



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de ginecología y obstetricia

“Colestasis intrahepática del embarazo:
experiencia de 9 años en una institución
de tercer de nivel de atención”

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:
Ginecología y Obstetricia

PRESENTA

ALINNE COLIN VALENZUELA

DR. VALETIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLÓGICO



MEXICO, D. F. AÑO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

TITULO DE TESIS

“Colestasis intrahepática del embarazo: experiencia de 9 años en una institución de tercer de nivel de atención”

**DR. JOSE JORGE ESPINOZA CAMPOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DR. VALENTIN IBARRA CHAVARRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

**DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

INDICE:

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
SINTESIS DEL PROYECTO.	3
MARCO TEORICO.	4
OBJETIVOS	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECIFICOS.	9
HIPOTESIS	10
JUSTIFICACION	11
MATERIAL Y METODOS	12
LUGAR Y DURACION	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
UNIVERSO	12
CRITERIOS DE SELECCION	13
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	14
CRITERIOS DE ELIMINACION	14
VARIABLES EN ESTUDIO	14
RECOLECCION DE DATOS	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
RESULTADOS	17
<i>Evaluación de factores de riesgo y desenlaces</i>	17
<i>Marcadores diagnósticos</i>	19
DISCUSION	24
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	27
ASPECTOS ETICOS	28
ORGANIZACION	29
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	29
CAPACITACION DE PERSONAL	29
FINANCIAMIENTO	29
REFERENCIAS	30

RESUMEN

Marco de referencia: La Colestasis Intrahepática del Embarazo (CIHE) por lo general se presenta en el último trimestre del embarazo, es una patología con baja prevalencia no asociada a daño hepático permanente a la madre, sin embargo se ha reportado asociado a parto pretérmino y óbito. Para su diagnóstico y tratamiento aún no existen criterios estandarizados.

Material y métodos: Se analizaron 50 casos con CIHE comparándose con 51 controles del Instituto Nacional de Perinatología para determinar factores de riesgo y puntos de corte diagnósticos de pruebas de función hepática.

Resultados: La incidencia institucional es del 0.1% (1/1000).

Evaluación de factores de riesgo y desenlaces: Se encontraron diferencias significativas en la edad materna (p 0.002), multiparidad (p 0.003), embarazo múltiple (p 0.028), antecedente de CIHE (p 0.013), no siendo así para el antecedente de óbito. Las mujeres con CIHE presentaron amenaza de parto pretérmino en un 10% vs 0% (p 0.027). La edad gestacional promedio de resolución del embarazo en los casos fue de 35 semanas y para los controles de 38.3 semanas (p 0.018). La vía de resolución abdominal fue más frecuente en los casos (p 0.001), así como la presencia de líquido meconial (p 0.002).

Los recién nacidos presentaron diferencias en términos de peso, talla, Capurro y Silverman. El género y el Apgar no presentaron diferencias.

Marcadores diagnósticos: El diagnóstico de CIHE se estableció a las 29.2 ± 6.3 semanas en promedio. El prurito en palmas y plantas se encontró en el 100% de los casos. Mediante el análisis COR se obtuvo una sensibilidad de 84% y especificidad de 90% para la transaminasa glutámico oxalacética lo que la colocó como mejor método diagnóstico. La colestiramina se utilizó en 12 pacientes, el ácido ursodeoxicólico en 19 y en una paciente se utilizaron ambos fármacos.

Conclusiones: La presencia de antecedentes como edad materna avanzada, multiparidad, antecedente de CIEH y el cursar con embarazo múltiple deben hacer pensar al clínico en riesgo de CIHE durante el embarazo. Existe la necesidad de normar los criterios diagnósticos de CIHE, la evaluación de las concentraciones de enzimas hepáticas en suero materno orienta eficazmente al clínico en el curso diagnóstico.

INTRODUCCION

La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) es una patología que aparece durante la gestación preferentemente en el último trimestre, es una enfermedad rara y se reportan incidencias del 1% en comunidades Europeas, 14% en Chile, 5.6% en población Latina de los Ángeles Ca y en México se desconoce este dato.

Como sintomatología característica se considera la presencia de prurito en palmas y plantas sin lesiones dérmicas.

Su etiología aún no esta clara pero se ha asociado a una función hepática deficiente para el metabolismo de los ácidos biliares por lo que para su diagnóstico se utiliza la determinación sérica materna de ácidos biliares así como la determinación de enzimas hepáticas, sin que existan puntos de corte estandarizados para su uso como método diagnóstico.

En general el curso para la madre es benigno sin representar riesgo de daño hepático a largo plazo, no siendo así para el feto ya que a la CIHE se le ha asociado a desenlaces perinatales adversos como es el parto pretérmino y óbito fetal.

Por lo anterior resulta importante el estudio de la CIHE y aún existen muchas dudas al respecto de esta entidad, al revisar la literatura encontramos que no existe evidencia clara de algunas de las características con las que se le ha asociado y que tampoco existe un consenso para su diagnóstico y tratamiento.

Con este trabajo se buscó conocer la prevalencia de esta entidad en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes INPerIER, caracterizar a los casos de CIHE y compararlos con un grupo control.

SINTESIS DEL PROYECTO.

Analizamos los expedientes clínicos de todos los casos de colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) en el periodo comprendido de 1999 al 2007 en el INPerIER.

Realizamos un estudio analítico comparando el grupo de pacientes CIHE con controles sanos en tres intensiones clínicas:

1. Desarrollamos un estudio de casos y controles, para determinar el peso de factores de riesgo sobre la aparición de CIHE.
2. Comparamos los exámenes de laboratorio a través de un estudio transversal para determinar puntos de corte en el diagnóstico de CIHE
3. Analizamos la información a través de la construcción de un estudio de cohorte comparativo para determinar el peso de la CIHE como factor de riesgo para complicaciones perinatales.

MARCO TEORICO.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) es una enfermedad cuya presentación predomina en el tercer trimestre de la gestación y su diagnóstico se establece con la presencia de prurito sin lesiones dérmicas y que debe acompañarse de alteración en las pruebas séricas de función hepática, que puede o no asociarse a ictericia y que se resuelve en las primeras semanas del puerperio. ^{1,2,3}

Se considera una enfermedad poco frecuente con prevalencia variable en las diferentes poblaciones siendo de 1 en 10000 hasta de 1 en 1000 embarazos, se ha reportado una prevalencia de un 2% en Escandinavia y de 14 % Chile, en el 2006 Lee et al reportaron una prevalencia de 5.6% en población latina en los Ángeles California; en México no se conoce la prevalencia real de esta entidad. ²

Es más frecuente en mujeres de edad avanzada, en pacientes con embarazo múltiple y en mujeres con una historia personal de CIHE y se ha observado que puede existir una susceptibilidad genética para un metabolismo deficiente de progesterona y ácidos biliares.

Se caracteriza por una alteración en el flujo y excreción normal de bilis, existiendo una deficiencia en el sistema entero hepático para el metabolismo y excreción de ácidos biliares, sin conocerse con certeza cual es el mecanismo que hecha andar este proceso en la mujer embarazada.

Las hormonas que se han mencionado como participes de la CIHE son los estrógenos y progesterona, en la mayor parte de la literatura de revisión se hace énfasis en la asociación de esta patología con niveles elevados de estrógenos que pueden causar una falla en la captura de ácidos biliares por el hepatocito; la progesterona se cree participa mediante la inhibición de la glucoroniltransferasa esta ultima inhibe la eliminación de estrógenos por el hígado, sin embargo Leslie et al, realizaron mediciones séricas y urinarias en 13 mujeres embarazadas con CIHE , comparando concentraciones con 27 embarazadas sanas, encontrando que las pacientes con CIHE presentaron niveles séricos menores de estrógenos así como de dehidroepiandrosterona, sin encontrar

diferencias en las concentraciones de progesterona; por lo que es necesario realizar más estudios para poder concluir el papel de estas hormonas en la CIHE.⁸

También se ha implicado a factores ambientales como son los relacionados con la dieta, encontrándose niveles bajos de selenio y altos de calcio en mujeres con CIHE.

Al observarse una mayor frecuencia de la enfermedad en pacientes con historia familiar de la misma, se ha intentado dar un sustento genético ya que se ha encontrado una mutación heterogénea en el gen MDR3 el cual codifica para un canal secretor en el canalículo biliar, siendo lo anterior no concluyente pues no existen estudios suficientes.

La presentación clínica de la CIHE por lo general es después de las 25 semanas de gestación, con un pico en la semana 30, caracterizándose por prurito intenso en ausencia de lesiones cutáneas y que puede acompañarse de ictericia en grados variables. El prurito es de inicio y predominio en palmas y plantas progresando a extremidades para finalmente afectar el tronco y la cara y en ocasiones la paciente lo puede percibir como doloroso y suele ser más intenso durante la noche. La ictericia puede proseguir al prurito sin embargo este no es el síntoma predominante ya que se ha reportado que únicamente el 20 a 25 % de las mujeres la presentan y la paciente se percata de la misma de una a cuatro semanas posteriores al inicio del prurito. Otros síntomas que se ha asociado con CIHE son náusea, malestar general, fiebre, insomnio e irritabilidad así como una mayor susceptibilidad a infecciones urinarias.^{2,4,8}

La importancia de su estudio radica en la asociación con una alta morbi mortalidad perinatal, reportándose una frecuencia de muerte fetal que va de un 11 a 20 % de los casos; también se le ha asociado con un mayor riesgo de corioamnionitis OR 3.8 IC 1.06-14.2, para este desenlace solo existen reportes de frecuencia por lo que aun queda pendiente encontrar una probable fisiopatología para este desenlace; el riesgo de líquido amniótico meconial reportado es un OR 6.7 sin ser este significativo.¹⁻⁶

Respecto a la recurrencia esta se reporta entre un 60 a 70% de los casos.^{7,8}

La causa de morbimortalidad fetal se ha relacionado con el incremento en la concentración de ácidos biliares en la circulación fetal, sin conocerse la fisiopatología exacta, Leslie et al proponen como probable mecanismo una eliminación insuficiente de sustancias vasoconstrictoras que se excretan en la bilis materna, sin describir un sustento para lo anterior.

A la CIHE se le ha asociado con diversos resultados perinatales adversos entre los que destacan, el parto pretérmino el cual se ha explicado por la existencia de una mayor contractilidad miometrial en presencia de ácidos biliares, lo cual se ha estudiado en animales quienes tras la administración de ácido cólico presentan un incremento en la contractilidad miometrial así como un aumento en la frecuencia de líquido amniótico meconial y parto pretérmino. Lo cual puede ser explicado por una mayor sensibilidad del miometrio a la oxitocina en presencia de colestasis. En el extremo del efecto perinatal adverso se encuentra la presencia de óbito cuya frecuencia en estas pacientes se reporta de un 1 a 7 %.^{9,10}

La base del diagnóstico se centra en el cuadro clínico el cual lleva a la toma de laboratorios, en este punto aún no existe un consenso en los criterios diagnósticos de esta patología, sin embargo se consideran para su diagnóstico:

Elevación en las concentraciones séricas de las siguientes sustancias sin tampoco existir consenso en la concentración para establecer el diagnóstico:

Bilirrubinas, fosfatasa alcalina (FA), transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP) y ácidos biliares predominantemente la fracción conjugada, cólico y quenodesoxicólico, Lee et al consideraron para el diagnóstico niveles iguales o superiores a los 20 micromoles/L.

Respecto a el estudio histopatológico este no está justificado; en biopsias realizadas se ha observado tapones biliares en los canalículos y aumento de pigmento biliar en los hepatocitos, sin encontrarse inflamación.

Como hallazgos en los estudios de gabinete, se ha encontrado que algunas pacientes con CIHE y primigestas tienen una mayor prevalencia de colelitiasis.²⁻⁴

En cuanto a la terapéutica, el objetivo es reducir la sintomatología materna así como alcanzar un mejor pronóstico fetal, esto siempre buscando fármacos que disminuyan la producción de ácidos biliares y que tengan el menor número de efectos adversos posibles para la madre y el feto.

A lo largo del tiempo se han utilizado diversos fármacos, entre lo sintomáticos se encuentran lociones emolientes y antihistamínicos.

Como reductores de las concentraciones de ácidos biliares se han utilizado: la colestiramina, el colestipol, la dexametasona, epomediol, fenobarbital y el ácido ursodeoxicólico solo o en conjunto con otros fármacos como la S-adenosil-metionina.^{13, 14}

El ácido ursodeoxicólico se ha incluido recientemente en el manejo de las pacientes, teniendo gran aceptación y sustituyendo a otros fármacos, se trata un fármaco que reduce la síntesis y secreción hepática de colesterol y hace que este se disperse en forma de cristales cuando se encuentra en un medio acuoso. Se ha visto que es efectivo en el alivio del prurito, disminuye los metabolitos de progesterona y mejora los resultados en la pruebas de función hepática, sin observarse efectos adversos en el feto, sin embargo aun no existe suficiente evidencia en la que se sustente un mejor resultado perinatal, la dosis comúnmente utilizada es de 13 a 15 mg-kg-día. En animales se ha encontrado que mejora el flujo biliar probablemente restableciendo a nivel canalicular la expresión de la bomba exportadora de sales biliares. A pesar de lo antes comentado también existen reportes de casos como el de Sentilhes et al en el cual ocurrió la muerte del producto a pesar que la madre presentó disminución de metabolitos biliares durante el tratamiento con ácido ursodeoxicólico.^{2,7,8,11-13}

Debido a que aún no existe el tratamiento óptimo, Warren et al reportaron un caso refractario a tratamiento (emolientes, colestiramina y zolpidem) por lo que como a la paciente se le realizó plasmaferesis reportando mejoría inmediata de

la sintomatología, sin embargo no hubo decremento de los ácidos biliares y no se realizó seguimiento de las transaminasas, por lo que además de no existir más literatura que sustente el uso de este recurso por el momento no se recomienda el uso de la misma.¹⁵

Respecto a la vigilancia fetal ante parto, no existe un consenso sobre la misma ya que no se ha demostrado el beneficio de la monitorización sin estrés en la reducción de la mortalidad perinatal, por lo que no hay una recomendación clara al respecto y se han reportado casos en los que a pesar de el producto presenta una prueba sin estrés reactiva ocurre la muerte del mismo.^{2, 8, 10,15.}

Para la resolución de la gestación no existe una vía de nacimiento que haya demostrado un mayor beneficio sin embargo lo recomendado es el programar el nacimiento fetal una vez alcanzado el término del embarazo siendo la cesárea la vía de nacimiento más frecuentemente utilizada.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar un grupo de pacientes con CIHE y controles sanos para determinar factores de riesgo y puntos de corte diagnósticos

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

1. Determinar la prevalencia de colestasis intrahepática del embarazo en el INPerIER de 1999 al 2007.
2. Evaluar el resultado perinatal de las pacientes incluidas con el diagnóstico de CHIE.
3. Comparar el resultado perinatal de las pacientes caso con un grupo de mujeres control.
4. Determinar las concentraciones séricas promedio de enzimas hepáticas en pacientes caso y compararlas con el grupo control.
5. Encontrar puntos de corte y determinar su valor diagnóstico.
6. Determinar el peso de la CIHE en desenlaces perinatales adversos.
7. Conocer el tratamiento utilizado en las pacientes con CIHE.

HIPOTESIS

1. Las pacientes que cursan durante el embarazo con CIHE desarrollan con mayor frecuencia desenlace perinatal adverso.
2. Las pacientes con diagnóstico de CIHE presentan concentraciones séricas de enzimas hepáticas significativamente superiores en comparación con pacientes sanas.
3. Las pacientes que desarrollan CIHE presentan con mayor frecuencia embarazo gemelar, antecedente de CIHE en embarazo previo y antecedente familiar de CIHE

JUSTIFICACION

La colestasis intrahepática del embarazo, se ha asociado con desenlaces fatales como es el óbito, sin embargo no existe en la literatura ni el Instituto una guía precisa para su diagnóstico y tratamiento.

Por lo que con este trabajo se pretende conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad en la población que acude al INPerIER, así como los criterios que se emplean para su diagnóstico y los diferentes tratamientos que se han empleado en nuestras pacientes. Se analizarán los resultados perinatales de las pacientes con CIHE y se compararán con un grupo control; lo anterior podrá ser de utilidad para homogeneizar los criterios diagnósticos y en lo sucesivo ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportuno con la finalidad de mejorar el pronóstico perinatal conociendo el peso de la CIHE sobre desenlaces perinatales adversos.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y DURACION

Se incluyeron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática entre los años de 1999 al 2007 y se recabaron los datos de dichos expedientes. Se capturaron pacientes sanas con embarazo normo evolutivo del tercer trimestre que acudieron al servicio de urgencias del INPerIER a quienes se les solicitó su autorización para la toma de muestra sanguínea para la determinación de pruebas de función hepática y se capturaron los datos de la resolución de dichos embarazos. Lo anterior se realizó de noviembre del 2007 a febrero del 2008.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prueba diagnóstica: Transversal

Evaluación de factores de riesgo: Retrospectivo

Evaluación de desenlaces: Prospectivo

TIPO DE INVESTIGACION:

Clínica

UNIVERSO

Pacientes del INPerIER con diagnóstico de CIHE entre los años de 1999 al 2007. Para el grupo control se incluyeron pacientes sanas con embarazo del tercer trimestre que acudieron al servicio de urgencias del INPerIER y quienes aceptaron participar en el estudio, las pacientes incluidas en este grupo resolvieron su embarazo en el INPerIER.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra se constituyó por el número de expedientes caso que cumplieron el requisito de contar con el diagnóstico de CIHE; el número de controles incluidos fue el mismo que el número de casos obtenidos.

CRITERIOS DE SELECCION

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

EXPEDIENTES DE PACIENTE CASO:

Expedientes con el diagnóstico de CIHE para lo cuál se cumplieron los siguientes puntos:

1. Diagnóstico realizado durante el embarazo y no haber estado asociado a alguna otra enfermedad de hígado y vías biliares.
2. Que en el expediente se encontrara acotada la presencia de sintomatología típica del cuadro: prurito de predominio en palmas y plantas y sin lesiones dérmicas.
3. Contar con una o varias determinaciones de pruebas de función hepática que debieron incluir: transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, bilirrubinas totales y directa, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.
4. Contar con los datos de la resolución del embarazo en el expediente.

PACIENTES CONTROL:

1. Mujeres sanas con embarazo normoevolutivo y que llevaron su control prenatal en el INPerIER.
2. No contar con patología de hígado y vía biliares así como sin patología hipertensiva asociada o no al embarazo.
3. Aceptación de la paciente para la toma de muestra sanguínea para pruebas de función hepática.
4. Resolución del embarazo en el INPerIER.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes que no permitieron descartar otras patologías de hígado y vías biliares.
2. Expedientes que no contaron con los datos completos de la resolución del embarazo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Se eliminaron los controles que no contaron con pruebas de función hepática completas.
2. Pacientes que se dieron de baja del instituto durante el embarazo o que no resolvieron el embarazo en el instituto.

VARIABLES EN ESTUDIO

Colestasis intrahepática el embarazo

Definición conceptual: La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad cuya presentación predomina en el tercer trimestre de la gestación y cuyo diagnóstico se establece con sintomatología la cual se caracteriza por la presencia de prurito con ausencia de lesiones dérmicas, el cual debe acompañarse de alteración en las pruebas séricas de función hepática.

Definición operacional: Para su diagnóstico consideró sintomatología característica: prurito en palmas y plantas y alteración en las pruebas de función hepática.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: dicotómica: presente o ausente

Pruebas de función hepática

Definición conceptual: Consisten en la medición de sustancias producidas por el hígado.

Definición operacional: Para este protocolo se contó con la determinación cuantitativa de: transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, bilirrubinas totales y directa, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina.

Tipo de variable: Cuantitativa: transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT) y directa (BD).

Escala de medición: Continua: Las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina se medirán en U/l. Las bilirrubinas totales y directa se medirán en mg/dl.

Desenlace perinatal adverso:

Definición conceptual: Se considera como a la presencia de padecimientos y desenlaces que pueden complicar la gestación.

Definición operacional: Se Tomaron en cuenta los siguientes desenlaces:

Amenaza de parto pretérmino

Definición conceptual: Presencia de actividad uterina aumentada en frecuencia, intensidad y duración antes de las 37 semanas de gestación.

Definición operacional: Contracciones uterinas en número de 6 o más durante una hora, modificaciones cervicales, que se presentaron entre las 20 y 36 semanas a partir de la fecha de última menstruación confiable.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente o ausente

Preeclampsia

Definición conceptual: Comprende una complicación frecuente durante el embarazo y es una de las causas principales de morbi-mortalidad materna, con una incidencia del 3 al 14 % de los embarazos en el mundo.

Definición operacional: Se consideró la elevación de la tensión arterial igual o mayor a 140/90mm Hg, después de la semana 20 de gestación y que se acompañó de proteinuria mayor a 300mg/24 hrs.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente ausente.

Óbito fetal

Definición conceptual: Muerte fetal in útero.

Definición operacional: Se consideró cuando la muerte del producto ocurrió in útero después de las 20 semanas de gestación.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: dicotómica: presente ausente.

RECOLECCION DE DATOS

Los datos de los expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión se capturaron en una hoja de Excel.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con Windows SPSS versión 16, las características demográficas de la población se caracterizaron con estadística descriptiva.

Se utilizó prueba Chi cuadrada para comparación de variables dicotómicas, prueba t de Student para variables cuantitativas y se determinaron puntos de corte diagnósticos con prueba COR para concentraciones de enzimas hepáticas.

RESULTADOS

Cincuenta expedientes cumplieron con criterios para considerarse casos de colestasis intrahepática del embarazo, lo que representa una incidencia institucional de 0.1% (1/1000). Se incluyeron 51 controles no pareados para el análisis.

Evaluación de factores de riesgo y desenlaces

No encontramos diferencias en peso, IMC y en semanas de ingreso al control prenatal. La edad fue diferente entre los grupos (p 0.002) Tabla 1. La paridad se explica en la tabla 2, encontramos que la mayoría de los casos eran multigestas y los controles primigestas. Los casos presentaron una mayor prevalencia de embarazo múltiple (14 vs 2%) Tabla 2.

	Casos n=50		Controles n = 51		ValorP
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	29.2	6.8	24.6	7.7	0.002
IMC (kg/m)	26.3	3.2	26.5	4.1	0.755
Ingreso (semanas)	18.2	8.3	21.5	11.5	0.447
Resolución (semanas)	35.0	2.3	38.3	1.4	0.018

Tabla 1. Tabla comparativa entre casos y controles

El antecedente de óbito entre casos se encontró en el (12%) y en el (2%) de los controles, no mostró diferencias significativas (p 0.053); el antecedente de CIHE sí fue diferente para los grupos (p 0.013) Tabla 2.

	Casos n=50		Controles n=51		valorP
	N	%	N	%	
Antecedente de óbito	6	12	1	2	0.053
Antecedente de CIHE	6	12	0	0	0.013
Embarazo múltiple	7	14	1	2	0.028
Primigestas	13	26	28	56	0.003
Multigestas	37	74	13	44	0.003

Tabla 2. Comparación de antecedentes, número de productos y gestas.

Respecto al curso del embarazo actual las mujeres con CIHE presentaron amenaza de parto pretérmino en un 10% vs 0% (p 0.027) Tabla 3.

El desenlace del embarazo en los grupos mostró las siguientes características: la edad gestacional promedio de resolución del embarazo en los casos fue de 35 semanas ± 2.3 y para los controles de 38.3 semanas ± 1.4 , alcanzando significancia (p 0.018).

La vía de resolución abdominal se utilizó en el 94% de los casos y en 50% de los controles (p 0.001).

De los efectos perinatales adversos, solo la presencia de líquido meconial mostró diferencias significativas (p 0.002), complicaciones como corioamnioitis y óbito no alcanzaron diferencia significativa. (Tabla 3)

	Casos n=50		Controles n=51		valorP
	N	%	N	%	
APP	5	10	0	0	0.05
Corioamnioitis	1	2	0	0	0.405
Obito	2	4	0	0	0.243
Líquido meconial	8	16	0	0	0.002
Preeclampsia	1	2	1	1.96	0.748

Tabla 3. Comparación de desenlaces perinatales. APP:Amenaza de parto pretérmino.

Las características evaluadas en los recién nacidos de ambos grupos fueron el sexo el cual no mostró diferencias significativas, peso (g), talla (c) y Capurro (semanas), alcanzaron diferencias significativas que se presentan en la Tabla 4.

	Casos n=43		Controles n=50		valorP
	Media	DE /%	Media	DE	
Peso(g)	2381.1	533.3	3117.8	470.6	0.000
Talla (c)	45.6	3.4	49.6	3.36	0.000
Capurro (semanas)	35.3	5.6	38.6	1.21	0.000
Mujeres (n)	18	41.9	25	58.1	0.532
Hombres (n)	25	50	25	50	0.282

Tabla 4. Comparación de las características de los recién nacidos (sin considerar a los embarazo múltiples).

La calificación de Apgar al minuto y a los cinco minutos no presentó diferencia significativa, en tanto que la valoración de Silverman con un puntaje mayor de 3 se mostró diferente para el grupo de casos 18% y controles 2% (p de .003).

Marcadores diagnósticos

El diagnóstico de CIHE en promedio se estableció a las 29.2 semanas (15.5 a 38 semanas, ± 6.3). El prurito de predominio en palmas y plantas fue la sintomatología referida y acotada en el 100% de los casos. El comportamiento de las enzimas hepáticas en los grupos se desarrolla en la tabla 5, encontrando diferencias significativas en todas las enzimas hepáticas evaluadas.

Enzima	Casos n=50		Controles n=51		valorP
	Media	DE	Media	DE	
TGO (U/l)	101.7	70.4	24.1	7.8	< 0.001
TGP (U/l)	153.9	122.2	15.8	10.6	< 0.001
BT (mg/dl)	2.02	2.86	0.69	0.23	0.002
DHL (U/l)	276.2	171.1	49.0	49	< 0.001

Tabla 5. Comparación de enzimas hepáticas: transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT) y directa (BD).

La evaluación de las concentraciones mediante análisis de la COR arroja los siguientes resultados:

- TGO: 31 U/L (sensibilidad 84.1%, especificidad 90%).
- TGP 34 U/L (sensibilidad 86.4 %, especificidad 80%).
- BT: 0.69mg/dl (sensibilidad 65.9%, especificidad 64%).
- DHL: 160 U/l (sensibilidad 63.6%, especificidad 64%).

De la tabla 6 a 9 se muestran los valores de sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte de las enzimas.

Enzima	Concentración U/L	Sensibilidad	1-Especificidad
TGO	25.5000	.886	.280
	31.0000	.841	.100
	34.0000	.818	.100
	42.0000	.750	.040
	55.0000	.614	.020
	74.5000	.477	.000
	99.5000	.409	.000

Tabla 6. sensibilidad y especificidad de la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) para diferentes puntos de corte.

Enzima	Concentración U/L	Sensibilidad	1 - Especificidad
TGP	14.5000	1.000	.400
	25.0000	.886	.080
	34.0000	.864	.020
	39.0000	.841	.020
	54.0000	.773	.020
	63.5000	.750	.020
	80.0000	.568	.020
101.5000	.477	.000	

Tabla 7. sensibilidad y especificidad de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) para diferentes puntos de corte.

Enzima	Concentración mg/dl	Sensibilidad	1-Especificidad
BT	.5700	.818	.720
	.6350	.727	.520
	.7100	.636	.360
	.8050	.545	.220
	.9150	.477	.140
	1.0000	.364	.100

Tabla 8. sensibilidad y especificidad de la bilirrubina total (BT) para diferentes puntos de corte.

Enzima	Concentración U/L	Sensibilidad	1-Especificidad
DHL	132.5000	.909	.660
	140.0000	.864	.580
	150.0000	.773	.520
	155.5000	.682	.460
	160.5000	.636	.360
	165.5000	.614	.320
	176.0000	.568	.240
	192.0000	.545	.140
	200.5000	.523	.120
	240.5000	.386	.060
	260.0000	.386	.040
	292.5000	.364	.020

Tabla 9. sensibilidad y especificidad de la deshidrogenasa láctica (DHL) para diferentes puntos de corte.

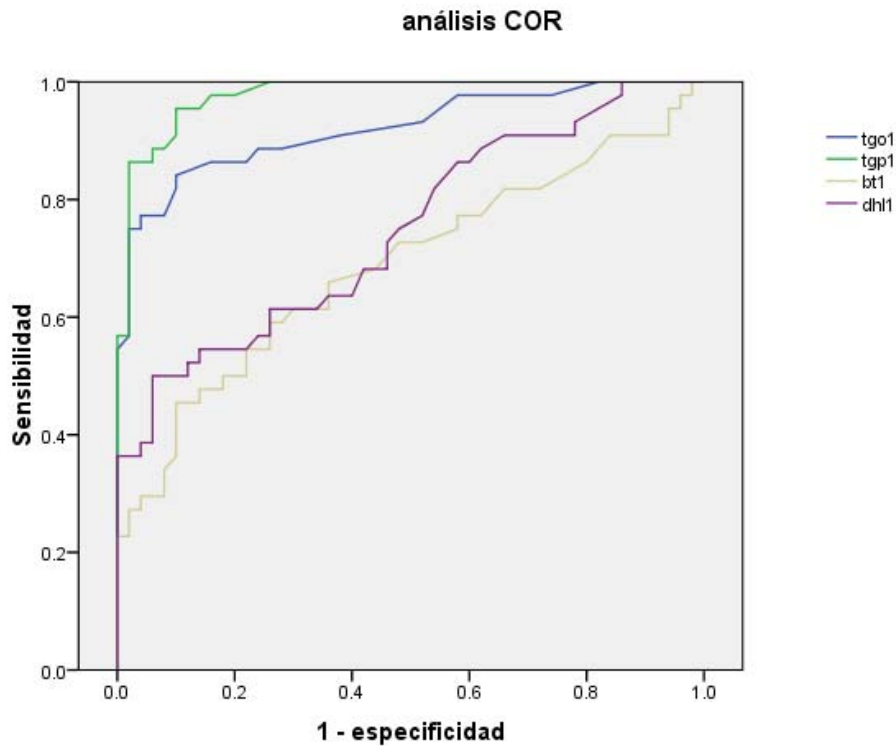


Figura 1. Curva operante del receptor de enzimas hepáticas.

Respecto al tratamiento se encontró que en 12 pacientes se utilizó colestiramina, en 19 ácido ursodeoxicólico y en una paciente se utilizaron ambos fármacos en el resto no se administró ninguno de estos medicamentos. En la tabla 10 se muestran las semanas de gestación a las que se inició el tratamiento, edad gestacional de resolución del embarazo, días de tratamiento y dosis administrada de los fármacos.

	Colestiramina ¹ n=12		Ursodeoxicólico ² n=19	
	Media	DE	Media	DE
Inicio del tratamiento (semanas)	26.8	6.8	29.4	4.8
Tratamiento (Días)	37.9	40.0	41.6	32.4
Resolución (semanas)	33.7	2.8	35.4	1.5
Dosis ¹ (g/día) ² (mg/día)	10.6	4.6	815.7	183.3

Tabla 10. Comparación entre pacientes que recibieron tratamiento con colestiramina y ácido ursodeoxicólico.

Las concentraciones de enzimas hepáticas no se vieron afectadas por el tratamiento establecido se observó una discreta elevación en la segunda muestra con respecto a la toma basal, para el caso de la tercera determinación la variabilidad de los resultados no permite hacer conclusiones. (Tabla 11)

	Colestiramina		Ursodeoxicólico		valorP
	Media	DE	Media	DE	
TGO ¹ 12/19	105.5	74.2	114.0	70.1	0.51
TGO ² 11/18	113.9	114.1	132.0	79.6	0.29
TGO ³ 11/17	91.1	103.7	138.3	144.4	0.29
TGP ¹ 12/19	134.3	82.4	186.8	139.2	0.03
TGP ² 11/18	165.0	167.4	204.6	131.9	0.55
TGP ³ 11/17	147.4	222.9	223.3	203.5	0.52
BT ¹ 11/19	3.5	4.4	1.5	2.4	0.043
BT ² 11/18	4.8	5.3	1.7	2.2	0.012
BT ³ 10/16	1.7	2.2	1.5	2.4	0.015
BD ¹ 11/19	2.5	3.4	.83	1.6	0.019
BD ² 11/18	3.5	4.1	.82	1.4	0.005
BD ³ 10/16	3.3	3.9	.68	1.5	0.006
DHL ¹ 9/18	350.1	99.6	187.1	68.2	0.26
DHL ² 11/17	419.5	63.9	174.5	44.6	0.038
DHL ³ 11/17	364.0	109.3	168.1	56.0	0.075

Tabla 11. Cuantificación de enzimas hepáticas en relación con el tratamiento farmacológico. Transaminasas glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP), deshidrogenasa láctica (DHL), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total (BT) y directa (BD). ¹ Determinación basal de la enzima. ² Segunda determinación de la enzima obtenida 9.7 días después de la basal para colestiramina y 16 días después que la basal para el ácido ursodeoxicólico. ³ Tercera determinación de la enzima obtenida 33 días después de la basal para colestiramina y 22 días después de la basal para el ácido ursodeoxicólico.

DISCUSION

A pesar de que a la CIHE se le ha asociado con diversos efectos perinatales adversos, aún hay aspectos básicos que están pendientes por aclararse y existe discrepancia con muchas otras de sus características.

La prevalencia que obtuvimos de CIHE fue de 0.1%, cifra que la resulta mucho menor en comparación con la reportada por grupos de trabajo en otros países, esto puede ser debido a que los criterios de inclusión para nuestros casos fueron más estrictos.

Con este estudio caracterizamos a los casos de tal modo que no encontramos diferencias en variables como el IMC, las semanas de inicio de control prenatal y el número de gestas. Se obtuvieron diferencias significativas respecto a la edad y a la presencia de embarazo múltiple característica que ya ha sido reportada en otros trabajos lo que nos obliga a tener más atención en este grupo de embarazadas.

De acuerdo a lo reportado en la literatura existen algunos antecedentes que se asocian con la presentación de la enfermedad, los antecedentes que incluimos en este estudio fueron: el antecedente de haber tenido algún producto óbito y el haber cursado alguna gestación con CIHE, la prueba de Chi cuadrado con una exacta de Fisher explica que este último es significativamente diferente entre los grupos, sin embargo obtuvimos un OR de 6.95 (0.81-60). El antecedente de óbito no muestra diferencias significativas con una p de 0.05, OR 6.82 (0.79-58.7). Por lo que no podemos dar el peso específico del antecedente sobre la aparición de CIHE.

En la evaluación del curso del embarazo obtuvimos diferencia significativa en cuanto a la presencia de amenaza de parto pretérmino, lo que correlaciona con lo reportado en otros trabajos respecto a una mayor frecuencia de productos pretérmino en las pacientes con CIHE; la media a las que se resolvió el embarazo en nuestros casos fue de 35 semanas aún eliminando a los embarazos múltiples para el análisis.

Respecto a la vía de resolución no existe una guía para normar la misma y tampoco existe consenso de cual es la edad gestacional ideal para interrumpir estos embarazos, en nuestra población la vía de nacimiento más frecuentemente utilizada fue la abdominal realizada de forma electiva lo que representa una limitante para conocer la evolución de la enfermedad siendo que tampoco se le considera una indicación de interrupción del embarazo.

No se evaluó la presencia o no de monitorización fetal anteparto ya que en esta institución no se realiza de forma rutinaria en los casos de CIHE y existe controversia en cuanto al valor de la misma. Fisiopatológicamente en la CIHE no ocurren cambios placentarios relacionados con hipoxemia / hipoxia fetal por lo que no está justificado establecer un plan de vigilancia en este sentido.

No encontramos diferencias en cuanto a la presencia de corioamnioitis y óbito como se ha reportado por otros grupos sin embargo nuestro número de casos es limitado comparado con otras series, de nuestros dos casos que presentaron óbito ambos correspondieron a embarazos con producto único, el diagnóstico de CIHE se estableció en el segundo trimestre del embarazo (26 semanas) y ambas pacientes recibieron tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

Relacionándose con la fisiopatología de esta enfermedad se ha observado que las pacientes presentan con mayor frecuencia líquido amniótico con meconio, para lo cual si encontramos diferencias significativas en nuestros grupos, sin encontrarse diferencias en cuanto a la valoración de Apgar.

En concordancia con la menor edad gestacional para la resolución de los casos, en estos también se encontró la presencia de productos de la gestación con un menor peso, talla y Capurro sin embargo no se evaluó la presencia de restricción en el crecimiento intrauterino y no es posible establecer una relación causa efecto de estas variables con la enfermedad, probablemente la interrupción de la gestación se debió al hallazgo de CIHE y no a alguna complicación derivada de esta.

En lo que concierne al comportamiento clínico de la CIHE como lo ya reportado en la literatura nuestros casos presentaron el prurito característico en el 100%, la

presencia de ictericia no se tomo en cuenta ya que no se encontró acotada en los expedientes.

A pesar de la relación de los ácidos biliares con esta patología, en gran parte de los trabajos sobre CIHE estos no son tomados en cuenta para el diagnóstico este último es el caso del INPerIER, por lo que nos resulta aún más importante conocer el comportamiento de las enzimas hepáticas en nuestra población ya que este el recurso diagnóstico que tenemos de más fácil acceso y resultó interesante la diferencia tan importante en las concentraciones séricas de enzimas hepáticas en los grupos, demostrándose la utilidad de estas como método diagnóstico obteniéndose mejor sensibilidad y especificidad para la transaminasa glutámico oxalacética.

Para el tratamiento de la CIHE no existe evidencia que demuestre la eficacia de algún fármaco como para ser considerado el fármaco de elección, esto se ve reflejado en la heterogeneidad que presentan nuestras pacientes en el tratamiento administrado así como en la forma de prescribir los fármacos lo que no permite establecer comparaciones entre los medicamentos utilizados

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Con este trabajo podemos concluir que en concordancia con lo revisado en la literatura, en el INPerIER no existe consenso en cuanto a los criterios diagnósticos de CIHE ya que solo se pudo incluir 50 casos que contaran tanto con sintomatología característica la enfermedad así como con pruebas de función hepática alteradas; lo que nos refleja la necesidad de normar los criterios diagnósticos como Institución de tercer nivel de atención, se debe hacer énfasis en el uso de instrumentos para la estadificación de la sintomatología como lo es el prurito y el acotar otros como la ictericia y la presencia de lesiones dérmicas ya que existen reportes que informan de las mismas en pacientes con CIHE.

Se debe insistir en la valoración de los antecedentes ya que estos pueden estar relacionados con la enfermedad y esta claro que grupos como las mujeres con embarazo múltiple presentan una mayor prevalencia de CIHE.

Debe tenerse especial atención en cuanto a la presencia de patologías asociadas como la amenaza de parto pretérmino ya que si es más frecuente en estas pacientes.

No existe una vía de resolución recomendada ni la edad gestacional ideal para la misma, sin embargo con lo revisado podemos concluir que no hay evidencia que contraindique el uso de la vía vaginal.

Encontramos que la determinación de enzimas hepáticas en suero materno son de utilidad diagnóstica y que debemos seguirlas utilizando; así como es importante implementar la determinación de ácidos biliares en pacientes con síntomas de CIHE para evaluar el comportamiento de estos en nuestra población.

La terapéutica debe normarse en estas pacientes y en tanto no exista evidencia a favor de un fármaco, se podría aleatorizar a las pacientes con CIHE a diferentes grupos de tratamiento estableciendo protocolos para el uso de los mismos, con este estudio no fue posible establecer evidencia directa del efecto de los fármacos sobre las pruebas de función hepática.

ASPECTOS ETICOS

Esta investigación se ajusta a las normas éticas internacionales, a la ley general de salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki. Se trata de una Investigación con riesgo mayor al mínimo.

ORGANIZACION

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

La toma de muestra de sangre para la toma de pruebas de función hepática de los controles y la recolección de datos de los expedientes fue llevada a cabo por los investigadores. La determinación de las pruebas de función hepática de los controles se realizó con el apoyo del laboratorio central del instituto.

CAPACITACION DE PERSONAL

El personal del laboratorio que procesara las muestras se encuentra capacitado y debidamente estandarizado en dicho proceso.

FINANCIAMIENTO

Interno

REFERENCIAS

1. Nichols A. Cholestasis of pregnancy a review of the evidence. *J Perinat Neonat Nurs* 2005; 19 (3): 217-225.
2. Mullaly B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol S* 2001; 57(1): 47-52.
3. Guntupalli S, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 2005; 33(10): S 332-339.
4. Lee R, Goodwin T, Greensoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *Journal Perinatol* 2006; 26: 527-532.
5. Leary J, Pratt D. Cholestasis and cholestatic syndromes. *Curr Opinion Gastroenterol* 2007; 23: 232-236.
6. Sentilhes L, Verpyck E, Pia P, Marpean L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2): 458-461.
7. Kroumpouzou G, Cohen L. Specific dermatosis of pregnancy: an evidence –based systematic review. *A Journal Obstet Gynecol* 2003; 188(1) : 1083-1092.
8. Leslie K, Resnikov L, Simon F, Fennessey P, Reyes H, et al. estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95(3): 372-376.
9. Alonso R, Melenko B, Ivakovic, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(3): 890-895.
10. Owaidah A, Ouzounian J, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 957-959.
11. Dumont M, Jacquemine E, Erlinger S. Effect of ursodeoxycholic acid on the expression of the hepatocellular bile acid transporters in rats with estrogen-induced cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35(2):185-191.
12. Diaferia A, Nicastri P, Tartagni M. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet* 1996;52: 133-140.
13. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestacional cholestasis. *BJOG* 2004; 111:17-21.
14. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S adenosyll methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinatal Med* 2006; 34: 383-391.
15. Warren J, Blaylock R, Silver R. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *A Journal Obstet Gynecol* 2005; 192: 2088-2089.