



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

“RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON COLESTASIS

INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

VANIA ESTEFANIA DESACHY GARCIA

ASESOR

DRA. CLAUDIA NATHANAEL DÍAZ GÓMEZ

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

CIUDAD DE MÉXICO, 2022



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.

AUTORIZACIONES

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR. BLAS ESCALONA GARCÍA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y

OBSTETRICIA

ASESOR DE TESIS

DRA. CLAUDIA NATHANAEL DÍAZ GÓMEZ

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO DE TESIS

DEDICATORIA

Agradezco a Dios por poner en mi camino tan maravillosa experiencia, por cruzar mi camino con las mejores personas y permitirme aprender de cada uno de ellos. Gracias por guiarme y por darme ésta oportunidad de crecimiento y aprendizaje, pero sobre todo de dicha.

Dedico ésta tesis a mis padres, Maria Garcia y Carlo Desachy, quienes me han apoyado siempre, sin ellos no sería la persona que soy el día de hoy, sin ellos no estaría aquí. Gracias por acompañarme en éste camino, gracias por creer en mi, por su amor incondicional y por soñar conmigo. Gracias por ser mis maestros de vida. Especial mención quiero dar a mi madre, quien también vivió los días de la residencia; aprendizaje, estrés, nervios, desvelos, alegría, tristezas, venturas y desventuras de cada día, siempre estuvo ahí. Sin importar día, hora o condición, ella siempre tenía las palabras correctas para hacer que todo fuera más fácil. Gracias por vivir, sufrir y gozar conmigo éste camino. Gracias por contribuir a mi formación. Te admiro y te agradezco ésta vida a tu lado.

A mis asesores, Dra. Claudia Díaz Gómez y Dr. Mauricio Pichardo Cuevas, por haberme apoyado con éste proyecto y brindarme sus conocimientos para mi crecimiento personal y profesional, gracias por confiar en mi y por hacer de éste sueño una realidad.

A mis maestros del Hospital de la Mujer, quienes se esforzaron en mejorar mis habilidades y destrezas clínicas y quirúrgicas, dejando una huella e impacto en mi crecimiento. Gracias a cada uno de ustedes por contribuir a mi formación, por ser tan pacientes y por permitirme aprender tanto de todos, los llevo en mi corazón y les estaré eternamente agradecida.

A mis compañeros reesidentes, con quienes he compartido momentos inolvidables, muchos de alegría, algunos otros amargos, pero siempre con todo su apoyo.

A aquellos que se han convertido en mas que simples compañeros de trabajo, algunos a quienes considero mis amigos y mi familia. Agradezco haberlos conocido y contar con ustedes a lo largo de ésta travesía que es la residencia médica. Sin ustedes, definitivamente no sería lo mismo.

Por último al Hospital de la Mujer, por ser mi casa durante éstos 4 años, formandome como ginecoobstetra, como persona y por llenarme de tantos recuerdos y enseñanzas.

ÍNDICE

| TEMA | Página |
|--------------------------------------|--------|
| 1. Resumen..... | vi |
| 2. Marco teórico..... | 1 |
| a. Definición y epidemiología..... | 2 |
| b. Fisiopatología..... | 2 |
| c. Diagnóstico..... | 4 |
| d. Morbimortalidad fetal..... | 6 |
| e. Tratamiento..... | 7 |
| f. Vigilancia fetal..... | 10 |
| g. Finalización de la gestación..... | 11 |
| 3. Planteamiento del problema..... | 13 |
| 4. Justificación..... | 14 |
| 5. Objetivos..... | 15 |
| 6. Material y métodos..... | 15 |
| 7. Resultados..... | 21 |
| 8. Discusión..... | 37 |
| 9. Conclusiones..... | 42 |
| 10. Bibliografía..... | 44 |
| 11. Anexos..... | 47 |

RESUMEN

Introducción. La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más frecuente durante la gestación. Su etiología no está bien esclarecida, se han implicado una combinación de susceptibilidad genética, factores hormonales y factores ambientales.¹ El diagnóstico consiste en la aparición de prurito de predominio palmoplantar asociado a incremento de ácidos biliares totales y/o alteraciones de las enzimas hepáticas; aunque los valores normales no excluyen el diagnóstico.^{2,3} La CIE no implica un riesgo materno; sin embargo, diversas complicaciones fetales se han descrito en las pacientes que la desarrollan, con un aumento de la morbimortalidad fetal.¹ La instauración del tratamiento tiene como objetivo reducir los síntomas maternos y la reducción de los niveles séricos de ácidos biliares, los cuales conforme incrementan se asocian a una mayor tasa de resultados perinatales adversos.³ **Objetivo.** Determinar las complicaciones perinatales en pacientes con embarazo asociado a colestasis intrahepática. **Material y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, comparativo y analítico, incluye un grupo de casos conformado por el universo de pacientes embarazadas con colestasis intrahepática. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 40 pacientes de las cuales 65% presentó amenaza de parto pretérmino, 45% líquido amniótico meconial, 37.5% oligohidramnios, 27.5% prematuridad, 15% restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y 2.5% muerte fetal. **Conclusión.** Las pacientes con CIE tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones perinatales tales como parto pretérmino, oligohidramnios, meconio, restricción del crecimiento y muerte fetal. Las pacientes que presentaron niveles elevados de AST presentaron mayor riesgo de RCIU. El tratamiento con ácido ursodesoxicólico se asocia a un mejor resultado perinatal. Es indispensable homogeneizar el diagnóstico y lineamiento de manejo de pacientes con CIE como estrategia para la reducción de la morbimortalidad perinatal.

Palabras clave. Colestasis intrahepática, embarazo, resultado perinatal.

MARCO TEÓRICO

Durante el embarazo el organismo materno experimenta diversos cambios, denominados fisiológicos, en prácticamente todos los órganos y sistemas del cuerpo. Estos cambios tienen como finalidad responder a la gran demanda tanto del feto como de la madre hasta el final de la gestación y ocurren de manera gradual.¹

Uno de los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo es el aumento del volumen plasmático, el cual aumenta progresivamente hasta la semana 30 de gestación en un 50% y permanece así hasta el parto. Ésta expansión de volumen, atribuida a los efectos de las hormonas esteroideas y los niveles plasmáticos elevados de aldosterona y renina, es responsable de la dilución de algunos componentes sanguíneos como los glóbulos rojos. Al igual que el volumen plasmático, el flujo sanguíneo aumenta en casi todos los órganos. Sin embargo, el flujo sanguíneo hepático y el tamaño del hígado no se modifican. La vesícula biliar aumenta de tamaño y su motilidad disminuye, lo que favorece la colestasis materna.⁴

Por otra parte, los niveles de muchas proteínas séricas medidos para evaluar la lesión hepática no cambian o incluso aumentan durante la gestación, por ejemplo: los niveles de fosfatasa alcalina sérica materna normalmente están elevados durante el tercer trimestre del embarazo, en gran parte debido a la producción placentaria; por esta razón, la medición de la fosfatasa alcalina en mujeres embarazadas solo tiene un uso clínico al principio de la gestación. Las transaminasas permanecen invariables en los embarazos normoevolutivos, por lo cual la elevación de las mismas si traduce un proceso patológico dentro de los cuales la colestasis intrahepática del embarazo presenta un papel importante.¹

Es de suma importancia conocer los cambios fisiológicos que se presentan durante el curso de la gestación para identificar cuando se presenten procesos patológicos los cuales pueden incrementar la morbimortalidad materna y fetal.

Los embarazos de pacientes con patologías agregadas durante el curso del embarazo, exacerbadas por el mismo o con una aparición de novo, requerirán una vigilancia estrecha con el fin de prevenir las complicaciones que pueden derivar del proceso patológico, así como la instauración de tratamiento específico de acuerdo a la entidad que se presente⁵. La colestasis intrahepática representa una de las condiciones que aparece durante la gestación en la cual principalmente presenta elevación de ácidos biliares en suero materno para distinguirla de otras hepatopatías de la gestación.

Definición y epidemiología

Dentro de los procesos patológicos que se han descrito durante la gestación las enfermedades hepáticas tienen una incidencia del 3 al 5%. Entre las múltiples causas se encuentran: enfermedad hepática preexistente, siendo las más comunes las enfermedades colestásicas (colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria), hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, hepatitis virales crónicas, cirrosis establecida de cualquier etiología y paciente con historia de trasplante hepático; enfermedad hepática adquirida durante el embarazo, siendo las principales las hepatitis virales, la toxicidad inducida por medicamentos y la hepatolitiasis; hepatopatía relacionada con el embarazo, en la cual se encuentran 5 entidades principales: hiperémesis gravídica, colestasis intrahepática del embarazo, preeclampsia, síndrome de HELLP (acrónimo de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia) e hígado graso del embarazo^{1,2}.

La colestasis intrahepática del embarazo es la enfermedad hepática más frecuente durante la gestación. La incidencia reportada varía ampliamente en todo el mundo, del 2.1 al 27.6%². Las variaciones geográficas pueden reflejar diferencias en la susceptibilidad entre grupos étnicos, así como diferencias en factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en embarazos gemelares y múltiples, en pacientes con hepatitis C y con litiasis biliar. Las mujeres con antecedente de colestasis con frecuencia presentan CIE en gestaciones posteriores. Por razones desconocidas, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en los meses de invierno en algunos países como Suecia, Finlandia y Chile^{3,4}.

Fisiopatología

La etiología de la CIE no está bien esclarecida, se han implicado una combinación de susceptibilidad genética, factores hormonales y factores ambientales. La susceptibilidad genética se encuentra respaldada por presentarse en varios miembros de la misma familia, con mayor riesgo de presentarse en pacientes que tienen familiares de primer grado que presentaron CIE, así como mayor riesgo en algunos grupos étnicos^{5,6}.

El gen ABCB4 (transportador dependiente de ATP, subfamilia B, miembro 4) está involucrado principalmente en un subtipo de colestasis intrahepática familiar^{7,7}. Se han identificado varias mutaciones heterocigotas éste gen en pacientes con CIE. La prevalencia de tales mutaciones del gen ABCB4 en una cohorte de pacientes fue del 16%^{8,9}.

Los estrógenos también se han implicado en la etiología de la CIE ya que la colestasis se produce principalmente en la segunda mitad del embarazo, cuando las concentraciones séricas de estrógenos alcanzan niveles máximos; la CIE es más común en los embarazos gemelares, que se asocian con niveles más altos de estrógeno circulante que los embarazos únicos; y ésta ocurre con mayor frecuencia en mujeres que toman anticonceptivos de estrógeno-progestina. De igual manera, se ha descrito de CIE al principio del embarazo después de la hiperestimulación ovárica, lo que da lugar a niveles séricos de estrógeno marcadamente elevados; y finalmente la colestasis se resuelve después de la expulsión de la placenta, una fuente importante de producción de estrógenos durante el segundo y tercer trimestres^{10,11}.

Las alteraciones en el metabolismo de la progesterona también pueden desempeñar un papel en la patogenia de la colestasis. En algunas mujeres genéticamente predispuestas, la formación de grandes cantidades de metabolitos de progesterona sulfatada durante el embarazo puede resultar en la saturación del sistema de transporte hepático utilizado para la excreción biliar de estos compuestos. Se desconoce si la administración de progesterona exógena durante el embarazo aumenta aún más el riesgo. En ensayos aleatorizados controlados con placebo de suplementos de progesterona para reducir el riesgo de parto pretérmino, no se ha informado específicamente de un aumento de la frecuencia de la CIE, pero el prospecto del caproato de hidroxiprogesterona describe una incidencia del 8% de prurito en mujeres tratadas y enumera la ictericia colestásica del embarazo, los tumores hepáticos y la enfermedad hepática activa como contraindicaciones para el tratamiento^{12,13}.

Dentro de los factores ambientales, la variabilidad estacional y geográfica de la colestasis intrahepática del embarazo sugiere que los factores ambientales podrían modular la expresión de la enfermedad. No se han identificado factores causales específicos en el medio ambiente, pero se han implicado niveles bajos de selenio debido a la dieta y niveles bajos de vitamina D por falta de exposición a la luz solar⁴.

Un pequeño porcentaje de mujeres que presentan CIE tiene una enfermedad hepática subyacente identificable. Un estudio poblacional encontró una asociación entre la colestasis gravídica y varias enfermedades hepáticas crónicas, como la hepatitis C y la cirrosis hepática no alcohólica. También se notificó fibrosis progresiva en cuatro hermanas que tenían una forma familiar atípica de colestasis intrahepática recurrente prolongada durante el embarazo. Esto sugiere que algunas mujeres que desarrollan CIE tienen una enfermedad

hepática subyacente la cual puede exacerbarse durante la gestación o que contribuye al desarrollo de colestasis^{14,15,16}.

Diagnóstico

El diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo es principalmente clínico. Consiste en la aparición de prurito de predominio palmoplantar, asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas o a incremento de ácidos biliares totales, aunque los valores normales no excluyen el diagnóstico¹.

El prurito se presenta en el 80% de las pacientes, generalmente comienza en las palmas de las manos y plantas y avanza centralmente hasta ser generalizado, éste tiene una variación de leve a intolerable. La clínica es de predominio nocturno, provocando insomnio e irritabilidad. Puede producirse dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas y esteatorrea por malabsorción de grasas. La ictericia se presenta hasta en un 25% y aparece a las 2 semanas después del prurito, con coluria e hipocolia. El prurito suele aparecer a finales del segundo o tercer trimestre^{17,18}.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio que se pueden presentar, se describen las siguientes:

- Ácidos biliares (ácido cólico y quenodesoxicólico): $>10 \mu\text{mol/L}$. Es la prueba diagnóstica más sensible, aunque valores normales no excluyen el diagnóstico.
- Transaminasas (ALT/AST): $>35 \text{ UI/L}$. Elevadas en el 60% de los casos. Suelen elevarse menos de dos veces el límite superior de la normalidad, pero pueden alcanzar valores superiores a 1000 unidades / L, lo que hace importante la distinción con hepatitis viral.
- Bilirrubina total: $>1.2 \text{ mg/dl}$ (a expensas de la fracción directa). Elevadas en el 25% de los casos, aunque los niveles de bilirrubina total rara vez superan los 6 mg/dL.
- Fosfatasa alcalina: $>500 \text{ UI/L}$. Puede multiplicarse por cuatro, pero no es específica de colestasis del embarazo debido a la expresión de la isoenzima placentaria.
- Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT): $>40 \text{ UI/L}$. Es normal o moderadamente elevada (30% de los casos), lo cual es inusual en la mayoría de las otras formas de enfermedad hepática colestásica en la que los niveles de GGT son paralelos a otros marcadores.

- Tiempo de protrombina <70. Generalmente se encuentra en rango normal. Cuando se prolonga, suele ser secundaria a deficiencia de vitamina K por malabsorción de grasas debido a esteatorrea grave o secundaria al uso de secuestrantes de ácidos biliares (como colestiramina).

Si las pruebas de laboratorio son normales, se recomienda repetir las cada 2-3 semanas si persiste la clínica, ya que un sustancial número de mujeres tendrán prurito días o semanas antes de la alteración en las pruebas hepáticas^{14,18}.

El estudio por imágenes revela que no ocurre alteración a nivel del parénquima o de la anatomía hepática. Por su parte, las biopsias hepáticas en estos casos reportan un tinte bilioso de los hepatocitos y tapones biliares a nivel de los canalículos biliares, sin que se produzca actividad necrótica o inflamatoria; estos hallazgos concuerdan con colestasis.

El diagnóstico de esta enfermedad se hace por la valoración clínica, exámenes de laboratorio y por exclusión de otras patologías hepáticas y otras causas prurito. (5) Las enzimas hepáticas son uno de los pilares diagnósticos de esta patología, ya que durante el embarazo normal no deberían de verse alteradas, a diferencia de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional.

El prurito, es la característica cardinal de la CIE, ayuda a distinguirla de otros trastornos relacionados con el embarazo caracterizados por niveles elevados de transaminasas como preeclampsia con datos de severidad, hígado graso agudo del embarazo, entre otros. La ausencia de lesiones cutáneas primarias ayuda a diferenciarla de la mayoría de las dermatosis pruriginosas específicas del embarazo y las afecciones cutáneas no relacionadas con el embarazo. Este se resuelve durante los primeros días postparto.

No se recomienda solicitar analítica en el postparto inmediato ya que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10 días después del parto. En los casos con alteraciones analíticas durante la gestación, sí se recomienda realizar un control con biometría hemática, pruebas de función hepática, ácidos biliares y tiempos de coagulación, en la cuarta a sexta semanas del puerperio¹⁸.

En la siguiente tabla, se describen los diagnósticos diferenciales de la colestasis intrahepática del embarazo, con la presentación clínica habitual de cada padecimiento y los estudios de laboratorio y/o gabinete que se presentan alterados:

Tabla 1 Diagnósticos diferenciales de colestasis intrahepática gestacional¹⁸.

| Diagnóstico diferencial | Presentación clínica típica | Pruebas complementarias |
|--|---|---|
| Colestasis intrahepática gestacional | Prurito sin exantema de aparición durante el 3T | Elevación ácidos biliares Alteración de pruebas hepáticas |
| Hígado graso agudo gestacional | Náuseas y vómitos Abdominalgia Cefalea | Alteración del perfil renal, coagulopatía, hipoglicemia. |
| HELLP | HTA. Dolor epigástrico. Fotopsias. Cefalea. | Proteinuria Plaquetopenia Factores angiogénicos |
| Hepatitis viral: VHA, VHB, VHC, EBV, CMV | Náuseas y vómitos. Ictericia. Malestar. Dolor abdominal. | Elevación transaminasas >1000 Serologías específicas de hepatitis |
| Hepatitis autoinmune | Náuseas. Ictericia. Letargia. Otras patologías autoinmunes | Sintomatología de inicio pregestacional. Anticuerpos antinucleares (ANA) y antimúsculo liso (AML) |
| Obstrucción biliar | Dolor abdominal. Acolia. Coluria. | Ecografía hepática alterada. |
| Cirrosis biliar primaria | Prurito. Ictericia. Letargia. Otras patologías autoinmunes | Sintomatología de inicio pregestacional. Ac antimitocondriales (AAM) |
| Colangitis esclerosante primaria | Ictericia. Hepatoesplenomegalia. Enfermedad inflamatoria intestinal. | Colangiopancreatografía por resonancia |

Morbimortalidad fetal

Diversas complicaciones fetales se han descrito en las pacientes que desarrollan colestasis intrahepática del embarazo, con un aumento de la morbilidad fetal. Las principales complicaciones descritas son el aumento del riesgo de muerte intrauterina, líquido amniótico teñido de meconio, parto prematuro (espontáneo o iatrogénico) y síndrome de dificultad respiratoria neonatal (que parece estar asociado con la entrada de ácidos biliares en los pulmones). La magnitud de éstos riesgos se describió en una revisión sistemática y en un metanálisis de datos de pacientes individuales que compara los resultados del embarazo en la CIE con la población obstétrica general, dentro del cual se evidenció que solo las mujeres con ácidos biliares totales ≥ 100 micromoles/L en cualquier momento del

embarazo tienen tasas de mortinatos estadísticamente significativas más altas que la tasa de mortinatos global (0.3 a 0.4 por ciento). La tasa de mortinatos en estos embarazos aumentó en edades gestacionales avanzadas, particularmente después de las 34 a 36 semanas de gestación¹⁹.

En pacientes que presentaron ácidos biliares totales <100 micromol/L, no se observó un aumento en la muerte fetal en comparación con el riesgo de la población general, antes de las 39 semanas de gestación, posiblemente explicado también por el papel del parto temprano en las pacientes con CIE, con una alta tasa de partos prematuros iatrogénicos^{19,19,20}.

La fisiopatología de la muerte fetal en la CIE es poco conocida, pero puede estar relacionada con el desarrollo repentino de una arritmia cardíaca fetal o vasoespasmo de los vasos superficiales coriónicos placentarios inducidos por niveles elevados de ácidos biliares. Las complicaciones coexistentes del embarazo como diabetes gestacional y preeclampsia, también pueden influir²¹. Por otra parte, se ha descrito una inversión de los gradientes transplacentarios en embarazos colestásicos, los cuales facilitan la eliminación fetal de ácidos biliares en embarazos normales. Esta inversión del gradiente provoca la acumulación de ácidos biliares en el feto y líquido amniótico. Los ácidos biliares maternos atraviesan la placenta y pueden acumularse en el feto, lo que conlleva un riesgo significativo para el mismo²².

Los embarazos complicados con un parto prematuro espontáneo parecen tener un inicio más temprano de prurito. Se ha descrito que los ácidos biliares aumentan la expresión de los receptores miométriales de oxitocina, lo que puede explicar el aumento del trabajo de parto prematuro espontáneo. La restricción del crecimiento fetal y el oligohidramnios no son características de la enfermedad; sin embargo, existe cierta controversia con respecto a la relación entre los ácidos biliares totales elevados y el peso al nacer²³.

Tratamiento

La instauración del tratamiento en pacientes con colestasis intrahepática durante la gestación tiene dos objetivos fundamentales:

- Reducir los síntomas
- Reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.

Las pacientes que presenten cuadro clínico y alteraciones de laboratorio compatibles con CIE, pueden ser consideradas para iniciar tratamiento. Para pacientes con síntomas clínicos característicos pero niveles normales de ácidos biliares y aminotransferasas en suero, se puede iniciar un tratamiento empírico o se pueden repetir las pruebas de laboratorio semanalmente, iniciando el tratamiento una vez que los niveles de ácidos biliares totales o transaminasas séricas se hayan elevado²⁴.

Los fármacos que se han estudiado para el manejo de la colestasis son los siguientes:

Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

Se considera el tratamiento de elección para el prurito materno. No se ha determinado la dosis inicial óptima; generalmente se prescriben 300 mg tres veces al día (o 15 mg/kg al día) hasta el parto, pero 300 mg dos veces al día (o 10 mg/kg por día) también es razonable. El fármaco es bien tolerado por la mayoría de las pacientes, pero se han informado náuseas y mareos leves hasta en un 25% de las pacientes. Por lo general, se observa una disminución del prurito dentro de una a dos semanas, y una mejoría bioquímica dentro de tres a cuatro semanas. Si el prurito no se alivia a un nivel tolerable en aproximadamente dos semanas, la dosis se ajusta cada semana, hasta una dosis máxima de 21 mg/kg al día²⁴.

Un ensayo aleatorizado comparó AUDC (500 mg dos veces al día) con placebo para el tratamiento de la CIE, el cual informó algunos beneficios para la madre; sin embargo, los resultados fetales / neonatales no mejoraron²⁵.

Se puede considerar la repetición de la evaluación de las concentraciones de ácidos biliares totales en suero materno con una frecuencia semanal debido al riesgo significativamente mayor de muerte fetal en pacientes con concentraciones de ácidos biliares totales ≥ 100 micromol / L, lo que favorecería un parto más temprano. La toma de decisiones clínicas se basa en el nivel más alto de ácidos biliares totales en cualquier momento durante el embarazo, antecedentes obstétricos maternos y síntomas. Por lo tanto, no se aumenta la dosis de AUDC para reducir los parámetros de laboratorio elevados si se ha aliviado el prurito. Si el AUDC se inicia empíricamente, es posible que nunca se detecten niveles elevados de ácidos biliares y transaminasas²⁵.

En casos refractarios, en los cuales se alcanza la dosis máxima de AUDC y el prurito sigue siendo intolerable, se puede administrar uno de los siguientes medicamentos:

S-adenosil-metionina

El precursor del glutatión S-adenosil-metionina (SAME) influye en la composición y fluidez de las membranas plasmáticas de los hepatocitos y aumenta la metilación y la excreción biliar de metabolitos hormonales. Por lo general, se administra por vía intravenosa, lo que es un inconveniente ya que se requiere una terapia prolongada²⁴.

En un metanálisis de cinco ensayos aleatorizados que incluyeron 311 pacientes embarazadas, el ácido ursodesoxicólico en dosis de 450 a 1000 mg / día disminuyó la puntuación de prurito, los ácidos biliares totales y los niveles de alanina aminotransferasa de manera más eficaz que SAME 800 a 1000 mg / día²⁶.

Colestiramina

La colestiramina disminuye la absorción ileal de las sales biliares, lo que aumenta su excreción fecal. Se administra por vía oral en dosis divididas a partir de 2 a 4 g al día y se aumenta gradualmente hasta una dosis máxima de 16 g al día, si es necesario para el control de los síntomas. Sin embargo, su efecto sobre el prurito en la colestasis intrahepática es limitado y la colestiramina puede causar estreñimiento, malestar abdominal y malabsorción de grasas, incluidas las vitaminas liposolubles, especialmente en dosis altas²⁷.

Rifampicina

La rifampicina es un potente agonista del receptor X de pregnano (PXR), que interviene en muchos procesos de desintoxicación y hepatobiliares. Alivia el prurito en pacientes no embarazadas asociado con colestasis, pero los posibles efectos adversos incluyen náuseas, disminución del apetito, anemia hemolítica, insuficiencia renal y hepatitis. La experiencia con el uso combinado con AUCD para el tratamiento de la CIE resistente al tratamiento se limita a menos de 30 pacientes. En estos casos, la dosis diaria total de rifampicina oscila entre 300 y 1200 mg, administrada en dosis divididas. El prurito mejoró en la mayoría de los pacientes y muchos tuvieron una reducción en los niveles de ácidos biliares y / o transaminasas. Todos los bebés nacieron entre aproximadamente 32 y 37 semanas, con buenos resultados perinatales²⁸.

Se pueden considerar fármacos alternativos en pacientes que no pueden tomar AUCD, pero ninguno tiene una eficacia comparable. Se ha utilizado hidroxicina 25 mg cada seis a ocho horas o clorfeniramina 4 mg cada cuatro a seis horas para tratar el prurito con una eficacia

mínima, pero proporciona sedación por la noche. La loción de calamina o la crema acuosa al 2 por ciento de mentol también pueden aliviar el prurito. No se han realizado ensayos en mujeres con CIE y ninguna de estas terapias mejora las anomalías de laboratorio²⁴.

En un ensayo aleatorizado de 130 mujeres con CIE, la dexametasona 12 mg al día no mejoró el prurito ni redujo los niveles séricos de aminotransferasas, y fue menos eficaz que AUCD 1000 mg / día para reducir la bilirrubina y los ácidos biliares²⁹.

Se han utilizado otros tratamientos, como carbón vegetal, luz ultravioleta, remedios herbales y fenobarbital, pero pocos pacientes han sido tratados y su eficacia es incierta²⁴.

El prurito se resuelve durante los primeros días postparto. No se recomienda solicitar analítica en el postparto inmediato ya que la alteración del perfil hepático puede mantenerse hasta 10 días después del parto. En los casos con alteraciones analíticas durante la gestación, sí se recomienda realizar un control con biometría hemática, pruebas de función hepática, ácidos biliares y tiempos de coagulación, en la cuarta a sexta semanas del puerperio¹.

Vigilancia fetal

Aunque no se ha demostrado el valor de las pruebas fetales antes del parto para identificar fetos en riesgo de muerte en el contexto de la colestasis intrahepática del embarazo, se recomienda realizar un seguimiento mediante la realización de perfil biofísico modificado, dos veces por semana⁷.

No se ha reportado un aumento de los hallazgos anormales en las pruebas en reposo (prueba sin estrés) en pacientes con CIE que sufrieron una muerte fetal³⁰.

La prueba sin estrés, la puntuación del perfil biofísico y el recuento diario de movimientos fetales para la detección de los efectos de insuficiencia placentaria crónica en el feto pueden no ser útiles en la CIE porque se cree que el mecanismo de la muerte fetal intrauterina es un evento repentino en lugar del resultado de un proceso vascular placentario crónico. Sin embargo, en ausencia de evidencia de alta calidad sobre la falta de valor de las pruebas fetales anteparto, o un mecanismo comprobado para la muerte fetal, muchos obstetras solicitan pruebas antes del parto en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo para detectar algún dato que sugiera compromiso fetal y la necesidad de un parto inmediato³¹.

Finalización de la gestación

La directriz del Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) sobre la CIE establece que los datos disponibles pueden justificar ofrecer a las mujeres la inducción del trabajo de parto después de las 37 semanas de gestación, en particular aquellas con anomalías bioquímicas³¹.

Se recomienda la finalización de la gestación tempranamente, para reducir el riesgo de muerte fetal y favorecer la resolución de la enfermedad. Esto está respaldado por estudios que asocian las concentraciones totales de ácidos biliares con resultados adversos y muerte fetal:

- Cuando la concentración más alta de ácidos biliares totales durante el embarazo es <40 micromol / L, se recomienda el parto entre las 37 y las 38.6 semanas de gestación.
- Cuando la concentración más alta de ácidos biliares totales durante el embarazo es de 40 a 99 micromol / L, se recomienda el parto entre las 36 y las 37.6 semanas de gestación.
- Cuando la concentración más alta de ácidos biliares totales durante el embarazo es ≥ 100 micromol / L, se recomienda el parto a las 36 semanas de gestación.
- Se considera el parto antes de las 36 semanas en mujeres con:
 - Prurito materno insoportable e incesante que no se alivia con farmacoterapia.
 - Empeoramiento de la función hepática, como aumentos continuos de las transaminasas o la concentración total de ácidos biliares a pesar del tratamiento con ácido ursodesoxicólico.
 - Un historial previo de muerte fetal antes de las 36 semanas debido o asociado a la colestasis con CIE recurrente en el embarazo actual³².

El momento del parto en estas situaciones es empírico y generalmente se demora el mayor tiempo posible después de las 34 semanas de gestación, según las circunstancias particulares de la paciente (gravedad de los síntomas, edad gestacional de la muerte fetal anterior, valores de ácidos biliares y preferencias de la paciente). Todas las pacientes en las que se recomienda finalizar el embarazo antes de las 36 semanas de gestación reciben un asesoramiento exhaustivo sobre la ausencia de pruebas definitivas de que los beneficios maternos y fetales de interrumpir el embarazo superen la morbilidad potencial de la prematuridad. Si la paciente elige la resolución del embarazo se recomienda administrar un

ciclo de corticosteroides prenatales y posteriormente finalizar la gestación. Debe evitarse el parto antes de las 37 semanas de gestación en ausencia de niveles elevados de ácidos biliares totales³².

Cuando una paciente presenta hallazgos clínicos compatibles con CIE entre las 37 y 38.6 semanas y los niveles totales de ácidos biliares aún no están disponibles, el médico debe sopesar el riesgo de muerte fetal con el avance de la edad gestacional y el posible retraso en el diagnóstico causado por la espera de los resultados de laboratorio. En esta situación, es razonable ofrecer el parto después de discutir los riesgos de la CIE y los riesgos y beneficios asociados con el parto en ese momento. Como parte de esta discusión, se debe informar a la paciente que los síntomas clínicos pueden preceder a las anomalías de laboratorio; por lo tanto, la ausencia de ácidos biliares totales elevados no excluye de manera concluyente el diagnóstico. Si una paciente presenta hallazgos clínicos compatibles con CIE en embarazos mayores a las 39 semanas de gestación, el parto es apropiado ya que la inducción tiene ventajas sobre continuar el embarazo, incluso en ausencia de otras complicaciones maternas u obstétricas^{32,33}.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda el parto entre las 36 y las 39 semanas de gestación para pacientes con niveles totales de ácidos biliares <100 micromol / L, o en el momento del diagnóstico si se diagnostica posterior a las 39 semanas. Para pacientes con niveles ≥ 100 micromol / L, se recomienda el parto a las 36 semanas o en el momento del diagnóstico si se diagnostica más tarde³³.

No se requieren consideraciones especiales relacionadas con el parto en mujeres con CIE. Está indicada la monitorización fetal continua durante el trabajo de parto, dada la mayor frecuencia de muerte fetal y episodios de asfixia no mortales. La inducción del trabajo de parto no necesariamente conduce a un mayor riesgo de parto por cesárea en comparación con las pacientes en las que se espera el inicio del trabajo de parto espontáneo.³⁴

En general el pronóstico materno es muy favorable debida a que los síntomas y alteraciones bioquímicas resuelven en días e incluso horas posteriores al parto, en la mayoría de las pacientes no hay ninguna secuela hepática pero un porcentaje pequeño queda predispuesta a colelitiasis, cirrosis no alcohólica e incluso pancreatitis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestasis intrahepática del embarazo es la enfermedad hepática inducida por la gestación que se presenta con mayor frecuencia, la incidencia reportada varía ampliamente en todo el mundo, del 2.1 al 27.6%. Lo anterior explicado por variaciones geográficas, genéticas y ambientales. En México no hay datos acerca de la incidencia de ésta entidad. Se produce por un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares a nivel del hepatocito materno que determina su acumulación y por lo tanto, la elevación de los mismos en sangre^{2,3}.

La CIE se caracteriza clínicamente por el desarrollo de prurito, el cual puede llegar a ser intolerable. Éste generalmente inicia y predomina en la region palmar y plantar de manos y pies respectivamente, aunque puede ser generalizado y tiene mayor intensidad durante la noche. El depósito de ácidos biliares en las terminaciones nerviosas de la piel se ha propuesto como un mecanismo causal de este síntoma. Otra teoría sugiere que el acúmulo de sales biliares en los hepatocitos causa una liberación de sustancias pruriginosas. Aunque la causa es desconocida, el prurito precede a las anormalidades de laboratorio que se caracterizan por un aumento de los niveles séricos de los ácidos biliares, típicamente durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. Los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) y alanino-aminotransferasa (ALT) pueden elevarse en forma significativa, aunque en raras ocasiones más de 10 veces el valor normal^{1,35,36}.

No implica un riesgo materno; sin embargo, existe un aumento en el riesgo de desenlaces fetales adversos. Las principales complicaciones descritas de la CIE son el aumento del riesgo de muerte intrauterina, líquido amniótico teñido de meconio, parto prematuro (espontáneo o iatrogénico) y síndrome de dificultad respiratoria neonatal (que parece estar asociado con la entrada de ácidos biliares en los pulmones)^{19,36}.

En nuestro hospital, se tratan y se les da seguimiento a pacientes con esta patología, sin embargo, no se ha estudiado la incidencia de la misma ni los resultados perinatales asociados a CIE. Tomando en cuenta que la morbimortalidad perinatal es un indicador que evalúa la calidad de atención materno infantil de un sistema de salud, es importante conocer las causas de la misma, su incidencia y comportamiento en nuestro entorno para establecer medidas que tengan por objetivo disminuir y prevenir las complicaciones que pueden derivar la patología en estudio, en este caso de colestasis intrahepática del embarazo.

El planteamiento anterior es la base para la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados perinatales de las pacientes que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital de la Mujer y la incidencia de dicha entidad?

JUSTIFICACIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible de colestasis que se presenta por lo general durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. No implica un riesgo materno; sin embargo, existe un aumento en el riesgo de desenlaces fetales adversos, principalmente el nacimiento pretérmino, líquido amniótico meconial y muerte fetal. Clínicamente se presenta con prurito materno el cual puede ser variable en cuanto a intensidad. Dentro de las alteraciones bioquímicas que se han descrito se mencionan principalmente la elevación de los ácidos biliares, elevación de transaminasas y elevación de bilirrubinas.

En distintos estudios se ha relacionado la elevación de ácidos biliares con aumento de desenlaces perinatales adversos, por lo que en pacientes con sintomatología de moderada a intensa y/o elevación de los ácidos biliares se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con ácido ursodesoxicólico el cual se considera el fármaco de primera línea. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la sintomatología materna y la disminución de los ácidos biliares para de manera secundaria prevenir y disminuir la morbimortalidad fetal. Sin embargo, a pesar de que el ácido ursodesoxicólico ha demostrado ser eficaz para la disminución de los síntomas, no se ha logrado la disminución de la morbimortalidad fetal y tampoco existe un método de vigilancia fetal ideal en estos embarazos. Se han elaborado recomendaciones de acuerdo a las semanas de gestación y los niveles de ácidos biliares para decidir la interrupción óptima del embarazo, así como pruebas de bienestar fetal que no son específicas para valorar ésta patología pero pueden ser auxiliares en la toma de decisiones sobre la continuación o interrupción del embarazo así como la vía de la misma. En nuestra institución no se ha estudiado la prevalencia de CIE ni los desenlaces fetales en pacientes que la desarrollan, por lo que ésta tesis pretende conocer los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, la incidencia de los mismos y su relación con la elevación de ácidos biliares y transaminasas en suero materno; así como determinar la incidencia de la misma en nuestro hospital.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las complicaciones perinatales de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Hospital de la Mujer.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital de la Mujer.
- Conocer los resultados perinatales de pacientes que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo.
- Evaluar la relación entre los niveles de ácidos biliares y transaminasas con los resultados perinatales encontrados.
- Comparar los resultados perinatales de las pacientes que tuvieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico en relación con las que tuvieron manejo sintomático.

HIPÓTESIS

No aplica ya que se trata de un estudio descriptivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

- Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, se tomó un grupo de casos que incluye el universo de pacientes embarazadas con colestasis intrahepática del embarazo.
- No requiere cálculo de muestra ya que es el universo de pacientes

POBLACIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes del servicio de embarazo de alto riesgo del Hospital de la Mujer con diagnóstico clínico y bioquímico de colestasis intrahepática del embarazo en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2017 al 01 de Enero de 2022, que contaran con expediente completo.

Criterios de exclusión

- Pacientes a las que se les haya descartado el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.
- Enfermedad hepática preexistente.
- Diagnóstico de enfermedad hepática distinta y/o concomitante a colestasis intrahepática del embarazo.
- Pacientes con otras causas de prurito (erupción polimorfa del embarazo, herpes, dermatosis, parasitosis).

Criterios de eliminación

- Pacientes que cambiaron de unidad hospitalaria para control prenatal.
- Pacientes que acudieron a otra unidad hospitalaria para resolución del embarazo.
- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes con cuadro clínico compatible con colestasis intrahepática, que no cuenten con bioquímicos en el expediente.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES (PREDICTORA)

- Colestasis intrahepática del embarazo.

VARIABLES DEPENDIENTES (DESENLACE)

- Complicaciones Fetales
 - Bajo peso al nacimiento.
 - Prematurez.
 - Síndrome de dificultad respiratoria.
 - Oligohidramnios.
 - Restricción de crecimiento intrauterino.
 - Muerte fetal.

Tabla 3 VARIABLES INDEPENDIENTES O PREDICTORAS

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | ESCALA Y UNIDAD DE MEDICIÓN |
|--|---|---|--------------------|-----------------------------------|
| Colestasis intrahepática del embarazo | Enfermedad hepática más frecuente de la gestación, aparición de prurito de predominio palmoplantar asociado a alteraciones de las enzimas hepáticas o a incremento de ácidos biliares totales. ¹ | Se tomará del registro de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | Cualitativa | Nominal Presente o ausente |
| Niveles de ácidos biliares | Ácido derivado del colesterol y segregado con la bilis en forma de sales biliares, que interviene en la digestión de las grasas. | Se tomará del registro de laboratorio | Cuantitativa | Escala mg/dl |
| Niveles de transaminasas (ALT / AST) | Enzima que cataliza la transferencia de grupos amino de aminoácidos a cetoácidos. Su mayor concentración se produce en el hígado y, por tanto, niveles aumentados en el plasma reflejan el grado de destrucción de las células hepáticas. | Se tomará del registro de laboratorio | Cuantitativa | Escala |

| | | | | |
|--------------------------|--|---------------------------------------|--------------|--------|
| Bilirrubina total | Principal pigmento biliar. Se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo. | Se tomará del registro de laboratorio | Cuantitativa | Escala |
|--------------------------|--|---------------------------------------|--------------|--------|

Tabla 4 VARIABLES DEPENDIENTES (COMPLICACIONES FETALES)

| | | | | |
|--|---|---|--------------|--|
| Bajo peso al nacimiento | Peso fetal al nacimiento en gramos, menor a 2500 gr | Se tomará de los datos registrados en el expediente clínico | Cuantitativa | Escala Peso fetal en gramos |
| Síndrome de dificultad respiratoria | Inmadurez anatómica y fisiológica pulmonar del recién nacido, se manifiesta con dificultad respiratoria progresiva, se valora con escala de Silverman | Se tomará de los datos registrados en el expediente clínico | Cualitativa | Nominal Presente o Ausente |
| Parto pretérmino | Parto que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación | Se tomará de los registros de los expedientes clínicos con la edad gestacional al nacimiento medida por Capurro | Cuantitativa | Escala Semanas de gestación de término del embarazo |

| | | | | |
|--|---|--|--------------|--|
| Oligohidramnios | Índice de líquido amniótico por método de Phelan menor a 5 centímetros o por bolsillo único menor a 3 cm. | Se tomará de los datos recabados del expediente clínico de reportes ultrasonográficos. | Cuantitativa | Escala Valor del ILA en centímetros |
| Restricción de crecimiento intrauterino | Peso fetal por debajo del percentil 3% o debajo del percentil 10% con flujometría alterada. | Se tomará de los datos registrados en el expediente clínico | Cualitativa | Nominal Presente o ausente |
| Muerte fetal | Ausencia de frecuencia cardíaca fetal intrauterina. | Se tomará de los datos registrados en el expediente clínico | Cualitativa | Nominal Presente o ausente |

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se realizará una búsqueda y revisión de expedientes de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en el periodo de enero 2017 a enero 2022, del servicio de embarazo de alto riesgo del Hospital de la Mujer, a quienes se les haya descartado otras causas de prurito durante el embarazo y que no presentaran enfermedades hepáticas preexistentes o concomitantes. El diagnóstico de CIE requería que fueran gestantes con cuadro clínico compatible (prurito) y al menos una alteración bioquímica (elevación de ácidos biliares, transaminasas o bilirrubinas), en ausencia de otras enfermedades hepáticas.

Se consideraron marcadores de resultado perinatal adverso: muerte fetal intrauterina, amenaza de parto pretérmino, líquido amniótico meconial, oligohidramnios, restricción del

crecimiento intrauterino puntuación Apgar menor de 7, ingreso a la unidad de cuidados neonatales.

Nuestro instrumento de investigación será una hoja de recolección de datos los cuales se tomarán del expediente clínico de cada paciente obstétrica y una base de datos generada en Excel para su análisis posterior.

EQUIPO Y RECURSOS

Equipamiento: Archivo clínico, estadística y base de resultados de laboratorio del Hospital de la Mujer.

Lugar: Clínica de embarazo de alto riesgo del Hospital de la Mujer.

Materiales: Expedientes clínicos, hojas de registro de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, base de resultados de laboratorio del Hospital de la Mujer.

Necesidad de apoyo financiero: No.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleará estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población como media, mediana y moda. Se emplearán los programas estadísticos: Software SPSS v25 y Excel 2019.

ANÁLISIS ÉTICO

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y BIOÉTICAS

Este estudio se considera una investigación sin riesgo, cumple con las consideraciones recomendadas a los médicos en la investigación biomédica de seres humanos de la Declaración de Helsinki revisada en Tokio en 1989.³⁷

Respecto a la legislación vigente en materia de salud, este proyecto se apega al título quinto de la Ley General de Salud, investigación para la salud, a los artículos 96 al 103.³⁸

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de Enero de 2017 al 01 de Enero de 2022, se atendieron en el Hospital de la Mujer un total de un total de 70 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, de un total aproximado de 31,611 atenciones obstétricas, obteniendo por lo tanto una incidencia de 0.2 casos por cada 100 embarazos. De este total de 70 pacientes se excluyeron 30 pacientes en total, 7 por expediente incompleto, 3 por finalización del embarazo en otra unidad y 18 por enfermedad hepática concomitante, quedando un total de 40 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

La media de edad de estas pacientes fue de 29.05 años +/- 7.8 años, con una edad mínima de 17 y una máxima de 47 años. La mayoría de las pacientes (25%) se concentraron en el grupo de 20 a 25 años de edad (n=10).

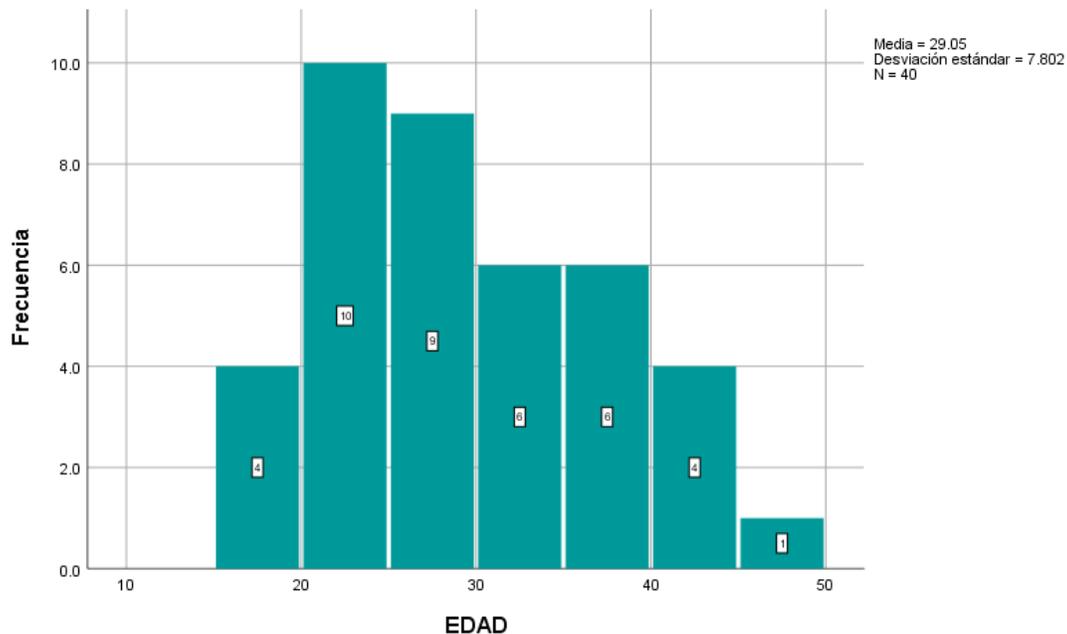


Figura 1. Distribución por grupos de edad de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer

La edad gestacional promedio del diagnóstico fue de 33.1 semanas de gestación +/- 3.1 semanas, con una edad gestacional mínima de 20.5 semanas y máxima de 37 semanas. La resolución sucedió en promedio a las 37.2 semanas de gestación +/- 1.4 semanas, con una edad gestacional mínima de 34.4 semanas y máxima de 40 semanas.

Tabla 2. Edad gestacional promedio pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer

| EDAD GESTACIONAL PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO | | | | | |
|---|----|------------|------------|--------|------------------------|
| | N | Mínim o | Máxim o | Media | Desviación estándar |
| SDG AL DIAGNÓSTICO | 40 | 20.5 | 37.0 | 33.138 | 3.2894 |
| SDG RESOLUCION | 40 | 34.4 | 40.0 | 37.315 | 1.4684 |
| N válido (por lista) | 40 | | | | |

Del total de pacientes, el 32.5% fueron primigestas y el 67.5% multigestas.

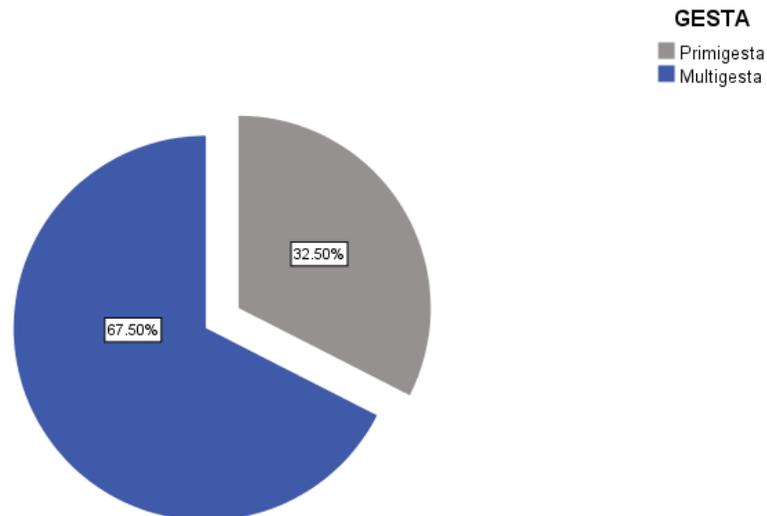


Figura 2. Número de gestas en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer

Respecto a la resolución del embarazo, el 57.5% fue por vía abdominal y el 42.5% por vía vaginal.

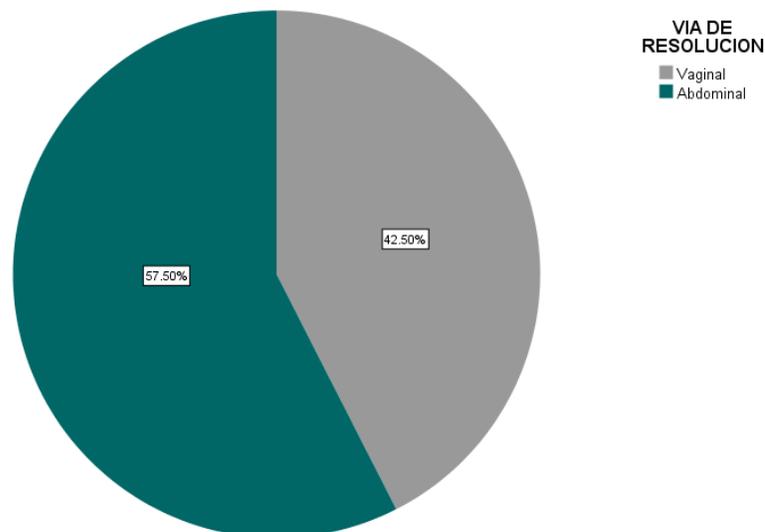


Figura 3. *Vía de resolución pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.*

Las indicaciones de cesárea se describen en la siguiente tabla:

| INDICACION DE CESÁREA | NUMERO DE CASOS | PORCENTAJE |
|--------------------------------|-----------------|------------|
| Estado fetal no tranquilizador | 8 | 34.7% |
| Presentación fetal anormal | 4 | 17.3% |
| Cesárea iterativa | 3 | 13% |
| Embarazo gemelar | 3 | 13% |
| Periodo intergenésico corto | 1 | 4.3% |
| Desproporción cefalopélvica | 1 | 4.3% |
| Feto macrosómico | 1 | 4.3% |
| Desprendimiento de placenta | 1 | 4.3% |
| Anhidramnios | 1 | 4.3% |

Tabla 2. *Indicaciones de cesárea en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.*

En el perfil bioquímico de nuestro grupo de estudio hallamos elevación de enzimas hepáticas, de ellas la que alcanzó valores más elevados fue ALT con un valor promedio de 73.6 +/- 67, mínimo de 11 y máximo de 381, seguida de DHL con valor promedio de 178 +/- 55, con un mínimo de 103 y máximo de 356. Los ácidos biliares mostraron un valor promedio de 49.53. Lo anterior se muestra en la tabla siguiente.

Tabla 3. Niveles enzimáticos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

| Perfil bioquímico pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | | | | | |
|--|----|--------|--------|--------|---------------------|
| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación estándar |
| ALT | 40 | 11 | 381 | 73.62 | 67.093 |
| AST | 40 | 16 | 116 | 46.13 | 24.775 |
| BT | 40 | .20 | 10.33 | 1.16 | 1.59818 |
| BD | 40 | .01 | 1.48 | .55 | .47970 |
| BI | 40 | .01 | 1.06 | .38 | .27650 |
| TP | 40 | 22.4 | 34.8 | 28.44 | 2.8496 |
| TTP | 40 | 9.30 | 16.90 | 10.63 | 1.28790 |
| INR | 40 | .80 | 1.47 | .94 | .11565 |
| AB | 32 | 12 | 154 | 49.53 | 38.214 |
| DHL | 40 | 103 | 356 | 178.27 | 55.011 |

En cuanto a las comorbilidades y condiciones agregadas, el 47.5% de las pacientes presentaron alguna, además de la diabetes gestacional que fue la más frecuente en un 2.4% (n=6), se reportaron edad materna de riesgo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo. El 52.5% de las pacientes no eran portadoras de alguna comorbilidad.

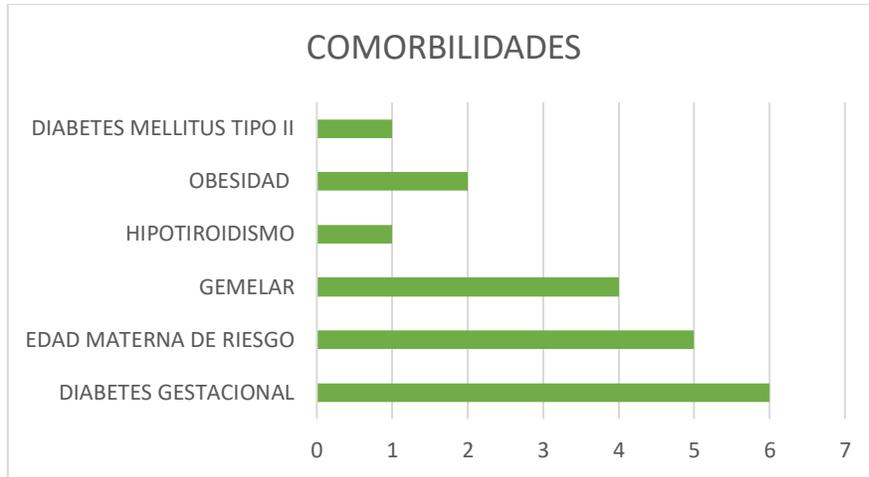


Figura 4. Comorbilidades en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

Ahora en lo que respecta a los hallazgos durante el embarazo, en el 15% (n=37) de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo se diagnosticó restricción de crecimiento intrauterino, y en el 37.5% (n=15) oligohidramnios.

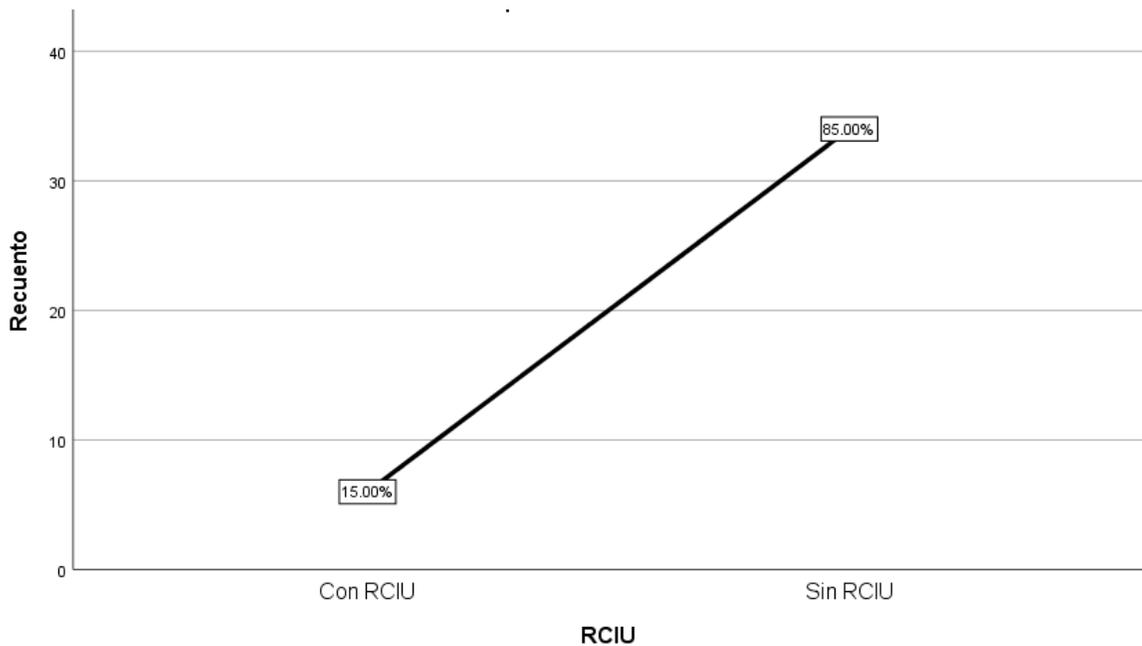


Figura 5. Restricción de crecimiento intrauterino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

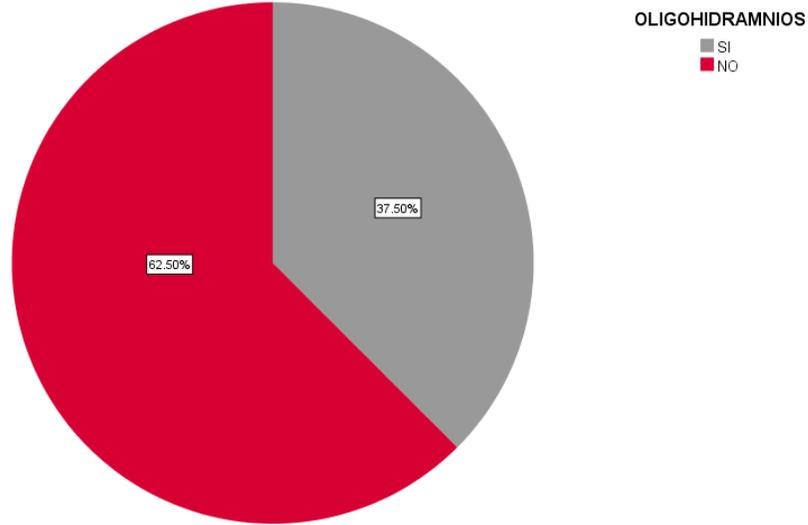


Figura 6. Oligohidramnios en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

Respecto al tiempo de resolución ya se mencionó anteriormente que la mayoría de las pacientes llegaron a término, sin embargo la amenaza de parto pretérmino estuvo presente en el 65% de los casos (n=26).

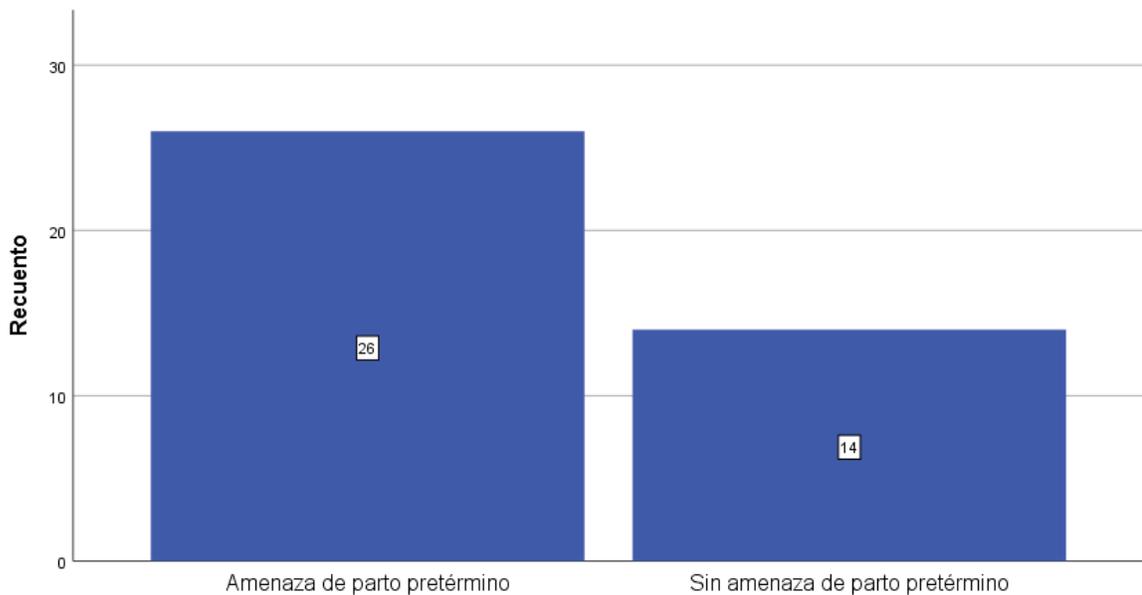


Figura 7. Amenaza de parto pretérmino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. *Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.*

Los recién nacidos presentaron un peso promedio al nacimiento de 2847 gr +/- 499.1 gr, peso mínimo de 1310 gramos y máximo de 3950 gramos, la talla promedio fue de 48.7 cm, con una mínima de 42 cm y una máxima de 55 cm. De éstos recién nacidos 7 requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos (28%). En el 77.5% (n=31) de los recién nacidos la calificación de Apgar al nacimiento fue de 8, y en el 87.5% (n=35) fue de 9 a los 5 minutos, ambos resultados satisfactorios.

| Datos del recién nacido | | | | | |
|-------------------------|----|--------|--------|-------------|---------------------|
| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. Desviación |
| PESO | 40 | 1310 | 3950 | 2847.8 5 | 499.105 |
| TALLA | 40 | 42 | 55 | 48.75 | 2.436 |
| CAPURRO | 38 | 36.0 | 41.0 | 37.555 | 1.2591 |
| N válido | 38 | | | | |

Tabla 4. *Peso, talla y capurro en recién nacidos de madres con colestasis intrahepática.*

Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

| APGAR MIN | | | | | |
|-----------|---|------|-------|----------------------|-------------------------|
| | | Frec | % | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válid | 0 | 1 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| o | 5 | 1 | 2.5 | 2.5 | 5.0 |
| | 6 | 1 | 2.5 | 2.5 | 7.5 |
| | 7 | 5 | 12.5 | 12.5 | 20.0 |
| | 8 | 31 | 77.5 | 77.5 | 97.5 |
| | 9 | 1 | 2.5 | 2.5 | 100.0 |
| Tot | | 40 | 100.0 | 100.0 | |
| al | | | | | |

Tabla 5. *Apgar al nacimiento recién nacidos de madres con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.*

| APGAR 5 MIN | | | | | |
|-------------|---|---------|---------|------------|------------|
| | | Frecuen | Porcent | Porcentaje | Porcentaje |
| | | cia | aje | válido | acumulado |
| Váli | 0 | 1 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| do | 8 | 4 | 10.0 | 10.0 | 12.5 |
| | 9 | 35 | 87.5 | 87.5 | 100.0 |
| Tot | | 40 | 100.0 | 100.0 | |
| al | | | | | |

Tabla 6. *Apgar a los 5 minutos en recién nacidos de madres con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.*

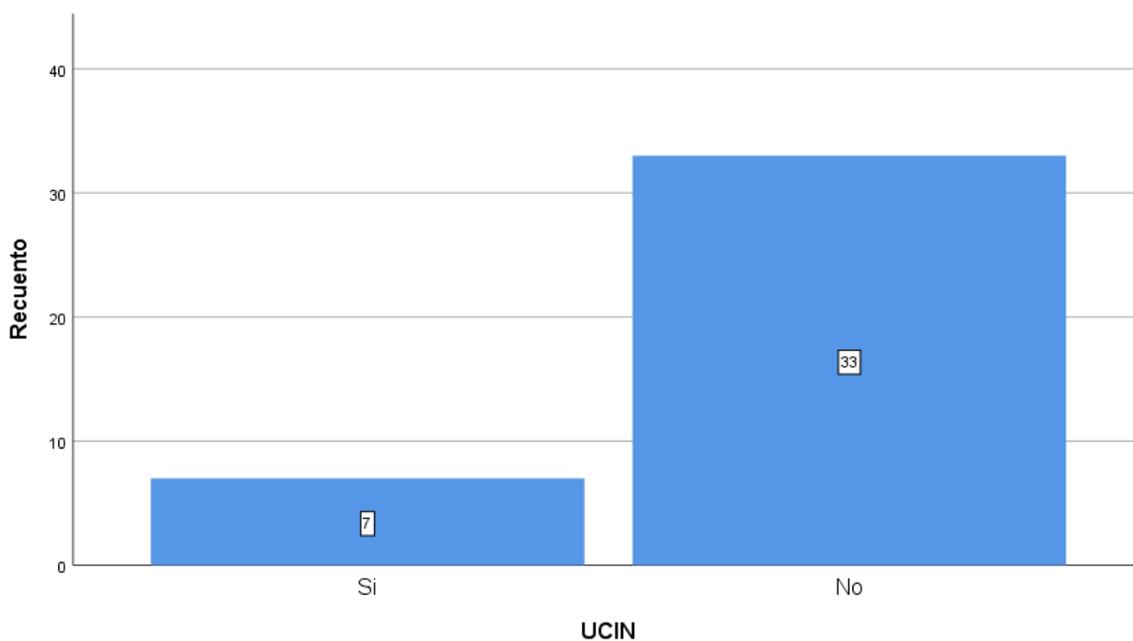


Figura 8. *Número de recién nacidos que requirieron ingreso en unidad de cuidados intensivos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.*

De los nacimientos, 18 casos presentaron meconio (45%), 22 no lo presentaron (55%).



Figura 9. Número de recién nacidos hijos de madres con colestasis intrahepática del embarazo que presentaron meconio al nacimiento. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer

El resultado perinatal en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo del Hospital de la Mujer se resumen en la siguiente tabla de complicaciones perinatales.

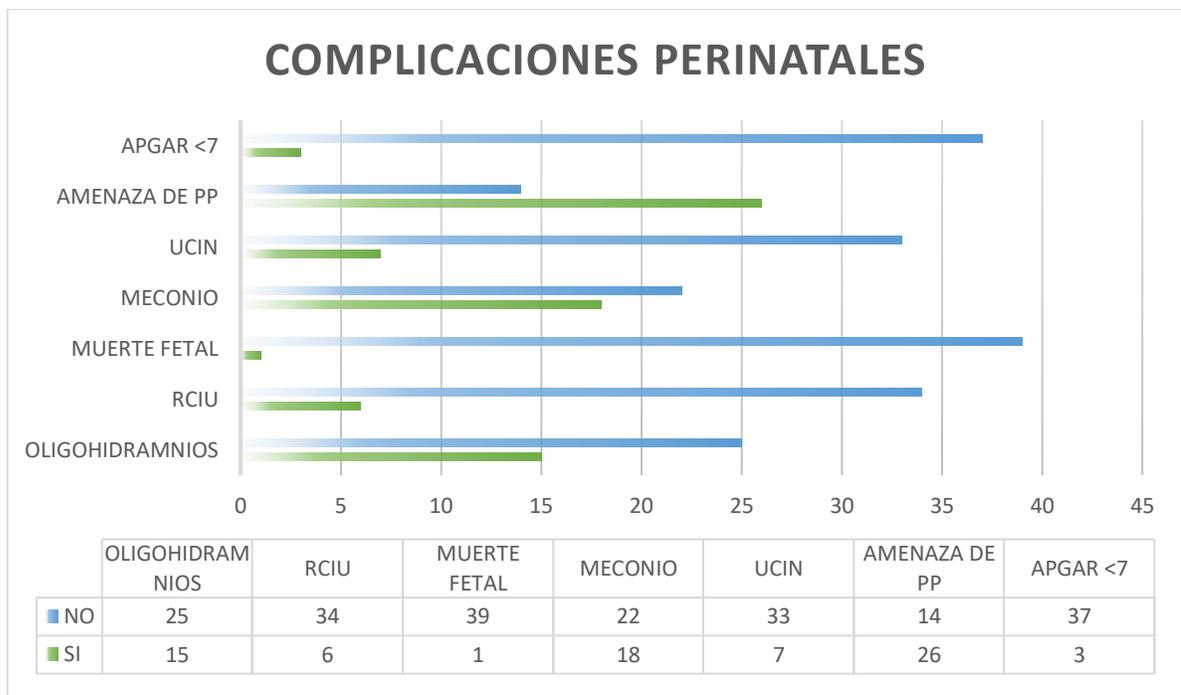
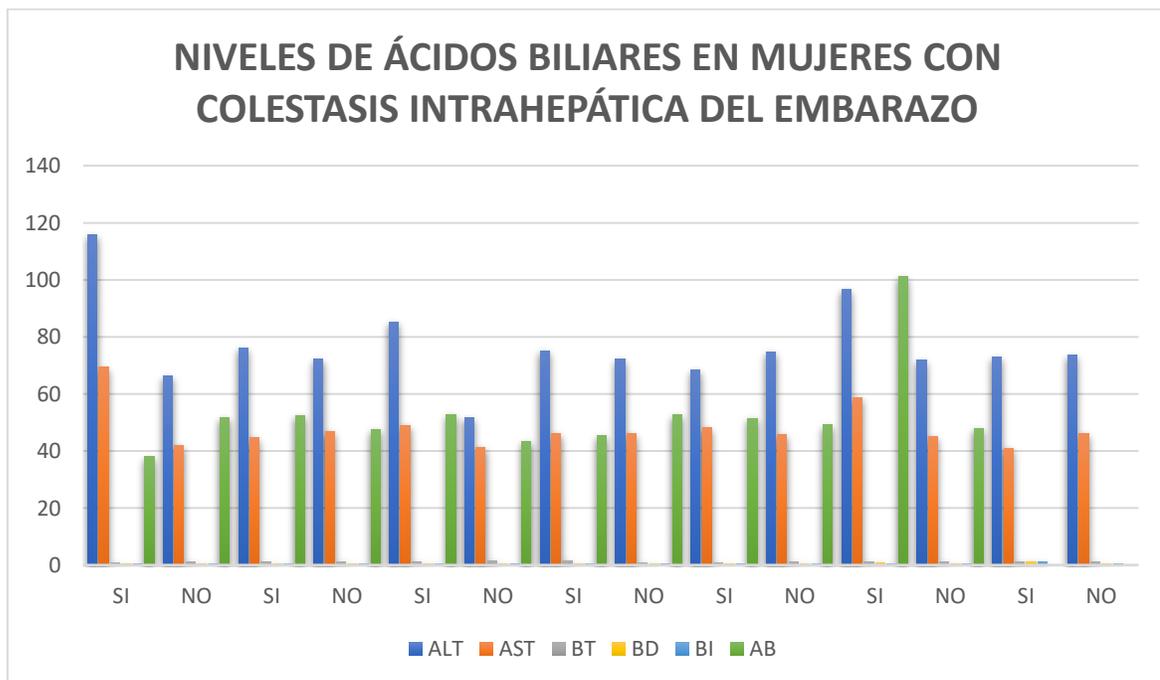


Figura 10. Complicaciones perinatales en hijos de madres con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.

Ahora compararemos los niveles de ácidos biliares en cada una de las complicaciones:

| PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE MADRES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--------|-------|-----------------|-------|-------------------|-------|---------|-------|------|-------|----------|-------|--------------|------|
| LAB | RCIU | | OLIGOHIDRAMNIOS | | AMENAZA PARTO PRE | | MECONIO | | UCIN | | APGAR <7 | | MUERTE FETAL | |
| | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| ALT | 115.67 | 66.21 | 76.0 | 72.2 | 85.3 | 51.79 | 75.2 | 72.2 | 68.5 | 74.7 | 96.67 | 71.76 | 73 | 73.6 |
| AST | 69.33 | 42.03 | 44.8 | 46.8 | 48.81 | 41.14 | 46 | 46.2 | 48.1 | 45.7 | 58.67 | 45.11 | 41 | 46.2 |
| BT | 0.89 | 1.20 | 1.02 | 1.24 | 0.97 | 1.49 | 1.49 | 0.88 | 0.82 | 1.23 | 1.13 | 1.16 | 1.26 | 1.15 |
| BD | 0.54 | 0.55 | 0.60 | 0.52 | 0.59 | 0.47 | 0.53 | 0.56 | 0.51 | 0.55 | 0.93 | 0.51 | 1.20 | 0.53 |
| BI | 0.34 | 0.39 | 0.42 | 0.36 | 0.42 | 0.30 | 0.45 | 0.32 | 0.31 | 0.40 | 0.52 | 0.37 | 1.06 | 0.36 |
| AB | 38 | 51.8 | 52.54 | 47.47 | 52.81 | 43.27 | 45.5 | 52.67 | 51.5 | 49.08 | 101 | 47.87 | NA | NA |

Tabla 7 Niveles de transaminasas, bilirrubinas y ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.



| RCIU | OLIGO | APP | MECONIO | UCIN | APGAR <7 | MUERTE |
|------|-------|-----|---------|------|----------|--------|
|------|-------|-----|---------|------|----------|--------|

Figura 11. Complicaciones perinatales en hijos de madres con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.

Tabla 8 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y fetos con restricción de crecimiento intrauterino:

| RCIU | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | P |
|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|--------|-------|
| | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| VALORES EN SANGRE | 115.67 | 58.86 | 66.21 | 66.45 | 1.860 | 0.103 |
| | AST MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | AST MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 69.33 | 25.05 | 42.03 | 22.69 | 2.495 | 0.044 |
| | BT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.89 | 0.61 | 1.20 | 1.71 | -0.824 | 0.419 |
| | BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.54 | 0.52 | 0.55 | 0.48 | -0.031 | 0.976 |
| | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.34 | 0.21 | 0.39 | 0.28 | -0.471 | 0.650 |
| | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 38 | 4.89 | 51.18 | 40.63 | -1.635 | .113 |

Tabla 9 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y fetos con oligohidramnios:

| OLIGO- HIDRAMNIOS | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | P |
|----------------------|--------------|------------------------|------------------|------------------------|-------|-------|
| | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 76 | 52.5 | 72.2 | 75.5 | 0.187 | 0.852 |

| VALORES EN SANGRE | AST | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | AST | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | - | 0.803 |
|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|---------------------|-------|-------|
| | 44.8 | 23.5 | 46.8 | 25.9 | | |
| | BT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 1.02 | 0.68 | 1.24 | 1.96 | - | 0.612 |
| | | | | | | 0.512 |
| | BD | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BD | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.60 | 0.52 | 0.52 | 0.45 | 0.491 | 0.628 |
| | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.42 | 0.31 | 0.36 | 0.25 | 0.617 | 0.543 |
| | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 52.54 | 45.3 | 47.47 | 33.7 | 0.343 | 0.735 |

Tabla 10 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y amenaza de parto pretérmino:

| APP | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | p |
|-------------------|--------------|---------------------|------------------|---------------------|--------|-------|
| VALORES EN SANGRE | ALT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ALT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | 1.902 | 0.065 |
| | 85.38 | 77.63 | 51.79 | 33.51 | | |
| SANGRE | AST | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | AST | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | 1.001 | 0.324 |
| | 48.81 | 26.60 | 41.14 | 20.95 | | |
| SANGRE | BT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BT | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | -0.738 | 0.473 |
| | 0.97 | 0.62 | 1.49 | 2.59 | | |

| BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-------|-------|
| 0.59 | 0.47 | 0.47 | 0.49 | 0.689 | 0.497 |
| BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| 0.42 | 0.30 | 0.30 | 0.20 | 1.512 | 0.139 |
| ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| 52.81 | 40.82 | 43.27 | 33.58 | 0.707 | 0.486 |

Tabla 11 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y recién nacidos con meconio:

| MECONIO | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | P |
|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------|----------|
| | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ALT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| VALORES EN SANGRE | 75.28 | 52.08 | 72.27 | 78.48 | 0.145 | 0.886 |
| | AST MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | AST MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 46.0 | 24.21 | 46.23 | 25.79 | -0.029 | 0.977 |
| | BT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BT MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 1.49 | 2.30 | 0.88 | .52 | 1.093 | 0.288 |
| | BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BD MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.53 | 0.50 | 0.56 | 0.47 | -0.135 | 0.893 |
| | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | BI MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 0.45 | 0.30 | 0.32 | 0.24 | 1.435 | 0.161 |
| | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | ÁC BILIARES MEDIA | DESVIACIÓN ESTÁNDAR | | |
| | 45.5 | 37.97 | 52.67 | 39.19 | -0.522 | 0.606 |

Tabla 12 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y recién nacidos que ingresaron a UCIN

| UCIN | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | P |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|-------|
| VALORES EN SANGRE | ALT | DESVIACIÓN | ALT | DESVIACIÓN | -0.217 | 0.833 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 68.57 | 67.85 | 74.7 | 67.94 | | |
| EN SANGRE | AST | DESVIACIÓN | AST | DESVIACIÓN | 0.188 | 0.856 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 48.14 | 32.77 | 45.70 | 23.35 | | |
| BT | DESVIACIÓN | BT | DESVIACIÓN | BT | -1.114 | 0.274 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 0.825 | 0.539 | 1.23 | 1.74 | | |
| BD | DESVIACIÓN | BD | DESVIACIÓN | DESVIACIÓN | -0.217 | 0.833 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 0.511 | 0.541 | 0.559 | 0.474 | | |
| BI MEDIA | DESVIACIÓN | BI MEDIA | DESVIACIÓN | DESVIACIÓN | 0.974 | 0.348 |
| | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | | |
| | 0.314 | 0.191 | 0.400 | 0.291 | | |
| ÁC BILIARES | DESVIACIÓN | ÁC | DESVIACIÓN | DESVIACIÓN | 0.185 | 0.856 |
| | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | ESTÁNDAR | | |
| | 51.50 | 25.26 | 49.08 | 41.01 | | |

Tabla 13 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y recién nacidos con Apgar al nacimiento <7

| APGAR<7 | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | p |
|--------------------------|--------------|-------------------|------------------|-------------------|-------|-------|
| VALORES EN SANGRE | ALT | DESVIACIÓN | ALT | DESVIACIÓN | 0.430 | 0.707 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 96.67 | 98.65 | 71.76 | 65.48 | | |
| EN SANGRE | AST | DESVIACIÓN | AST | DESVIACIÓN | 0.514 | 0.656 |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 58.67 | 45.17 | 45.11 | 23.18 | | |

| | | | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------|-------|
| BT | DESVIACIÓN | BT | DESVIACIÓN | | |
| MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| 1.13 | 0.694 | 1.16 | 1.65 | -0.70 | 0.948 |
| BD | DESVIACIÓN | BD | DESVIACIÓN | | |
| MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| 0.93 | 0.71 | 0.52 | 0.45 | 0.997 | 0.418 |
| BI MEDIA | DESVIACIÓN | BI MEDIA | DESVIACIÓN | | |
| | ESTÁNDAR | | ESTÁNDAR | | |
| 0.52 | 0.46 | 0.37 | 0.26 | 0.566 | 0.626 |
| ÁC | DESVIACIÓN | ÁC | DESVIACIÓN | | |
| BILIARES | ESTÁNDAR | BILIARES | ESTÁNDAR | | |
| MEDIA | | MEDIA | | | |
| 101 | | 47.87 | 37.65 | 1.389 | 0.175 |

Tabla 14 Niveles de ácidos biliares en mujeres gestantes con colestasis intrahepática del embarazo y muerte fetal

| ÓBITO | COMPLICACIÓN | | SIN COMPLICACIÓN | | t | P |
|--------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------|----------|
| VALORES EN SANGRE | ALT | DESVIACIÓN | ALT | DESVIACIÓN | | |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 73.0 | | 73.64 | 67.97 | -0.009 | 0.993 |
| | AST | DESVIACIÓN | AST | DESVIACIÓN | | |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 41.00 | | 46.26 | 25.08 | -0.207 | 0.837 |
| | BT | DESVIACIÓN | BT | DESVIACIÓN | | |
| | MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | |
| | 1.26 | | 1.15 | 1.61 | 0.062 | 0.951 |
| | BI | DESVIACIÓN | BI | DESVIACIÓN | | |
| MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | | |
| 1.20 | | 0.53 | 0.47 | 1.386 | 0.174 | |
| BD | DESVIACIÓN | BD | DESVIACIÓN | | | |
| MEDIA | ESTÁNDAR | MEDIA | ESTÁNDAR | | | |
| 1.06 | | 0.36 | 0.25 | 2.656 | 0.011 | |

De acuerdo a las tablas anteriores, a pesar de las elevaciones de ácidos biliares en aquellas madres con colestasis intrahepática del embarazo y complicaciones perinatales, en las únicas donde hubo significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ fue en el nivel de AST en fetos con restricción de crecimiento intrauterino, y el valor de bilirrubina directa en el único caso de muerte fetal, este último no es valorable ya que solo se reportó un caso de muerte fetal y no se pudo realizar comparación de medias.

En el 47.5% de las pacientes se empleó el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, en el resto (52.5%) no se empleó y solo se dio tratamiento sintomático.

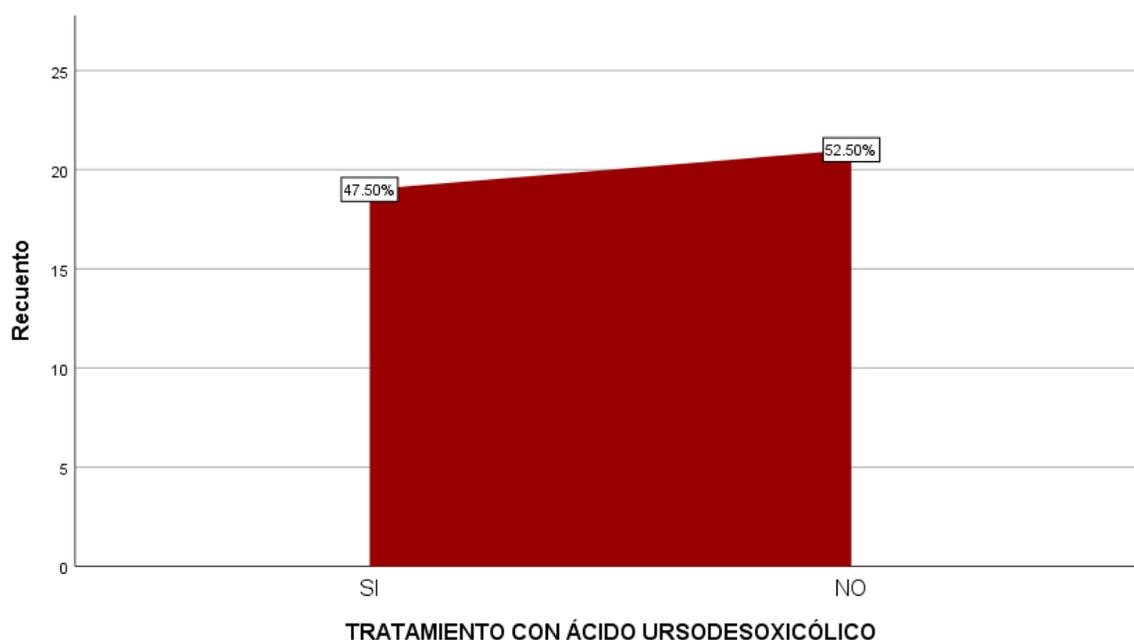


Figura 12. *Uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.*

Por último respecto al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, en la siguiente gráfica se ve reflejado como aquellas pacientes sin tratamiento presentaron más complicaciones que aquellas quienes recibieron tratamiento.

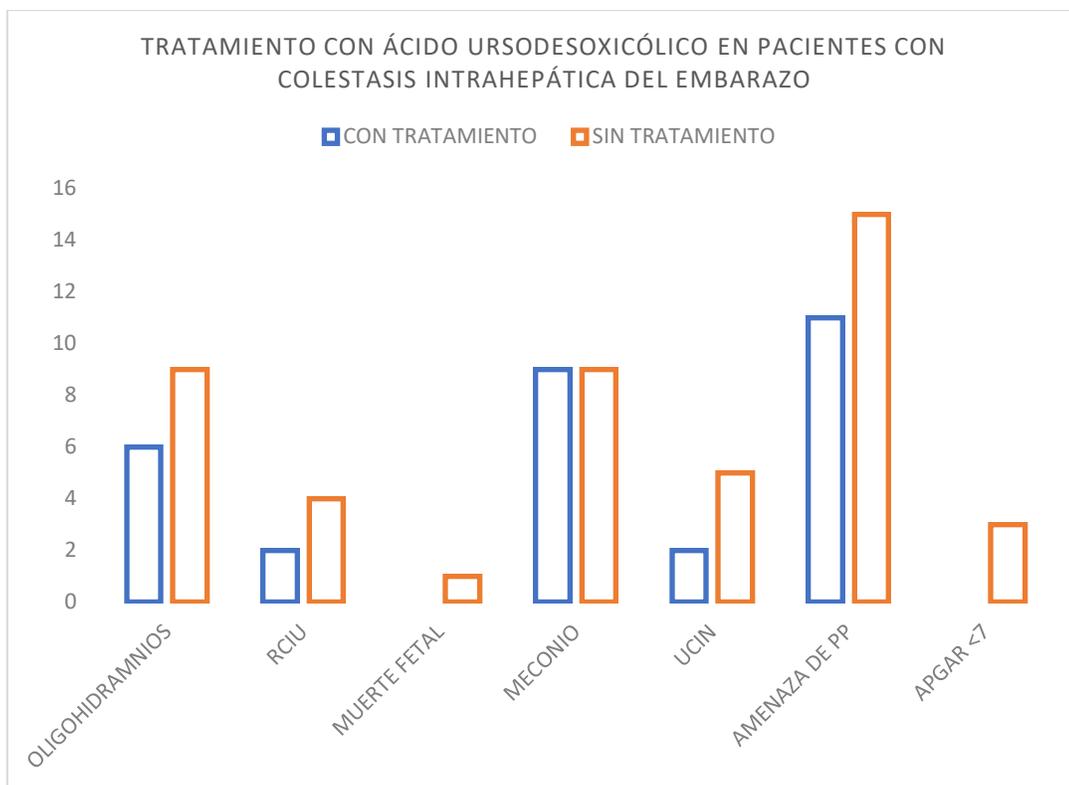


Figura 13. *Tratamiento con ácido ursodesoxicólico en madres con colestasis intrahepática del embarazo e hijos con complicaciones perinatales secundarias. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.*

DISCUSIÓN

El análisis estadístico se realizó de manera descriptiva en un grupo homogéneo de 40 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

La incidencia de dicha entidad en el periodo de estudio de 5 años fue de 0.2%, menor a la reportada a nivel mundial. Sin embargo, es importante mencionar el subdiagnóstico que se presenta debido a que el parámetro más importante para el diagnóstico de ésta patología son los ácidos biliares totales en plasma materno, reactivo con el cual no cuenta nuestra unidad hospitalaria y el cual tiene un costo elevado de forma externa, con un precio aproximado de 1,000 a 3,500 pesos.

Al igual que en México, en otros países en vías de desarrollo al no contar con el reactivo de ácidos biliares en la mayoría de las instituciones de salud, el diagnóstico se establece a partir del cuadro clínico compatible y al menos una alteración bioquímica (elevación de

ácidos biliares o transaminasas), a diferencia de países desarrollados en los cuales se establece la sospecha a partir del cuadro clínico y se confirma el diagnóstico con elevación de ácidos biliares con los cuales de igual forma se realiza el seguimiento. En nuestro protocolo de estudio se excluyeron pacientes que únicamente tuvieran cuadro clínico compatible con CIE y se incluyeron a las que presentaron tanto manifestaciones clínicas como alteración en los laboratorios (ácidos biliares y/o transaminasas elevados). Otra variable que pudo influir en la menor incidencia reportada en nuestro hospital es que las pacientes que presentaban CIE y alguna otra hepatopatía previa, exacerbada o desencadenada durante el embarazo como preeclampsia severa y síndrome de HELLP fueron excluidas del protocolo de estudio con la intención de conocer el resultado perinatal específicamente asociado a colestasis intrahepática.

La edad gestacional promedio del diagnóstico fue de 33.1 semanas de gestación +/- 3.1 semanas, la cual difiere con respecto a la estadística reportada en otros protocolos, en donde el segundo trimestre es donde mayormente se diagnostica ésta entidad. En nuestro medio el trimestre más frecuente de diagnóstico fue el tercero.

En cuanto la resolución del embarazo, éste sucedió en promedio a las 37.2 semanas de gestación +/- 1.4 semanas, con una edad gestacional mínima de 34.4 semanas y máxima de 40 semanas. A pesar de que la indicación para finalizar la gestación no fue únicamente la colestasis, la mayoría de las resoluciones tuvo lugar a las 37.2 semanas de gestación, lo cual se apega a las recomendaciones de distintas guías internacionales para la finalización del embarazo en pacientes con CIE.

Éste punto es de suma importancia ya que la recomendación de finalizar el embarazo de manera temprana es debido a que a pesar de los esfuerzos y las distintas pruebas de bienestar fetal que se han utilizado, actualmente no se cuenta con un método de vigilancia fetal ideal en éstos embarazos ya que ninguna prueba ha demostrado disminuir la morbimortalidad fetal ya que, como se ha descrito anteriormente, la causa de la muerte fetal en ésta patología está asociada a la entrada de ácidos biliares maternos al compartimento fetal, los cuales en niveles altos producen un daño a nivel celular con mayor impacto a nivel cardíaco, ocasionando arritmia fetal y falla cardíaca, la cual generalmente sucede de forma súbita. Por ésta razón hay reportes de pacientes con pruebas de bienestar fetal sin alteraciones en días e incluso horas previas a la muerte fetal.

Por lo anterior, a pesar de que se cuente con pruebas de bienestar fetal sin alteraciones, se recomienda la finalización de la gestación a las 37 semanas de gestación en pacientes con CIE. Y cuando las manifestaciones clínicas se exacerben y/o haya alteración o deterioro bioquímico a pesar del tratamiento, se recomienda la finalización de la gestación antes de las 36 semanas con administración previa de un esquema de inductores de madurez pulmonar fetal o de manera inmediata en caso de que se corrobore madurez pulmonar mediante estudio del líquido amniótico por amniocentesis.

En nuestro protocolo se registró una muerte fetal en 40 pacientes, en la cual la gestación se prolongó hasta las 39.6 semanas de gestación, en comparación con la mayoría de las demás pacientes en las cuales la gestación tuvo una edad gestacional promedio de finalización a las 37.2 semanas. Esto también coincide con estudios de años previos en los cuales se observó una mayor tasa de muerte fetal conforme se prolongaba la gestación. De ahí que se establecieron las recomendaciones actuales sobre la finalización de la gestación de manera temprana y en algunos casos, a pesar de prematuridad fetal; registrándose actualmente un menor porcentaje de óbitos debido a la interrupción temprana del embarazo y mayor porcentaje de parto pretérmino en pacientes con CIE, justificando como menores los riesgos derivados de la prematuridad contra el riesgo de muerte fetal al prolongar o intentar llevar a término un embarazo en pacientes con colestasis intrahepática.

Respecto a los resultados perinatales de las pacientes estudiadas, podemos resaltar lo siguiente:

El 15% de los fetos de madres con CIE presentó restricción del crecimiento intrauterino, éste se ha explicado con mayor frecuencia en madres con colestasis debido a que la elevación de ácidos biliares ocasiona daño a nivel placentario, ocasionando infartos de la superficie coriónica y del lecho placentario con una alteración en el aporte de oxígeno y nutrientes al feto que condicionan RCIU, generalmente tardío, ya que como se mencionó anteriormente la CIE se presenta con mayor frecuencia en segundo y tercer trimestres del embarazo.

Se realizó una comparación entre el nivel de transaminasas en el grupo de los fetos sin RCIU y el de los que si la presentaron, observándose una diferencia estadísticamente significativa en los fetos que presentaron mayores niveles de AST con RCIU, es decir un nivel elevado de AST es factor de riesgo para restricción del crecimiento intrauterino.

Un 37.5% presentó oligohidramnios, el cual de igual manera se relaciona con insuficiencia útero – placentaria y se puede presentar como marcador de crónico de hipoxia en fetos con restricción del crecimiento.

El 65% de las pacientes presentó amenaza de parto pretérmino, la cual se ha descrito desencadenada por la elevación de ácidos biliares los cuales aumentan el número de receptores de oxitocina a nivel miometrial, con una mayor susceptibilidad de desarrollar APP, por lo que en pacientes que cursen con parto pretérmino y prurito se deben buscar concentraciones de ácidos biliares como parte del protocolo de estudio de la paciente. En caso de no contar con ácidos biliares y en pacientes con cuadro clínico compatible con CIE y APP, ésta indicado el inicio de tratamiento farmacológico con ácido ursodesoxicólico.

Se registró porcentaje de 17.5% de recién nacidos que ingresaron a unidad de cuidados intensivos neonatales, dentro de los cuales el 15% ingresó por bajo peso al nacer y el 85% por síndrome de dificultad respiratoria, el cual de igual forma se describe en pacientes con CIE debido a la presencia de ácidos biliares en el líquido amniótico, los cuales si el feto los inhala en el momento del nacimiento, producen daño pulmonar de severidad variable condicionando SDR, el cual también puede ser causado o exacerbado por la prematurez que en un porcentaje considerable presentan éstos recién nacidos.

El líquido amniótico meconial se presentó en el 45% de los casos, explicándose su mayor incidencia en pacientes con CIE principalmente por la estimulación colónica que producen los ácidos biliares en el feto. En otro porcentaje se ha asociado a la presencia de asfixia perinatal que pueden presentar éstos fetos antes o durante el trabajo de parto por las condiciones asociadas que pueden presentar como RCIU, oligohidramnios y prematurez.

La muerte fetal se presentó en 0.1% de los casos. Como se explicó anteriormente la muerte fetal se ha atribuido a la elevación de ácidos fetales en el compartimento fetal. La placenta posee proteínas transportadoras mediante las cuales el feto tiene su excreción de ácidos biliares, sin embargo, al elevarse los mismos en sangre materna éstos producen daño a nivel placentario con disfunción en grados variables de dicho mecanismo de transporte, por lo que al acumularse los ácidos biliares en el feto producen daño en distintos órganos, de los cuales el más grave de los que se presentan es en el corazón fetal, en el cual ocasionan arritmia fetal y falla cardíaca. No se encontró una diferencia sobresaliente entre el nivel de ácidos biliares en el caso de muerte fetal contra los que no la presentaron y no fue valorable estadísticamente ya que solo se presentó un caso.

Éste fenómeno se ha explicado también debido a que como se explicó en párrafos anteriores, en algunos fetos se produce un daño en el mecanismo de extreción y transporte de ácidos biliares, por lo que en ocasiones, a pesar de que se inicie el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y se observe un descenso de ácidos biliares séricos maternos, se presenta un desenlace perinatal adverso debido a que los ácidos biliares en compartimento fetal persisten elevados.

El bajo peso al nacimiento se presentó en el 9% de los casos, éste principalmente asociado a prematuridad la cual se reporto en el 27.5% de los casos. Ésta se presento en algunos casos por trabajo de parto en fase activa pretérmino y solo en el 10% se indicó la finalización de la gestación por deterioro clínico a pesar de tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Cabe mencionar que en ninguno de los casos en los que se indicó finalización de la gestación por CIE se indicó por cesárea de manera inicial ya que ésta condición no se considera una indicación de cesárea si no se presentan otros factores obstétricos agregados para la indicación de la misma. La finalización se indicó mediante inducción del trabajo de parto con monitoreo intraparto.

En cuanto a vía de resolución del embarazo el 42.5% fue vía vaginal y un 57.5% vía cesárea. Como menciono anteriormente en ninguno de los casos la CIE fue indicación de cesárea. Sin embargo, es importante señalar que la causa más frecuentemente encontrada de la misma fue estado fetal no tranquilizador en el 34.7% de los casos. Otras indicaciones fueron: cesárea iterativa, embarazo gemelar, periodo intergenésico corto, feto en presentación pélvica, desproporción cefalopélvica, feto macrosómico y desprendimiento de placenta normoinserta.

Respecto a las alteraciones de laboratorio, no se encontró un nivel estadísticamente significativo del nivel de ácidos biliares en las pacientes que presentaron complicaciones perinatales y las que no las presentaron. En el único parámetro donde hubo significancia estadística con un valor de $p < 0.05$ fue en el nivel de AST en fetos con restricción de crecimiento intrauterino.

En cuanto a las pacientes que fueron tratadas con ácido ursodesoxicólico se observó una menor frecuencia de complicaciones perinatales contra las que únicamente recibieron manejo sintomático, por lo cual se sugiere manejo con el mismo en pacientes con diagnóstico de colestasis.

CONCLUSIONES

Existe gran heterogeneidad entre los estudios de prevalencia de morbilidad y mortalidad asociada con la colestasis.

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital de la Mujer es de 0.2 casos por cada 100 embarazos.

De las pacientes diagnosticadas en nuestro hospital con colestasis intrahepática del embarazo, se excluyeron 7 por no contar con expediente completo, 3 por finalización del embarazo en otra unidad médica, 15 pacientes por contar con otra enfermedad hepática distinta o concomitante a CIE sin ácidos biliares y 5 por carecer de alteraciones en perfil hepático o ácidos biliares. Esto supone casi la mitad de infradiagnóstico para incidencia.

Las complicaciones perinatales que se presentaron, en orden de frecuencia en nuestro estudio fueron: amenaza de parto pretérmino, líquido amniótico meconial, oligohidramnios, prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal solo en un caso.

Los desenlaces perinatales coinciden con lo reportado en la bibliografía.

La muerte fetal se asoció a la prolongación de la gestación más allá de las 39 semanas.

No existe un método ideal de vigilancia fetal en pacientes con colestasis intrahepática.

A pesar de que no existe una prueba de elección de bienestar fetal, se recomienda realizar en todas las pacientes con CIE perfil biofísico semanal.

Es necesario contar con reactivo para ácidos biliares en nuestra unidad hospitalaria debido a que son una herramienta importante para el diagnóstico y sobre todo indispensables para el seguimiento de las pacientes con CIE, para determinar el momento óptimo de interrupción del embarazo y llevar a cabo nuevos protocolos con determinación de los mismos posterior al tratamiento.

Se observó un mayor nivel de ácidos biliares y transaminasas en pacientes que presentaron colestasis en comparación con las que no la presentaron, sin embargo no fue estadísticamente significativo.

La elevación de AST está relacionada con un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino en pacientes con CIE.

Las pacientes tratadas con ácido ursodesoxicólico tuvieron un mejor desenlace perinatal contra las que únicamente recibieron tratamiento sintomático.

Las pacientes con colestasis presentan riesgo de cesárea por estado fetal no tranquilizador, por lo que se sugiere mantener bajo monitoreo intraparto a todas las pacientes con CIE.

Se justifica la inducción del parto en embarazos de término en pacientes con CIE y en embarazos pretérmino con alteración de ácidos biliares, perfil hepático y/o exacerbación de sintomatología al no poder predecir bienestar fetal con pruebas de monitorización preparto. No se justifica en fetos prematuros extremos, donde las consecuencias iatrogénicas de la finalización del embarazo pueden ser muy graves.

A pesar de que la CIE es una enfermedad poco frecuente, es indispensable que existan lineamientos internos para homogeneizar su diagnóstico, seguimiento y tratamiento.

La falta de normativa para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas pacientes se traduce en un desperdicio de recursos para cualquier institución.

REFERENCIAS

- ¹ Rozman C, Cardellach F, Medicina interna, XIX edición, Madrid, Elsevier 2020, Capítulo 45, Hígado y embarazo, páginas 359-363.
- ² Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):236.
- ³ Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049
- ⁴ Williams Obstetricia. Fisiología del embarazo. 23° edición. Elsevier. 2021
- ⁵ Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(1):115.
- ⁶ Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001;120(6):1448.
- ⁷ Jacquemin E, et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.*1998;95(1):282.
- ⁸ A, Carderi I, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Floreani Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1649.
- ⁹ Wasmuth HE, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *2007;56(2):265.*
- ¹⁰ Gonzalez MC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989;9(1):84.
- ¹¹ Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literatura. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):547.
- ¹² Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2016;63 (4): 1287.
- ¹³ Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Dubois F Hepatology.* 1997;26(2):358.

-
- ¹⁴ Floreani A, Gervasi MT, Clin Liver Dis. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2016;20(1):177.
- ¹⁵ Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013;58(4):1385.
- ¹⁶ Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. Hepatology. 2006;43(4):723
- ¹⁷ Protocols medicina maternofetal, Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de déu- universitat de barcelona www.medicinafetalbarcelona.org
- ¹⁸ Mutlu MF, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. J Obstet Gynaecol. 2017;37(5):547.
- ¹⁹ Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, Williamson C. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. Obstet Med. 2010;3(1):25.
- ²⁰ Ovadia C, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019;393(10174):899.
- ²¹ Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2020;39(3):354.
- ²² Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(2):577.
- ²³ Uyar I, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy may lead to low birth weight. J Med Sci. 2015;45(3):723.
- ²⁴ Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;231:180.
- ²⁵ Chappell LC, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. Lancet. 2019;394(10201):849. 2019.

-
- ²⁶ . Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy World J Gastroenterol. 2015;21(23):7134
- ²⁷ Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(7):857.
- ²⁸ Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol. 2018;132(3):678.
- ²⁹ Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. Hepatology. 2005;42(6):1399.
- ³⁰ Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>.
- ³¹ Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. BJOG 2007; 114:99.
- ³² American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. Obstet Gynecol 2021; 138:e35.
- ³³ Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am J Obstet Gynecol 1996; 175:957.
- ³⁴ Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2009; 280:975.
- ³⁵ Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso FASGO 2016.
- ³⁶ Maya J, Zuñiga-Lara D, Maya Q, Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Acta médica Grupo Ángeles. Volumen 11, no 1, enero-marzo 2013.
- ³⁷ Declaración de Helsinki, disponible en: http://www.conamed.gob.mx/prof_salud/pdf/helsinki.pdf
- ³⁸ Ley General de Salud, disponible en: http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| | |
|--------------------------------------|---|
| NOMBRE: | FECHA DE NACIMIENTO: |
| EDAD: | EXPEDIENTE: |
| EDAD GESTACIONAL: | GESTA: PARA: ABORTO: CESÁREA: |
| IMC: | VÍA DE RESOLUCIÓN / Indicación de cesárea |
| Comorbilidades | |
| Ácidos biliares | |
| Transaminasas ALT / AST | |
| Bilirrubinas BT / BD / Bind | |
| Edad gestacional del RN | |
| Peso del RN | |
| Apgar RN | |
| Líquido amniótico meconial | |
| ILA al final de la gestación | |
| Ingreso del RN a UCIN y causa | |
| Muerte fetal | |

CRONOGRAMA

| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| ENERO - MAYO 2021 | Elaboración de protocolo de tesis | | | | | | | | | | | |
| jun-21 | Sesión de comité de investigación | | | | | | | | | | | |
| jul-21 | Inicio de recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| ago-21 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| sep-21 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| oct-21 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| nov-21 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| dic-21 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| ene-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| feb-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| mar-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| abr-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| may-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| jun-22 | Recolección de datos | | | | | | | | | | | |
| jul-22 | Análisis de datos | | | | | | | | | | | |
| ago-22 | Entrega de protocolo concluido | | | | | | | | | | | |