plasma. Causas más probables de la hiperbilirrubinemia: Bilirrubina Total (T): Aumento de la hemólisis, alteraciones genéticas, anemia neonatal, alteraciones eritropoyéticas, presencia de drogas. Bilirrubina Directa (D): Colestasis hepática, alteraciones genéticas y alteraciones hepáticas^{3,4,5}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1 (D)	Ácido sulfanílico	30 mmol/L
	Ácido clorhídrico (ClH)	150 mmol/L
R 2 (T)	Ácido sulfanílico	30 mmol/L
	Ácido clorhídrico (ClH)	50 mmol/L
	Dimetilsulfóxido (DMSO)	7 mol/L
R 3	Sodio nítrito	29 mmol/L
Opcional	BILIRRUBIN CAL ^(Nota 3)	Ref: 1002250

PRECAUCIONES

R1/R2: H290-Puede ser corrosivo para los metales. H314-Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. EUH208-Contiene ácido sulfanílico. Puede provocar una reacción alérgica. Seguir los consejos de prudencia indicados en la FDS y etiqueta del producto.

PREPARACIÓN

Todos los reactivos están listos para su uso.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Desarrollo de color en el R 2.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 555 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma libre de hemólisis (separado lo antes posible de los hematíes). Proteger de la luz. Estabilidad de la muestra separada ya de los hematíes: 4 días a 2-8°C o 2 meses a -20°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda:.....555 nm (530-580)
Cubeta:.....1 cm paso de luz
Temperatura:.....15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta: ^(Nota 2)

	Blanco	B. Total	Blanco	B. Directa
R 1 (D) (mL)	--	--	1,5	1,5
R 2 (T) (mL)	1,5	1,5	--	--
R 3 (µL)	--	50	--	50
Muestra ^(Nota 1) /Calibrador (µL)	100	100	100	100

- Mezclar e incubar exactamente **5 minutos** a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A).

CÁLCULOS

- Con Calibrador:

$$\frac{(A) \text{ Muestra} - (A) \text{ Blanco Muestra}}{(A) \text{ Calibrador} - (A) \text{ Blanco Calibrador}} \times \text{Conc. Calibrador} = \text{mg/dL de bilirrubina}$$

- Con Factor:

$$((A) \text{ Muestra} - (A) \text{ Blanco Muestra}) \times \text{Factor}^* = \text{mg/dL bilirrubina en la muestra}$$

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración del Calibrador}}{(A) \text{ Calibrador} - (A) \text{ Blanco Calibrador}}$$

$$\text{Factor de conversión: mg/dL} \times 17,1 = \mu\text{mol/L.}$$

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINCONTROL H Normal y Patológico (Ref: 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Bilirrubina Total en adultos	Hasta 1,10 mg/dL	≅ 18,81 µmol/L
Bilirrubina Total en recién nacidos	<12 mg/dL	≅ <205,2 µmol/L
Bilirrubina Directa	Hasta 0,25 mg/dL	≅ 4,27 µmol/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de (T) 0,00526 mg/dL (D) 0,07 mg/dL hasta el límite de linealidad de 18 mg/dL (T) y 20 mg/dL (D). Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

Bilirrubina T	Intraserie (n= 20)		Interserie (n= 20)	
	Media (mg/dL)	SD	Media (mg/dL)	SD
	1,53	0,03	1,53	0,03
CV (%)	1,73	0,05	1,92	0,11

Bilirrubina D	Intraserie (n= 20)		Interserie (n= 20)	
	Media (mg/dL)	SD	Media (mg/dL)	SD
	0,96	0,024	0,96	0,043
CV (%)	2,52	0,051	4,49	0,035

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,05074 A (T).

1 mg/dL = 0,06856 A (D). Exactitud: Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales. Los resultados obtenidos con 50 muestras para Bilirrubina D fueron los siguientes: Coeficiente de correlación (r)²: 0,96

Ecuación de la recta de regresión: y=0,71177x - 0,05267

Los resultados obtenidos con 50 muestras para Bilirrubina T fueron los siguientes: Coeficiente de correlación (r)²: 0,991

Ecuación de la recta de regresión: y=0,82743x - 0,0382

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

La presencia de hemólisis disminuye el valor de bilirrubina^{1,2}. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren con la determinación de bilirrubina^{3,4}.

NOTAS

- Para la determinación de bilirrubina en neonatos, pipetear 50 µL de muestra. Multiplicar el resultado obtenido por 2.
- Uso de pipeta desechable para la dispensación.
- Sólo para ser utilizado en la bilirrubina total.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan A et al. Bilirubin. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1238-1241. 436 and 650.
- Malloy H T. et al. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J. Biol Chem 1937; 112, 2; 481-491.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001044

Cont.	R 1 (D): 1 x 150 mL
	R 2 (T): 1 x 150 mL
	R 3: 1 x 10 mL

BSIS36-E 27/11/17

IMPORTADORES EXCLUSIVOS: LAB CENTER DE MEXICO S.A. DE C.V.
TEL : 01 (55) 5360-6772 Y 01 800 500 SPIN (7746)
www.spinreact.com.mx asesoria@spinreact.com.mx

Fuente:

<https://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/QUIMICA%20CLINICA/LIQUIDOS/1001044%20BILI%20T&D.pdf>

Anexo 6 Artículos seleccionados según el algoritmo

N°	Año	Base de datos	Autor	Título en inglés	Título en español
1	2012	Pub Med	Puyl y Beuers et al(42).	Intrahepatic Cholestasis of pregnancy.	Colestasis Intrahepática del embarazo.
2	2012	Pub Med	Egan et al(46).	Reference standard for serum bile acids in pregnancy.	Estándar de referencia para ácidos biliares séricos en el embarazo.
3	2012	Pub Med	Martinefski et al(52).	In search of an accurate evaluation of intrahepatic cholestasis of pregnancy.	En busca de una evaluación precisa de la colestasis intrahepática del embarazo
4	2012	Redalyc	Estiú et al(63).	Gestational intrahepatic cholestasis	Colestasis intrahepática gestacional
5	2012	Repositorio Universitario de Cuenca	Ñauta et al(65).	Clinical case intrahepatic colestasis of pregnancy plus sepsis	Caso Clínico colestasis intrahepática del embarazo más sepsis
6	2013	Pub Med	Lee et al(47).	Bile acid concentration reference ranges in a pregnant Latina population	Rangos de referencia de concentración de ácidos biliares en una población latina embarazada

7	2013	Pub Med	Geenes et al(59).	Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study	Asociación de la colestasis intrahepática grave del embarazo con resultados adversos del embarazo: un estudio prospectivo de casos y controles basado en la población.
8	2013	Medigraphic	Gonzales blanco et al(64).	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy:report of a case and review of the bibliography.	Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía.
9	2013	Scielo	Martínez-Montero et al(68).	Cholestasis and listeriosis in the third trimester of pregnancy.	Colestasis y listeriosis en el tercer trimestre de la gestación.
10	2013	Pub Med	Marschall et al(74)	Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study.	Colestasis intrahepática del embarazo y enfermedad hepatobiliar asociada: un estudio de cohorte poblacional
11	2013	Scielo	Poma et al(78)	Cholestasis of pregnancy.	Colestasis del embarazo.
12	2014	Scielo	Collares et al(39).	Intrahepatic Cholestasis: a diagnostic challenge	Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico.

13	2014	Elsevier	Moreno y López Faraldo et al(66).	¿What would you do with a 29-weeks pregnant woman with generalised pruritus?	¿Qué haría usted ante una paciente gestante de 29 semanas y prurito generalizado?
14	2015	Scielo	Martinovic Titiro y Carvajal et al(53).	Predictors of adverse neonatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy	Predictores de resultado neonatal adverso en colestasis intrahepática del embarazo
15	2015	Pub Med	Liu et al(54).	Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies	Resultados perinatales con colestasis intrahepática del embarazo en embarazos gemelares
16	2015	Pub Med	Raz et al(58).	Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies.	La colestasis intrahepática grave del embarazo es un factor de riesgo de preeclampsia en embarazos únicos y gemelares
17	2015	Pub Med	Kawakita et al(61).	Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic colestasis of pregnancy	Predictores de resultados neonatales adversos en la colestasis intrahepática del embarazo
18	2015	Pub Med	Ozkan et al(73).	Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy	Revisión de un tema clínico desafiante: la colestasis intrahepática del embarazo

19	2016	Pub Med	Ekiz et al(60).	Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy	Alanina aminotransferasa como predictor de efectos adversos resultados perinatales en mujeres con enfermedad intrahepática colestasis del embarazo.
20	2016	Pub Med	Hubschmann et al(67).	Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature review	Colestasis intrahepática recurrente grave del embarazo en el primer trimestre: informe de un caso y revisión de la literatura
21	2017	Pub Med	Ambros-Rudolph et al(62).	The importance of serum bile acid level análisis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe	La importancia del análisis de los niveles séricos de ácidos biliares y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico en la colestasis intrahepática del embarazo: una serie de casos de Europa central.
22	2017	Scielo	del Valle Díaz et al(72).	Cholestasis: an updated approach	Colestasis: un enfoque actualizado.
23	2018	Google Scholar	Chen et al(45).	Reference standard of total bile acid concentration of Chinese pregnant women: analyses of 11022 Chinese pregnant women	Estándar de referencia de la concentración total de ácidos biliares de mujeres embarazadas chinas: análisis de 11022 mujeres embarazadas chinas.
24	2018	Elsevier	Gallardo Gaona et al(49).	Adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy.	Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo

25	2018	Scielo	Rodríguez Diéguez et al(51).	intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical and biochemical expressions, and perinatal outcome	Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales
26	2019	Scielo	Palacios-Llorente et al(24)	Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Maternal and perinatal implications.	Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales
27	2019	Medigraphic	Chavez-Ramírez et al(57).	Alterd liver chemistry in critically ill obstetric patients.	Alteración de a química hepática en pacientes críticamente enfermas
28	2020	Redalyc	Yanque Robles et al(37).	Gestational intrahepatic colestasis	Colestasis Intrahepática gestacional
29	2020	Pub Med	Wongjarupong et al(71).	An Unusual Case of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy at Five Weeks Gestation	Un caso inusual de colestasis intrahepática del embarazo a las cinco semanas de gestación
30	2020	Pub Med	Piechota y Jelski al(75)	Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature.	Colestasis intrahepática en el embarazo: revisión de la literatura
31	2021	Pub Med	Cifci S et al(48)	Relationship between pruritus and autotaxin in intrahepatic cholestasis of pregnancy	Relación entre el prurito y la autotaxina en la colestasis intrahepática del embarazo

32	2021	Medigraphic	Ibargüengoitia-Ochoa et al(56)	Perinatal outcomes in a tertiary center in Mexico for patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy.	Desenlaces perinatales, en un centro de tercer nivel de México de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo
33	2021	Scielo	Arriaga López et al(6).	Intrahepatic cholestasis of pregnancy Another challenge for obstetrics.	Colestasis intrahepática del embarazo Un reto más para la obstetricia.
34	2021	Pub Med	Hagenbeck et al(38).	Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Recommendations of the Working Group on Obstetrics and Prenatal Medicine - Section on Maternal Disorders.	Manejo de la colestasis intrahepática del embarazo: recomendaciones del grupo de trabajo sobre obstetricia y medicina prenatal - Sección de trastornos maternos.
35	2021	Pub Med	Bartolone et al(70).	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Role of Baby's Sex on Itch Severity and Bile Acid Levels	Colestasis intrahepática del embarazo: papel del sexo del bebé en la gravedad del picor y los niveles de ácidos biliares.
36	2021	Scielo	Dolero et al(13).	Intrahepatic cholestasis of pregnancy: early presentation and relationship with infection by the hepatitis c virus. Case reports.	Colestasis intrahepática del embarazo: presentación temprana y relación con la infección por el virus de la hepatitis c. Reportes del caso.
37	2021	Pub Med	Jurk S et al(76)	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy	Colestasis intrahepática del embarazo
38	2021	Scielo	Virginia et al(79)	Intrahepatic cholestasis of pregnancy: association between risk factors and elevated bile acids.	Colestasis intrahepática del embarazo: asociación entre factores de riesgo y elevación de ácidos biliares.

39	2022	Scielo	Golbasi et al(50).	Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo	Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo
40	2022	Pub Med	Huri et al(55).	Intrahepatic cholestasis of pregnancy - Time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study	Colestasis intrahepática del embarazo: es hora de redefinir el rango de referencia de los ácidos biliares séricos totales: un estudio transversal
41	2022	Elsevier	Contreras Omaña et al(21).	Abordaje del paciente con colestasis y síndrome icterico. Posicionamiento científico conjunto AMH, AMG, AMEG	Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement.
42	2022	Revista Latindex	Madrigal et al(30).	Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión sistemática	Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review
43	2022	Pub Med	Bakhsh et al(69).	Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report of Third-Trimester Onset of the Disease	Colestasis intrahepática del embarazo: informe de un caso de aparición de la enfermedad en el tercer trimestre
44	2022	Pub Med	Majsterek et al(77)	Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Diagnostics	Ácidos biliares en la colestasis intrahepática del embarazo