

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
LUIS CASTELAZO AYALA**

**FRECUENCIA DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO
Y RESULTADOS PERINATALES EN EL HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA
N.4 LUIS CASTELAZO AYALA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 1° DE
SEPTIEMBRE DE 2015 AL 30 DE ABRIL DE 2016**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

Dra. Aglaya Amparo Angulo Gonzales

TUTOR DE LA TESIS:

M. en C. Olivia Sánchez Rodríguez

Ciudad de México, Julio de 2016.



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la **Dra. Aglaya Amparo Angulo Gonzales**, residente de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal ha concluido la escritura de su **tesis y otorgo la autorización para su presentación y defensa de la misma.**

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Encargado de la Dirección General, UMAE No. 4 Hospital de Ginecología y Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala", IMSS.

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE No. 4 Hospital de Ginecología y
Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS.

M. en C. Dra. Olivia Sánchez Rodríguez

Tutor de Tesis y Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis forma parte de la realización del que fuera hace dos años el sueño de convertirme en Médico Materno Fetal y que hoy es una realidad con la guía de Dios que puso en mi el deseo de poder, mediante esta subespecialidad, cuidar y poner en práctica mis conocimientos en cada una de las pacientes que he tenido la fortuna de asistir.

Agradezco a mis padres, Nérida Gonzales Soria y Armando Angulo por ser siempre mis pilares y los impulsores de mis sueños, gracias por todos los momentos que tuve la dicha de compartir junto a mi padre que hoy ya no se encuentra a mi lado y a mi madre por todos los días y noches a su lado, por su amor incondicional y por todos los momentos que aún vendrán; los amo. Gracias por comprender siempre con una sonrisa y una palabra de ánimo que a veces estuviera demasiado cansada para mantenerme despierta o que no estuve a su lado en muchos cumpleaños y Navidades, gracias por entender siempre cuando fui la hija ausente.

A mi hermana, Ana Gabriela Angulo Gonzales, por enseñarme a perseguir mis sueños aunque eso represente dejar la comodidad y la seguridad del hogar, por ser siempre mi mejor amiga y confidente.

A mi esposo, Smarth Santacruz Báez por haber cambiado mi vida desde que lo conocí y por ser mi compañero incondicional. Gracias por luchar conmigo para que este sueño fuera realidad.

Agradezco a las pacientes quienes con cada sonrisa y agradecimiento refuerzan mi decisión de continuar en este camino que he elegido. A esos seres extraordinarios en el vientre materno que desconocen que he estado velando por su bienestar y que me han enseñado tanto; a ellos que están en el cielo y a todos los otros que inician su andar en la tierra.

Agradezco a la Dra. Olivia Sánchez Rodríguez y a la Dra. Eunice López Muñoz, a quienes considero grandes mujeres, amigas y profesionistas, por todo el tiempo invertido en mi formación como Médico Materno Fetal y en la realización de este proyecto de Tesis.

Agradezco a cada una de las personas que he tenido la fortuna de conocer durante estos seis años de mi formación, no todos lograron conocerme pero cada uno de ustedes me enseñó algo, ya sea de Ginecoobstetricia, de Medicina Materno Fetal, o de la vida.

.....Gracias totales!!

INDICE GENERAL

	Pág.
.....
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	6
Antecedentes.....	6
Marco teórico.....	10
Planteamiento del problema.....	21
Pregunta de investigación.....	21
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Hipótesis.....	22
Diseño del estudio.....	23
Ubicación y población de estudio.....	23
Criterios de selección.....	23
Variables de estudio.....	24
Tamaño de la muestra y muestreo.....	27
Análisis de datos.....	27
Recolección de datos.....	28
Aspectos éticos.....	28
Recursos, financiamiento y factibilidad.....	30
Resultados.....	32
Discusión.....	42
Conclusiones.....	44
Referencias Bibliográficas.....	45
Anexos.....	48



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

- **COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD 23
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
“DR. IGNACIO MORONES PRIETO”**

Frecuencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo y resultados perinatales en el Hospital de Ginecoobstetricia N.4 Luis Castelazo Ayala en el periodo comprendido del 1° de Septiembre de 2015 al 30 de abril de 2016

INVESTIGADOR RESPONSABLE

M. en C. Olivia Sánchez Rodríguez

Médico Subespecialista en Medicina Materno Fetal. Servicio de Medicina Materno Fetal de la UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS. Teléfono 55 50 64 22, Extensión 28015. olisanchezr@gmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS NO ADSCRITOS AL IMSS (MEDICO RESIDENTE)

Dra. Aglaya Amparo Angulo Gonzales

Médico residente de sexto año de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal. UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS. Teléfono 55 50 64 22, Extensión 28015. aglaya11@hotmail.com

UNIDAD (ES) Y DEPARTAMENTO (S) DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

- Servicio de Medicina Materno Fetal
- Servicio de Puerperio Quirúrgico y Fisiológico
- Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

FECHA DE ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO

- Abril 2016.

Frecuencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo y resultados perinatales en el Hospital de Ginecoobstetricia N.4 Luis Castelazo Ayala en el periodo comprendido del 1° de Septiembre 2015 al 30 de abril de 2016

Angulo Gonzales Aglaya Amparo¹, Sánchez Rodríguez Olivia¹.

¹Servicio de Medicina Materno Fetal, UMAE Hospital de Ginecoobstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La incidencia de colestasis intrahepática del Embarazo se reporta entre 0.01 y 15.6% pero varía ampliamente con la localización geográfica y la raza. Es más frecuente en países Sudamericanos y el norte de Europa. La incidencia es mayor en Bolivia y en las montañas más frías de Chile (entre los indios araucanos) y Escandinavia. Existe una mayor incidencia en pacientes con embarazos múltiples, pacientes sometidas a técnicas de fertilización in vitro y mujeres mayores de 35 años. La incidencia en Sudamérica va de 9.2% a 15.6% y en Europa de 0.1 a 0.2%. Amplia variabilidad geográfica: 1/300 – 1/2000 embarazos: Chile: 5-10% de las gestantes (20% en partos múltiples), EUA: 0.01%-0.02%, muy raro en las razas oriental (China, Japón, Corea) y negra. La colestasis intrahepática del Embarazo se ha asociado a una mayor incidencia de resultados perinatales adversos, incluyendo parto pretérmino espontáneo y iatrógeno (6.60%), estado fetal no alentador, distress respiratorio independiente de la prematuridad, presencia de meconio en líquido amniótico (17 – 24%) y muerte intrauterina (1 – 3%). **OBJETIVO.** Conocer la frecuencia de presentación de colestasis intrahepática del embarazo y sus resultados perinatales en la UMAE N° 4 "Dr. Luis Castelazo Ayala" del 1 de Septiembre del 2015 al 30 de abril de 2016. **MATERIAL Y METODOS.** Estudio observacional, transversal, descriptivo. Se realizó el recuento de los casos registrados en el periodo de tiempo establecido en la UMAE N° 4 para conocer la frecuencia de presentación de la entidad y los resultados perinatales de estos embarazos. Se efectuó la recolección de datos demográficos y clínicos maternos y fetales y a la finalización de la gestación, de las características del líquido amniótico, y diagnósticos establecidos por Pediatría. Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se utilizó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para la elaboración de la base de datos. El análisis de datos se llevó a cabo con el

paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22. **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA.** No se requiere financiamiento externo. La UMAE No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, es un centro de referencia para pacientes obstétricas con complicaciones maternas o fetales, incluyendo la colestasis intrahepática del Embarazo. Se requirieron hojas de papel, equipo de cómputo y software que fueron suministrados por los investigadores participantes. **Experiencia del grupo:** Se contó con investigadores con experiencia en sus respectivas áreas de especialidad y un médico residente de sexto año en Medicina Materno Fetal. **Tiempo de desarrollo:** 12 meses. **Resultados:** se obtuvo una frecuencia de colestasis intrahepática del embarazo de 0.99% que se sitúa dentro del rango reportado en la literatura universal. La edad materna más frecuente de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática fue entre los 21 y 30 años. La complicación perinatal más frecuente fue el nacimiento pretérmino. La frecuencia de complicaciones maternas fue del 26.38% ocupando la diabetes gestacional el primer lugar. El fármaco más empleado fue el ácido ursodeoxicólico. **Conclusiones:** la frecuencia de presentación de colestasis intrahepática en nuestro hospital se encontró dentro del rango establecido en la literatura mundial; sin embargo, se encuentra muy por debajo de la reportada para países latinoamericanos. El nacimiento pretérmino es la principal complicación perinatal encontrada y la diabetes materna la condición más frecuentemente asociada a la colestasis gestacional.

Summary

Frequency of intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal outcomes in the UMAE Hospital de Ginecoobstetricia N.4 Luis Castelazo Ayala in the period extending from september 1st, 2015 to april 30,2016.

BACKGROUND. The incidence of intrahepatic cholestasis of pregnancy is reported between 0.01 and 15.6% but varies widely with geographical location and race. It is more common in South American countries and northern Europe. The incidence is higher in Bolivia and in the cooler mountains of Chile (between the Araucanian Indians) and Scandinavia. There is a higher incidence in patients with multiple pregnancies, patients undergoing in vitro fertilization techniques and women over 35 years. The incidence in South America is 9.2% to 15.6% and in Europe from 0.1 to 0.2%. Wide geographic variability: 1/300 - 1/2000 pregnancies: Chile: 5-10% of pregnant women (20% in multiple births), USA: 0.01% -0.02%, very rare in the eastern races (China, Japan, Korea) and black. Intrahepatic cholestasis of pregnancy has been associated with an increased incidence of adverse perinatal outcomes, including spontaneous preterm labor and iatrogenic (6.60%), not encouraging fetal state, distress self-contained breathing of prematurity, presence of meconium in amniotic fluid (17 to 24 %) and stillbirth (1-3%). OBJECTIVE. Knowing the frequency of occurrence of intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal outcomes in UMAE No. 4 "Dr. Luis Ayala Castelazo" of September 1, 2015 to April 30, 2016. MATERIAL AND METHODS. observational, cross-sectional, descriptive. Study the count of cases in the period of time specified in the UMAE No. 4 for the frequency of occurrence of the entity and perinatal outcomes of these pregnancies was performed. collecting demographic and clinical maternal and fetal and at the end of gestation, the characteristics of the amniotic fluid, and diagnostic established by Pediatrics was performed. Descriptive statistics were performed using frequency tables and graphs for qualitative variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. Software Microsoft Excel 2011 for Mac, Version 14.4.6 for the development of the database was used. Data analysis was performed with SPSS IBM for Mac, Version 22. RESOURCES AND INFRASTRUCTURE. No external funding is required. The UMAE No. 4 "Dr. Castelazo Luis Ayala "is a referral center for obstetric patients with maternal or fetal complications, including intrahepatic cholestasis of pregnancy. sheets of paper, computer equipment and software were supplied by the researchers involved were required. Group experience: They had experienced researchers in their respective areas of expertise and sixth year medical resident in Maternal-Fetal Medicine. Development time: 12

months. Results: frequency intrahepatic cholestasis of pregnancy 0.99% is within the range reported in world literature was obtained. The most frequent maternal age of patients diagnosed with intrahepatic cholestasis was between 21 and 30 years. The most frequent perinatal complication was preterm birth. The frequency of maternal complications was 26.38% gestational diabetes occupying the first place. The drug most commonly used was the ursodeoxycholic acid. Conclusions: The frequency of submission of intrahepatic cholestasis in our hospital was within the range established in the literature; however, it is well below that reported for Latin American countries. Preterm birth is the major complication found perinatal and maternal diabetes condition most often associated with gestational cholestasis.

MARCO TEÓRICO

La colestasis intrahepática del Embarazo, también llamada colestasis obstétrica, es la enfermedad hepática propia del embarazo más frecuente. La colestasis intrahepática del embarazo es la principal causa de colestasis durante la gestación. Sin embargo, la presentación de colestasis durante el embarazo no siempre implica que se trate de una colestasis intrahepática del embarazo; por lo que el diagnóstico diferencial es importante ya que el pronóstico materno y fetal varían (4). Es la segunda causa más frecuente de ictericia en el embarazo seguida de la hepatitis viral (15).

Su presentación típica es en el tercer trimestre con prurito en palmas y plantas, incremento de ácidos biliares séricos y pruebas de función hepática alteradas. Los síntomas y alteraciones bioquímicas remiten pronto tras la resolución del embarazo pero pueden recurrir en embarazos posteriores y con el uso de anticoncepción hormonal. La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado con resultados perinatales adversos como ser parto pretérmino iatrogénico y espontáneo, registro cardiotocográfico no reactivo, líquido amniótico meconial y muerte fetal (15). El riesgo de complicaciones fetales está asociado a los niveles séricos maternos de ácidos biliares y las mujeres con colestasis severas presentan mayor riesgo (1).

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo varía entre 0.01% – 15.6% dependiendo de la raza y región geográfica. Es más común en Sud América (9.2 – 15.6%), el sud de Asia (0.01% – 1.46%) y el norte de Europa (1.5%) (20). Existe una mayor incidencia en mujeres con embarazos múltiples (hasta el 22%), mujeres con antecedente de embarazos logrados por fertilización in vitro (2.7% Vs. 2%) y mujeres mayores de 35 años (1).

La colestasis gestacional se asocia a un transporte biliar alterado a través de la membrana canalicular cuya etiología es compleja y heterogénea y parece estar relacionada al efecto colestásico de las hormonas sexuales en mujeres genéticamente susceptibles además de factores exógenos (4).

La evidencia de la susceptibilidad genética para la colestasis intrahepática del embarazo incluye casos familiares con un mecanismo de herencia dominante limitado al sexo. Varios estudios han identificado variaciones genéticas en los genes que codifican las proteínas transportadoras biliares y en el principal receptor de ácidos biliares, el receptor farnesoid X. Un polimorfismo nucleótido del receptor xenobiotico pregnano X codificado por NR112 se

identificó en las mujeres sudamericanas (15). Los recientes avances en la detección de DNA fetal en plasma materno evidencia una creciente correlación con algunas complicaciones obstétricas. Yi et al demostraron niveles circulantes elevados de RASSF1A en plasma materno como posible marcador diagnóstico para colestasis intrahepática del Embarazo (15).

La evidencia del papel de las hormonas sexuales proviene de la historia natural de la elevación de los estrógenos y progesterona a lo largo del embarazo y de estudios que emplearon suplementación de progesterona para la prevención de parto pretérmino, siendo posible la presentación de colestasis del embarazo desencadenada por la administración de progesterona natural para el tratamiento del riesgo de parto pretérmino (4, 11). Por esta razón, Ken D Nguyen y cols recomiendan que se evite la administración de progesterona en mujeres con historia previa de colestasis del embarazo y que se suspenda si presenta la alteración en la gestación actual (17). Estudios en roedores han demostrado que los estrógenos contribuyen al desarrollo de la colestasis intrahepática del embarazo ya que reduce la expresión de las proteínas transportadoras biliares y promueve la internalización de la bomba exportadora de sales biliares transportadora de ácidos biliares. Estudios recientes establecieron que los metabolitos sulfatados de la progesterona son agonistas parciales del receptor farnesoid X alterando la homeostasis de los ácidos biliares reduciendo la función de su principal receptor. Se ha reportado que varios factores ambientales participarían en el desarrollo de colestasis intrahepática del embarazo, entre ellos, los niveles de selenio (4). Se ha observado una disminución en la frecuencia de la enfermedad en Chile debido a la suplementación con selenio (12). La incidencia de la enfermedad aumenta en algunos países en época de invierno cuando los niveles de selenio en la dieta disminuyen de forma natural; también es cuando disminuyen los niveles de vitamina D y su deficiencia se ha reportado en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (1).

La etiología del compromiso fetal se relaciona con el efecto deletéreo de los ácidos biliares tóxicos que se acumulan en el compartimiento fetal (18).

El tratamiento más empleado de la colestasis intrahepática del embarazo es el ácido ursodeoxicólico el cual ha demostrado en varios estudios pequeños mejorar la sintomatología materna y reducir los niveles séricos de ácidos biliares. Por lo tanto, no existen estudios aleatorizados lo suficientemente grandes para afirmar que la administración del ácido ursodeoxicólico reduce los eventos perinatales adversos. Muchos autores promueven el manejo activo a través de una vigilancia fetal estrecha y la finalización

temprana del embarazo, sin embargo, la evidencia para esta práctica es limitada y el clínico debe valorar los riesgos de un nacimiento pretérmino versus la continuidad de un embarazo complicado con colestasis intrahepática (1).

La forma de presentación en la mayoría de los casos es el prurito, ocurre típicamente en el tercer trimestre con más del 80% en embarazos mayores a 30 semanas aunque puede presentarse tan tempranamente como a las 7 semanas de gestación y no se acompaña de síntomas constitucionales (4). Se presenta más tempranamente en embarazos múltiples aunque no hay evidencia que sugiera que las pacientes con presentación más temprana cursen con enfermedad más severa o peores resultados perinatales (1). Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades hepáticas colestásicas como hepatitis viral, enfermedades hepáticas autoinmunes y por otro lado, con las dermatosis gestacionales (3). Por esta razón, el diagnóstico de colestasis intrahepática se realiza después de haber excluido obstrucción biliar extrahepática (17). Entre las mujeres en edad reproductiva las causas más frecuentes de enfermedad hepática colestásica son la colangitis esclerosante y la cirrosis biliar primaria (17).

El diagnóstico es usualmente confirmado después de la demostración de pruebas de función hepática alteradas y un examen de sangre subsecuente que revela elevación de los niveles séricos maternos de ácidos biliares (18).

Prurito: puede ser el único síntoma de colestasis intrahepática del embarazo y puede ser tan severo que cause alteraciones del sueño. El prurito afecta típicamente las palmas de las manos y las plantas de los pies aunque puede ocurrir en cualquier lugar o generalizarse, empeora durante las noches y se agrava conforme progresa la gestación (5). No existe una lesión dermatológica característica de la colestasis intrahepática del embarazo aunque las lesiones por rascado no son raras (19). La relación entre el inicio del prurito y las alteraciones bioquímicas no está clara ya que existen reportes tanto del inicio del prurito antes como después de las alteraciones bioquímicas. En la mayoría de los casos, la ictericia se presenta 2-4 semanas posteriores al inicio del prurito y los niveles de bilirrubina total son < 5 mg/dl (5). Dos estudios recientes mostraron que el prurito puede ser imitado en modelos animales o estudios in vitro de fibras nerviosas por la administración de ácidos biliares o por el ácido lisofosfatídico que es producida por la enzima autotaxina, todas las cuales están incrementadas en la sangre de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (1).

Otros síntomas de colestasis: las mujeres afectadas pueden cursar con otros datos de colestasis como hipocolia o acolia y coluria. Algunas mujeres pueden desarrollar ictericia, aunque esto es raro.

La colestasis intrahepática del embarazo es un diagnóstico de exclusión y otras causas de prurito y/o pruebas de función hepática alteradas deben investigarse. El marcador más sensible y específico es el nivel sérico de ácidos biliares, el cual si está elevado en una mujer con prurito de las características mencionadas y en ausencia de un diagnóstico alternativo, se considera diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo (1).

El rango de referencia de los ácidos biliares depende de la técnica de análisis y si la paciente tiene ayuno antes de la venopunción. La mayoría de los estudios usan un límite superior de normalidad de entre 10-14 micromoles/L para un estudio enzimático del total de ácidos biliares séricos, pero este valor se reduce a 6-10 micromoles/L en mujeres en ayuno (4).

Si se miden las sales biliares individuales, la colestasis intrahepática del embarazo está asociada a elevación de los niveles de sales biliares primarias conjugadas (ácido cólico y quenodesoxicólico). Los ácidos biliares son los productos finales del metabolismo hepático del colesterol, son inherentemente citotóxicos por lo que su metabolismo está estrechamente regulado. En la colestasis intrahepática del embarazo y en otros procesos colestásicos, el transporte de las sales biliares desde el hígado a la vesícula biliar está alterado por lo que se pone en marcha un mecanismo compensatorio de eliminación de sales biliares al torrente sanguíneo. En la mayoría de los casos existe elevación de los niveles de transaminasas, lo que puede ocurrir antes o después de la elevación de los ácidos biliares. Las transaminasas se elevan debido a un aumento en la permeabilidad de la membrana del hepatocito (4). La ALT es más sensible que la AST en el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo y puede elevarse 2 a 30 veces. Si la determinación de ácidos biliares séricos no está disponible, el U.K. Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomiendan que el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo se realice en mujeres con clínica compatible y alteración de las pruebas de función hepática con normalización de ambas posterior a la resolución del embarazo (1, 4). Se recomienda que se usen los rangos de referencia para las pruebas de funcionamiento hepático específicos para el embarazo (14). La fosfatasa alcalina es producida normalmente en cantidades elevadas por la placenta por lo que no es de mucha utilidad en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo. La GGT puede estar elevada pero más

comúnmente es normal. Los niveles elevados de GGT son más frecuentes en mujeres con mutación del transportador biliar ABCB4 (MDR3) y en pacientes con hepatopatías crónicas (4). Las bilirrubinas están elevadas en el 10% de las mujeres y si esto ocurre es mayormente una hiperbilirrubinemia conjugada leve. Un estudio reportó prolongación de los tiempos de coagulación en 20% de las pacientes, aunque este hallazgo no es consistente. Sin embargo, en pacientes con colestasis y esteatorrea debe realizarse tiempos de coagulación ya que la malabsorción de vitamina K puede llevar a su alteración y esto puede tener importancia al momento de la resolución del embarazo (4). Varios estudios han reportado alteración de los lípidos y glucemia, lo que puede sugerir la susceptibilidad materna al síndrome metabólico o ser simplemente consecuencia de la elevación de los ácidos biliares y por lo tanto, estar limitadas estas alteraciones al embarazo (1).

Un ultrasonido hepático puede ser de utilidad para excluir otras posibles causas. Los litos vesiculares pueden ocurrir en 13% de pacientes con colestasis y son en su mayoría asintomáticos; por otro lado, se ha descrito la enfermedad en pacientes colecistectomizadas (17). En la colestasis intrahepática del embarazo, el aspecto ultrasonográfico de la vía biliar intrahepática es normal, aunque están incrementados los volúmenes de ayuno y eyección de la vesícula biliar.

Más del 14% de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Reino Unido tienen historia familiar positiva en hermanas, y el riesgo relativo para las hermanas de una mujer afecta es de 12. Casos familiares reportados revelan un patrón de herencia autosómico dominante y limitado al sexo (6, 10). Mayor información sobre la etiología genética de la colestasis del embarazo proviene de los síndromes de colestasis familiar, colestasis intrahepática familiar progresiva, y colestasis intrahepática recurrente benigna. Estas enfermedades hepáticas de la niñez autosómicas recesivas están causadas por genes que codifican proteínas transportadoras biliares (22). Un subgrupo de madre heterocigotas de niños afectados tuvieron colestasis intrahepática del embarazo. Existen 3 subgrupos de colestasis intrahepática familiar progresiva (1, 2 y 3) causadas por la mutación en ATP8B1 (FIC1), ABCB11 (BSEP) y ABCB4 (MDR3) (7). En la colestasis intrahepática del embarazo la mutación en ABCB4 es la más extensamente estudiada (16). ABCB4 codifica la proteína multidrogo resistencia 3 (MDR 3) que transporta fosfatidilcolina del interior al exterior de la membrana canalicular (9, 16). Las mutaciones en ABCB4 también se han asociado a colestasis inducida por estrógenos y colelitiasis baja en fosfolípidos y las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo están en riesgo aumentado de padecer estas

condiciones (8). El gen ABCB11 codifica para la bomba exportadora de sales biliares, y en total junto a la mutación del MDR3 representan el 15% de los casos de colestasis intrahepática del embarazo (4, 7). Mutaciones heterocigotas en el transportador de sales biliares se encuentran en aproximadamente 5% de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (1, 8).

La colestasis intrahepática del embarazo es comúnmente tratada con ácido ursodeoxicólico, un ácido biliar terciario presente en mínimas cantidades en el suero humano normal. Aunque no está aprobado su uso durante el embarazo, varias series de estudios han comprobado su utilidad en algunas mujeres aunque no en todas. Su mecanismo de acción es su potente efecto anticoléctico y antiapoptótico en colestasis de etiología hepatocelular (colestasis del embarazo) o colestasis colangiocelular (cirrosis biliar primaria) (23). Los mecanismos antiapoptóticos y los efectos sobre el estrés en el retículo endoplásmico contribuyen al efecto citoprotector del ácido ursodeoxicólico (23). El estudio controlado randomizado más extenso realizado incluyó 125 pacientes a las que se administró ácido ursodeoxicólico con mejoría del prurito comparado con placebo, además de que se obtuvo reducción de los niveles de TGO y TGP aunque no se afectaron los niveles de sales biliares. Un metaanálisis reciente que incluyó 9 estudios controlados randomizados reportó mejoría en el prurito y los niveles de transaminasas así como en los niveles de sales biliares después del tratamiento con ácido ursodeoxicólico. Ningún estudio solo ha sido lo suficientemente grande para establecer si este tratamiento es útil para reducir los resultados perinatales adversos aunque este metaanálisis parece sugerir que este es el caso, dado que reporta disminución en la presentación de parto pretérmino, estado fetal no alentador, distres respiratorio y admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el metaanálisis incluyó sólo dos estudios con 63 y 64 pacientes respectivamente y compararon ácido ursodeoxicólico con placebo. La dosis habitual es de 500 mg a 2 g/día dividido en 3 dosis. El efecto secundario más frecuente son las náuseas y vómitos que pueden presentarse hasta en el 16% de pacientes comparado con placebo. Parece no haber efectos deletéreos en el feto. Su mecanismo de acción no está completamente comprendido, sin embargo existe una reducción de los niveles de ácidos biliares en suero materno y en sangre de cordón umbilical y un cambio cualitativo en el pool de ácidos biliares séricos con reducción de la hidrofobicidad del pool. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico también reduce los niveles de ácidos biliares en otros fluidos como el líquido amniótico y mejora la morfología y función placentaria (1). Estudios recientes promueven la administración de ácido ursodeoxicólico como tratamiento de primera línea ya que reduce los niveles séricos de ácidos biliares,

transaminasas y bilirrubina para mejorar el prurito y prevenir la muerte fetal y líquido meconial (3). El ácido norursodeoxicólico (ácido 24-norursodeoxicólico) es una cadena más corta derivada del ácido ursodeoxicólico al que le fue removido un grupo metileno lo que le confiere resistencia a la amidación con taurina o glicina comparada con la molécula íntegra. Por otra parte, este compuesto tiene propiedades antilipotóxicas, antiproliferativas, antifibróticas y antiinflamatorias, lo que promovería la secreción de bicarbonato con la detoxificación de ácidos biliares y la inducción de una vía alternativa de exportación en la membrana basolateral (23). Se están desarrollando estudios randomizados, multicéntricos y doble ciego en Europa que ya se encuentran en fase II de experimentación en humanos (23).

Otros fármacos empleados no han demostrado reducción de los parámetros bioquímicos de colestasis ni de la sintomatología, por lo que no son considerados de primera línea. La rifampicina se ha usado en algunos reportes de casos en pacientes con colestasis severa y refractarias al uso único de ácido ursodeoxicólico. El mecanismo de acción propuesto es un aumento en la detoxificación y excreción de ácidos biliares, este mecanismo sumado a la potenciación del exportador hepático de ácidos biliares hace que la combinación de ambos fármacos sea más efectiva que la monoterapia.

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico, aunque algunos estudios pequeños han sugerido su efectividad para reducir el prurito, no reduce los niveles de transaminasas ni los niveles de ácidos biliares. Dado que la colestiramina disminuye la absorción intestinal de ácido ursodeoxicólico y de vitaminas liposolubles incrementando el riesgo de hemorragia obstétrica, no es considerado un fármaco de primera línea (1).

Un estudio observacional reportó la utilidad de la dexametasona en colestasis del embarazo con mejora de los síntomas y de los parámetros bioquímicos aún en los niveles de ácidos biliares, pero estos resultados no han sido reproducibles en estudios subsecuentes por lo que raramente es empleado (1). La administración de dexametasona mejora el prurito y los niveles de transaminasemia y de ácidos biliares pero suprime la producción fetoplacentaria de estrógeno. Glanz et al. Reportaron que la dexametasona no producía un alivio significativo del prurito o una reducción importante de los niveles de transaminasas y que era menos eficaz que el ácido ursodeoxicólico en reducir los niveles de ácidos biliares (3).

Se han empleado también antihistamínicos como la clorfenamina en la búsqueda de la mejora de los síntomas de la colestasis del embarazo. Sin embargo, estos fármacos no

tienen efecto en los niveles bioquímicos pero reducen la sensación de prurito y debido a su efecto inductor del sueño, ayuda a estas pacientes con la sintomatología nocturna.

Debido a la asociación de la colestasis del embarazo con malabsorción de vitaminas liposolubles como resultado de una reducida circulación enterohepática de ácidos biliares, puede presentarse hemorragia intraparto o postparto por lo que algunos clínicos optan por tratar a estas pacientes con vitamina K, aunque la evidencia que demuestre esta asociación es limitada.

Algunas mujeres reportan mejora del prurito con cremas hidratantes con 2% de mentol, pero sin beneficio sobre los parámetros bioquímicos (1).

Con respecto a la vigilancia fetal, a la fecha ningún método de ha demostrado su utilidad en la predicción de fetos en riesgo de resultado perinatal adverso ni en la reducción de este riesgo. Muchos clínicos y pacientes optan por realizar registros cardiotocográficos regulares, vigilancia de crecimiento fetal o ambos, aunque existen reportes de casos de muertes fetales con registros cardiotocográficos realizados horas o días previos a la muerte fetal (13).

Muchos autores han implementado la interrupción electiva del embarazo a las 37 semanas debido a que existe un aumento en la incidencia de muertes fetales a partir de esta edad gestacional. El American College of Obstetricians and Gynecologists no cuenta con una guía de manejo de colestasis intrahepática del Embarazo. La guía del Royal College of Obstetricians and Gynecologists refiere que no existe evidencia para apoyar o refutar esta conducta. Se ha demostrado en dos estudios de cohorte retrospectivos y uno prospectivo que los índices de partos instrumentados o partos abdominales no está incrementado en mujeres con colestasis del embarazo después de la inducción del trabajo de parto. Algunos clínicos optan por la resolución del embarazo a las 37 semanas en pacientes con niveles de ácidos biliares que alcanzan cierto límite (40 micromoles/L) y aquellas que no cumplen este criterio continúan el embarazo hasta las 39 semanas (1).

En conclusión, no existen estudios randomizados que establezcan el momento óptimo para la interrupción de estos embarazos complicados por colestasis.

En cuanto a las complicaciones derivadas de esta patología, se ha asociado consistentemente con resultados perinatales adversos como: parto pretérmino espontáneo o iatrógeno, estado fetal no alentador, tinción meconial de líquido amniótico, membranas y cordón y muerte fetal. Estudios recientes también han mostrado asociación con síndrome de

distress respiratorio que es independiente del riesgo de parto pretérmino.

Las complicaciones fetales se cree son debidas a los niveles elevados de ácidos biliares en suero fetal. El feto puede sintetizar ácidos biliares desde las 12 semanas, pero se piensa que en la colestasis del embarazo, parte de los ácidos biliares del compartimiento fetal derivan de la madre. Normalmente en el embarazo, existe un gradiente transplacentario que facilita la excreción de estos ácidos biliares tóxicos para el feto. Este gradiente se revierte en la colestasis del embarazo llevando a la acumulación de ácidos biliares en el suero fetal y meconio. Muchos estudios han intentado establecer una relación entre los parámetros bioquímicos séricos maternos y los resultados fetales, principalmente entre los niveles de ácidos biliares séricos maternos y resultados perinatales adversos en varios estudios pequeños. El primer estudio lo suficientemente grande para demostrar consistentemente una asociación entre colestasis del embarazo y resultados perinatales adversos se efectuó con 690 pacientes suecas diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo entre 1999 y 2002. Se reportó un incremento en la incidencia de parto pretérmino espontáneo, eventos de asfixia (definido como partos instrumentados indicados por asfixia, puntajes de APGAR menos a 7 a los 5 minutos o pH de cordón menor a 7.05), tinción meconial dl líquido amniótico, placenta y/cordón. Se encontró una relación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y resultados perinatales adversos: por cada 1 – 2 micromoles/L de incremento en los ácidos biliares se reportó un incremento de 1 -2% en el riesgo de resultado adverso. Sin embargo, esta asociación es estadísticamente significativa en colestasis severas (más de 40 micromoles/L de ácidos biliares). Estudios posteriores en poblaciones hispanas, turca y sueca apoyaron estos hallazgos. Un estudio de 713 pacientes con colestasis severa (definida como niveles > 40 micromoles/L de ácidos biliares séricos) en el Reino Unido, fue el primer estudio de resultados perinatales lo suficientemente grande para documentar el riesgo de óbito en esta condición. Este estudio reportó un incremento significativo de parto pretérmino espontáneo y iatrógeno, admisión a unidades de cuidados intensivos y muerte fetal comparado con mujeres sanas. De igual forma que en estudios previos, existe una relación lineal entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y el índice de resultados adversos. Más aún, se reportaron índices mayores de tinción meconial del líquido amniótico y con presentación a edades gestacionales más tempranas (1).

Se han reportado mayores índices de diabetes gestacional y preeclampsia en mujeres con colestasis del embarazo, lo que sugiere que estas complicaciones maternas pueden ensombrecer el pronóstico fetal. En modelos animales, los ácidos biliares estimulan la

motilidad intestinal y se observó tinción meconial en el 100% de becerros que recibieron infusión de ácido cólico. Esta infusión de ácido cólico también se asoció a mayor incidencia de parto pretérmino.

Los ácidos biliares causan una mayor expresión y respuesta del receptor de oxitocina en las células miométriales humanas y se requiere menos oxitocina para producir contractilidad.

Respecto al mecanismo de muerte intrauterina en pacientes con colestasis del embarazo, los estudios postmortem mostraron fetos con peso adecuado para la edad gestacional sin signos de insuficiencia placentaria crónica pero sí de anoxia aguda. Una hipótesis es que los ácidos biliares causan muerte súbita debido a arritmia. Se han reportado casos de arritmia fetal en mujeres con colestasis del embarazo y en neonatos (14). Más apoyo a esta teoría proviene de experimentos in vitro realizados en ratones y cardiomiocitos humanos a los que se les administró ácidos biliares y el resultado fueron arritmias, un efecto que es disminuido por la administración de ácido ursodeoxicólico. Los ácidos biliares también han demostrado causar marcada vasoconstricción de los vasos placentarios lo que podría derivar en anoxia aguda y muerte súbita (1).

Todas las pacientes que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo deben tener una determinación de pruebas de función hepática 6-8 semanas postparto para verificar la remisión de las alteraciones ya que éstas remiten pronto después de la resolución del embarazo. Mujeres con persistencia de las alteraciones hepáticas o niveles elevados de ácidos biliares deben someterse a pruebas para cirrosis biliar primaria o infección por VHC.

El pronóstico materno es benigno con recuperación completa tras la resolución del embarazo. Un estudio de cohorte de más de 11.000 mujeres con historia de colestasis del embarazo en uno o más embarazos identificó un mayor riesgo de desarrollar enfermedad hepatobiliar más tarde en la vida (4). También fueron más comunes en estas pacientes la hepatitis C, hepatitis crónica, fibrosis hepática o cirrosis y colelitiasis o colangitis (1). Por lo tanto, el antecedente de colestasis intrahepática del embarazo se relaciona con mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepatobiliares posteriormente en la vida de la paciente (3). La principal morbilidad para las pacientes es el riesgo de hemorragia obstétrica al momento de la resolución de la gestación en colestasis severas que comprometan la absorción de vitaminas liposolubles (15).

No existe un protocolo de vigilancia fetal que garantice el bienestar fetal. Aún con vigilancia fetal estrecha en varios estudios se reportaron muertes intrauterinas. El mecanismo

propuesto de la muerte fetal es la acumulación de grandes cantidades de sales biliares al interior de los cardiomiocitos lo que desencadenaría arritmia fetal (4). El temor de los obstetras a la muerte intrauterina ha llevado por años a la interrupción prematura de estos embarazos, condicionando en los neonatos los problemas propios de la prematuridad, sin embargo, la recomendación actual es llevar estos embarazos al término (37-38 SDG) ya que se ha visto que el riesgo de muerte fetal es del 1% y raramente ocurre antes del último mes de gestación (14). Sólo se recomienda la interrupción más temprana del embarazo en pacientes con colestasis severas (4, 13). Los niños nacidos de madres con colestasis intrahepática del embarazo tienen mayor riesgo de padecer dislipidemia y de tener altos índices de masa corporal a la edad de 16 años (4).

La colestasis y el prurito pueden recurrir en algunas mujeres si se les administran anticonceptivos orales por lo que deben ser advertidas de este riesgo y optar por otro método de planificación familiar (15).

Del 60-70% de las mujeres que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo tienen recurrencia en gestaciones posteriores (15). El riesgo de recurrencia es teóricamente menor si el embarazo de presentación de la colestasis fue múltiple (1).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestasis intrahepática del embarazo es una patología con un espectro de manifestación variable: clínico, paraclínico ó la combinación de ambas. Con frecuencia se confunde con otras patologías asociadas al embarazo que presentan algunos parámetros en común, desde un punto de vista clínico ó paraclínico.

La importancia de realizar un diagnóstico temprano de la patología radica en establecer un manejo oportuno durante el embarazo y al momento de la resolución del mismo, para evitar complicaciones fetales y maternas.

Toda planeación en los sistemas de salud requiere del conocimiento de la prevalencia de enfermedades entre las que se incluye la colestasis intrahepática del Embarazo. Dado que la UMAE N° 4 es un centro de referencia se plantea la siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia de colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE N° 4 y sus complicaciones perinatales?

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo son diversas, entre las más importantes se encuentran la preeclampsia, eclampsia, Síndrome de HELLP, hiperemesis gravídica y colestasis intrahepática del embarazo. La colestasis es una condición específica del embarazo y se caracteriza por un espectro variable de manifestaciones como prurito, elevación de enzimas hepáticas e incremento de ácidos biliares. Habitualmente se manifiesta en el tercer trimestre pero pueden identificarse casos en el primero y segundo trimestres. Su incidencia de igual manera es variable; en América del Sur y Países Escandinavos se reporta entre 9 a 15.6% mientras que en Europa se reporta de 0.01 - 0.2% (15). La etiología es multifactorial e incluye causas genéticas, endócrinas y factores intrínsecos (1).

Los resultados maternos generalmente son benignos, no así los resultados perinatales donde puede existir parto pretérmino, sufrimiento fetal, restricción en el crecimiento intrauterino y óbito. Esta situación es preocupante ya que la morbilidad y mortalidad perinatal se incrementa con la patología y más aún, si ésta pasa desapercibida o se confunde con patologías que puedan presentar uno ó más datos en común.

Por lo anterior consideramos relevante conocer la situación actual en nuestro medio, así como las complicaciones más frecuentes de la patología. Esto con el objetivo de identificarla de manera oportuna y de esta forma establecer un protocolo de manejo que contribuya a disminuir las complicaciones maternas y sobre todo perinatales, por una parte y por el otro lado asesorar a la paciente de su padecimiento lo que ayudará a mantener una vigilancia más integral. Finalmente, también es importante asesorar a la pareja para futuros embarazos, ya que el antecedente de haber presentado esta patología en una gestación previa incrementa el riesgo de desarrollarla nuevamente en subsecuentes embarazos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de presentación de colestasis intrahepática del embarazo así como los resultados perinatales en pacientes atendidas en la UMAE No. 4 durante el período del 1 de septiembre 2015 al 30 de abril 2016.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer la frecuencia de la colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE No. 4 del 1 de Septiembre 2015 al 30 de Abril 2016.
- Conocer la frecuencia de complicaciones maternas asociadas a esta enfermedad
- Conocer la frecuencia de las complicaciones perinatales
- Conocer la edad gestacional promedio más frecuente de diagnóstico
- Comparar la frecuencia de colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE N° 4 con lo reportado en la literatura.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La frecuencia de presentación de colestasis intrahepática del Embarazo en la UMAE N°4 es similar a la reportada en países Sudamericanos.

HIPÓTESIS NULA

La frecuencia de presentación de colestasis intrahepática del Embarazo difiere de la reportada en países sudamericanos.

MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO.

Observacional, transversal, descriptivo.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Este estudio se realizó en la UMAE N° 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México, por el Servicio de Medicina Materno Fetal. Las pacientes que ingresaron al estudio fue por casos consecutivos y que acudieron a consulta externa del servicio de Perinatología ó bien, que ameritaron ingreso a hospitalización en el que se realizó el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

Población de estudio

Pacientes con embarazo único, con diagnóstico de colestasis intrahepática cuyo embarazo fue vigilado y resuelto en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS en el periodo comprendido entre el 1 de Septiembre de 2015 y el 30 de Abril de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas admitidas en la UMAE N° 4 con diagnóstico clínico o bioquímico de colestasis intrahepática del embarazo del 1 de Septiembre de 2015 al 30 de Abril 2016 y cuyo embarazo se atendió en esta unidad.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres embarazadas ingresadas con clínica o parámetros bioquímicos sugestivos de colestasis en las que se documentó otra causa de estas alteraciones (colecistitis, esteatosis hepática, preeclampsia, dermatosis del embarazo, etc).
- Mujeres que no resolvieron su embarazo en la UMAE No 4.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Mujeres en quienes no se contó con la información clínica suficiente para evaluar los resultados perinatales.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Unidad de medición
DEPENDIENTE Colestasis Intrahepática del embarazo	Patología obstétrica que se presenta en la segunda mitad de la gestación, de preferencia en el tercer trimestre, caracterizada por prurito persistente palmar y plantar, a veces generalizado, de predominio nocturno y que desaparece en forma espontánea después del parto, además de alteraciones en las enzimas hepáticas.	Alteración clínica y/o bioquímica compatible	Nominal	Si No
INDEPENDIENTE Edad Gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta	Cuantitativa de intervalo	Semanas y días completos

	estudio.	el evento gestacional en estudio.		
Feto pequeño para edad gestacional	Feto con peso entre la percentila 3 y 10 para su edad gestacional con estudio hemodinámico normal	Feto con peso entre la percentila 3 y 10 para su edad gestacional con estudio hemodinámico normal	Nominal	Si No
Restricción del crecimiento intrauterino	Peso fetal estimado por ultrasonido debajo del percentil 3 para la edad gestacional con o sin perfil hemodinámico alterado ó peso fetal estimado por ultrasonido entre la percentil 3 y 10 con alteración del perfil hemodinámico.	Peso fetal estimado por ultrasonido debajo del percentil 3 para la edad gestacional con o sin perfil hemodinámico alterado ó peso fetal estimado por ultrasonido entre la percentil 3 y 10 con alteración del perfil hemodinámico.	Nominal	Si No
APGAR	Examen clínico que se realiza al recién nacido evaluando 5 parámetros para evaluar el estado general del neonato después del parto.	Examen clínico que se realiza al recién nacido evaluando 5 parámetros para evaluar el estado general del neonato después del parto.	Cuantitativa discreta	0 – 10 puntos
Líquido amniótico meconial	Líquido amniótico teñido por meconio	Líquido amniótico teñido por meconio	Nominal	Si No

	(producto de la deglución fetal de líquido amniótico, material de descamación, secreciones gastrointestinales fetales y biliverdina).	(producto de la deglución fetal de líquido amniótico, descamación, secreciones gastrointestinales fetales y biliverdina).		
Muerte intrauterina	Cese de la vida fetal: ausencia de latido cardíaco, pulsaciones en el cordón umbilical o movimientos corporales en un feto de más de 20 semanas de o con peso mayor a 500 g.	Cese de la vida fetal: ausencia de latido cardíaco, pulsaciones en el cordón umbilical o movimientos corporales en un feto de más de 20 semanas o con peso mayor a 500 g.	Nominal	Si No
Anticonceptivos orales combinados	Método anticonceptivo de administración oral que contiene una mezcla de progestágeno y estradiol .	Método anticonceptivo de administración oral que contiene una mezcla de progestágeno y estradiol .	Nominal	Si No
Antecedente de Colestasis Intrahepática en gestación previa	Mujer que haya cursado con sintomatología clínica o datos bioquímicos compatibles con colestasis del embarazo en algún embarazo previo al	Mujer que haya cursado con sintomatología clínica o datos bioquímicos compatibles con colestasis del embarazo en algún	Nominal	Si No

	actual.	embarazo previo al actual.		
--	---------	----------------------------	--	--

MUESTRA

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra

Dado que en nuestra población no existe un registro de la frecuencia de colestasis intrahepática del Embarazo, se evaluó la frecuencia durante los primeros 3 meses del estudio y se calculó el tamaño de la muestra en función de los hallazgos obtenidos.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Se incluyeron en el estudio a todas las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo que cumplieron los criterios de inclusión al estudio. Inicialmente se captaron por casos consecutivos de la consulta externa de Perinatología ó bien de pacientes que ingresaron al área de hospitalización y se les realizó el diagnóstico. Al momento de la resolución del embarazo se captaron estos casos en la hoja de recolección de datos correspondiente.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Se utilizó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para la elaboración de la base de datos.

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se realizó a través de una hoja de cálculo de Excel obteniéndose los datos del expediente clínico y/o entrevista a la paciente.

ASPECTOS ÉTICOS

- El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación sin riesgo por lo que no requiere carta de consentimiento informado.
- Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social (anexo 3).
 - Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - En este protocolo se resguardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que se garantizó reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad (anexo 2).
 - La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
 - Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

No requiere carta de consentimiento informado.

PRODUCTOS ESPERADOS

Síntesis ejecutiva []

Tesis de grado [X]

Artículo científico []

Modelo para reproducir []

Aporte a la teoría actual []

Base de datos []

Diagnóstico situacional [X]

Otros _____

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

- **Responsable técnico y tutor principal de la tesis**

Dra. Olivia Sánchez Rodríguez

Médico Ginecoobstetra.

Especialista en Medicina Materno-Fetal.

Maestría en Ciencia Médicas Odontológicas de la Salud.

Adscrita al servicio de Perinatología de la UMAE No 4

Titular de la Residencia en Medicina Materno Fetal.

- **Investigadores asociados NO adscritos al IMSS (Médico Residente y Tesista)**

Dra. Aglaya Amparo Angulo Gonzales

Médico residente de sexto año de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal. UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

Recursos materiales

- Hojas de papel bond, suministradas por los participantes del estudio.
- Equipo de cómputo de cada uno de los participantes.
- Software para procesamiento de textos y base de datos proporcionados por los participantes del estudio. Software para análisis estadístico.

Recursos financieros

Este proyecto fue financiado con los recursos personales de los participantes del estudio.

FACTIBILIDAD

Siendo la UMAE N° 4 un centro de referencia para embarazos de alto riesgo, se atendieron en el periodo de tiempo comprendido entre el 1° de Septiembre de 2015 y el 30 de Abril de 2016, 7242 nacimientos en la UMAE N° 4 y se contó con acceso a los expedientes clínicos para la recolección de los datos requeridos para el estudio.

De acuerdo a lo reportado en la literatura la frecuencia esperada para colestasis intrahepática del embarazo puede oscilar entre 0.01 y 15.6% de acuerdo a la región

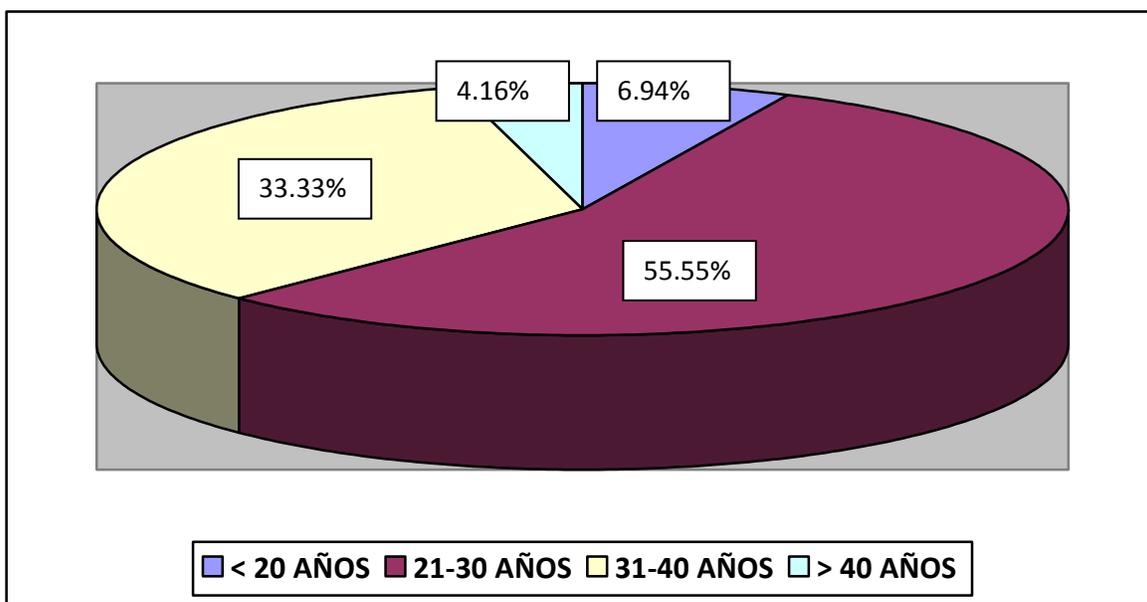
RESULTADOS

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra basado en el número de casos ocurridos durante los 3 primeros meses de estudio, obteniéndose un total de 72 casos en el periodo de tiempo comprendido del 1° de septiembre de 2015 al 30 de abril de 2016 con una frecuencia de presentación de Colestasis Intrahepática del Embarazo de 0.99%.

Tabla 1. Distribución de la variable edad

< 20 AÑOS	21 -30 AÑOS	31 – 40 AÑOS	>40 AÑOS
6.94% (5 casos)	55.55% (40 casos)	33.33% (24 casos)	4.17% (3 casos)

Gráfico 1. Distribución de la variable edad

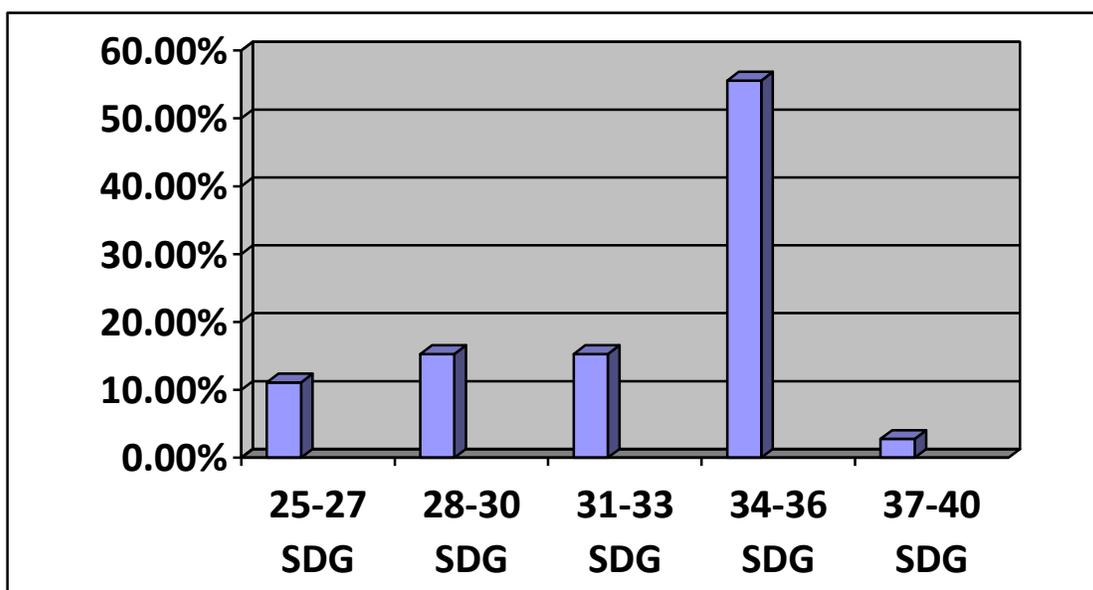


La edad mínima de las pacientes que tuvieron el diagnóstico de colestasis intrahepática del Embarazo fue de 16 años y la máxima de 41 años; con una Media de 28.77, encontrándose el mayor número de casos presentados entre los 21 y 30 años. La Mediana para la variable edad fue de 26 años. La desviación estándar entre la Mediana y la Media fue de 1.385.

Tabla 2. Edad gestacional al diagnóstico

EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO	
25 - 27 SDG	11.11% (8 Casos)
28 – 30 SDG	15.27% (11 Casos)
31 – 33 SDG	15.27% (11 Casos)
34 – 36 SDG	55.55% (40 Casos)
37 – 40 SDG	2.79% (2 Casos)
Total	100% (72 Casos)

Gráfico 2. Edad gestacional al diagnóstico

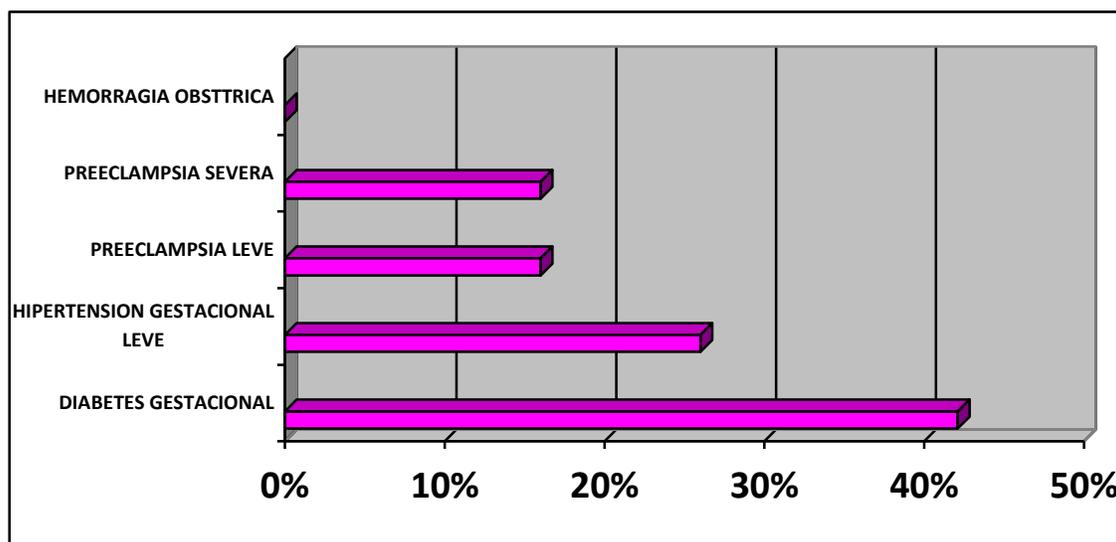


La edad gestacional más frecuente al momento del diagnóstico fue entre las 34 y 36 semanas, con una Media de 33.34 y una Mediana de 34 semanas. La desviación estándar entre la Mediana y la Media fue de 1.85.

Tabla 3. Complicaciones maternas

Complicaciones Maternas	Porcentaje de casos
Diabetes Gestacional	42.1% (8 casos)
Hipertensión Gestacional	26.31% (5 casos)
Preeclampsia Leve	15.78% (3 casos)
Preeclampsia Severa	15.78% (3 casos)
Hemorragia Obstétrica	0 casos

Gráfico 3. Complicaciones maternas

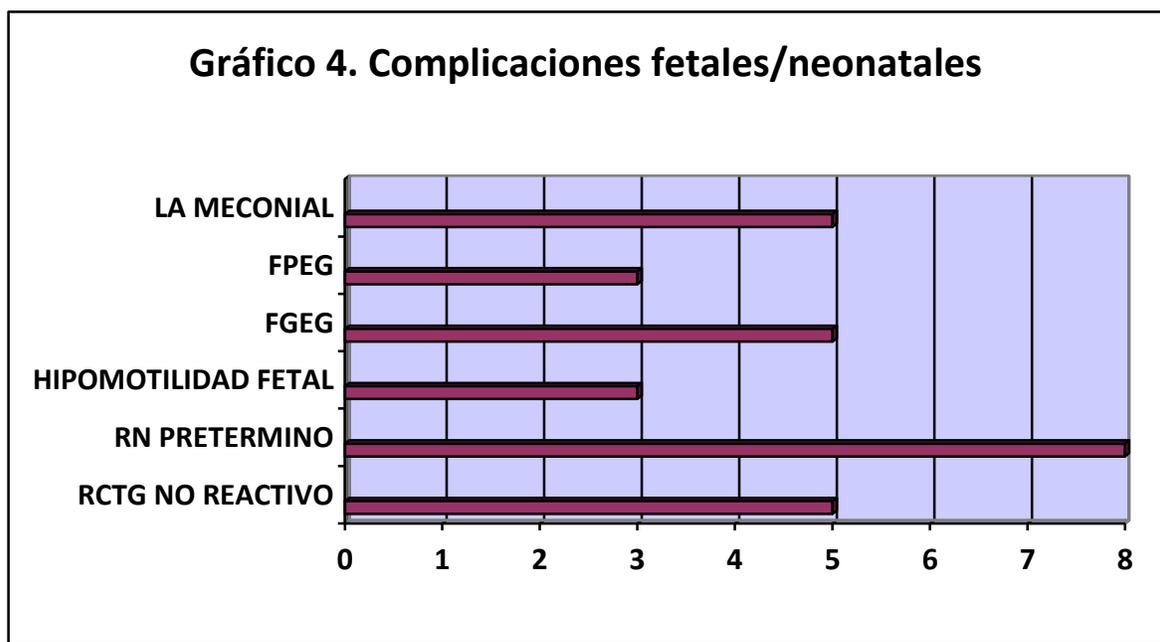


Del total de 72 casos, se presentaron complicaciones maternas en 19 de ellos que representan 26.38 %.

La complicación materna presentada con mayor frecuencia fue diabetes gestacional con el 42.1 % seguida por las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo en sus distintas presentaciones (hipertensión gestacional con 26.31%, preeclampsia leve con 15,78% y preeclampsia severa con otro 15.78%). Si consideramos a las Enfermedades Hipertensivas del Embarazo como un único grupo con un variado espectro de presentaciones clínicas que van desde la hipertensión gestacional leve a la eclampsia, ocuparían el primer lugar con un 57.87%. Es de resaltar que ninguna de las pacientes de nuestra serie presentó hemorragia obstétrica durante la resolución de la gestación.

Tabla 4. Complicaciones fetales/neonatales

Complicaciones fetales/neonatales	Número de casos
Feto grande para edad gestacional	5 (17.24%)
RCTG no Reactivo	5 (17.24%)
Hipomotilidad	3 (10.34%)
Feto pequeño para edad gestacional	3 (10.34%)
Recién nacido pretérmino	8 (27.58%)
Líquido amniótico meconial	5 (17.24%)



LA: líquido amniótico; FPEG: feto pequeño para edad gestacional; FGEG: feto grande para edad gestacional; RN: recién nacido; RCTG: registro cardiotocográfico.

Del total de casos reportados, 29 presentaron alguna complicación perinatal que representan el 40.27 %.

La complicación más frecuentemente encontrada en embarazos con diagnóstico de colestasis intrahepática fue el nacimiento pretérmino (27.58%) seguido por el hallazgo de líquido amniótico meconial, fetos y recién nacidos grandes para su edad gestacional y el

hallazgo de registros cardiotocográficos no reactivos durante la realización del perfil biofísico (17.24% cada uno). No se registró ningún óbito en nuestra serie.

Tabla 5. Vía de resolución del embarazo

PARTO	CESÁREA
29.16% (21 casos)	70.83% (51 casos)

Gráfico 5. Vía de resolución del embarazo

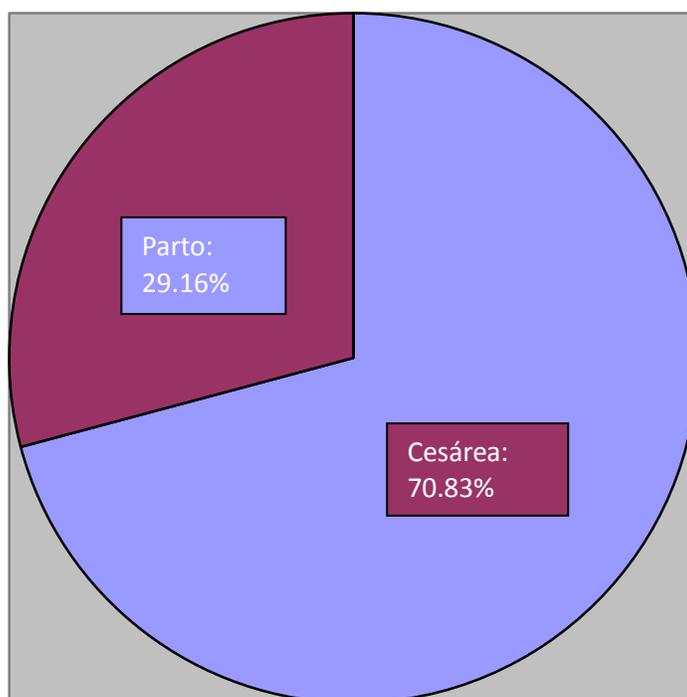
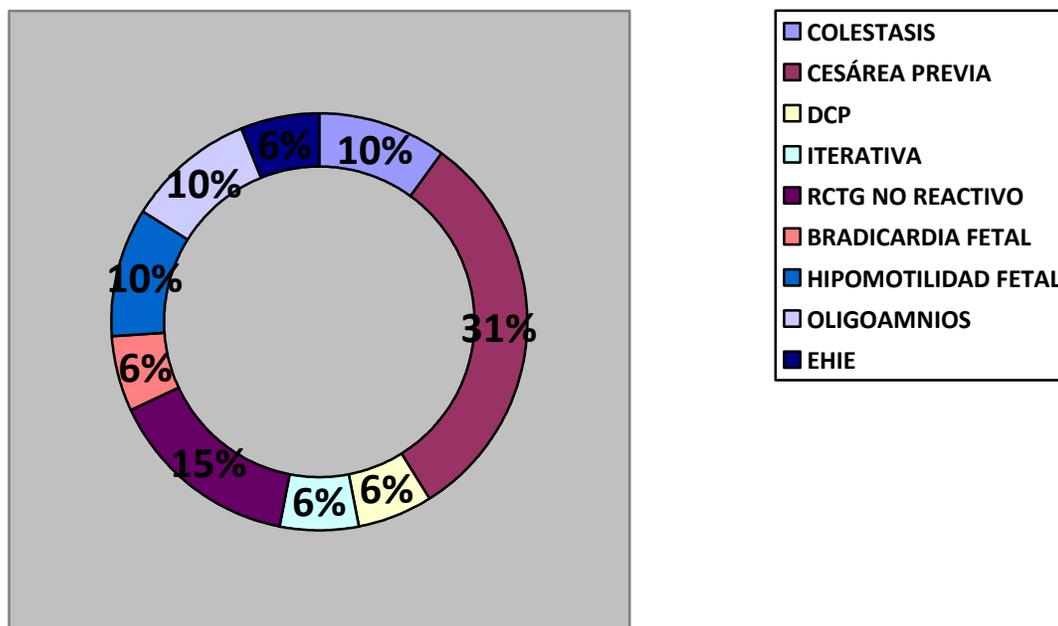


Tabla 6. Indicaciones de cesárea

Indicación de cesárea	Número de casos
Colestasis intrahepática del embarazo	9.8% (5 casos)
Cesárea previa	31.37% (16 casos)
Desproporción cefalopélvica	5.88% (3 casos)
Iterativa	5.88% (3 casos)
RCTG no reactivo	15.68% (8 casos)
Bradicardia fetal	5.88% (3 casos)
Hipomotilidad fetal	9.80% (5 casos)
Oligoamnios	9.80% (5 casos)
Preeclampsia severa	5.88% (3 casos)
Total	51 casos

Gráfico 6. Indicaciones de cesárea



DCP: desproporción céfalo-pélvica; RCTG: registro cardiotocográfico; EHE: enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

Del total de pacientes, en 70.83% se resolvieron sus embarazos por vía abdominal y en el restante 29.17% por vía vaginal. De las 51 (70.83%) pacientes cuyos embarazos se resolvieron por vía abdominal, la indicación más frecuente fue el antecedente de una cesárea previa (31.37%) seguida por el registro cardiotocográfico no reactivo (15.68%). Sólo en el 9.8% de las pacientes la indicación de la cesárea fue únicamente el diagnóstico de colestasis intrahepática.

Tabla 7. Edad gestacional al momento de la resolución del embarazo

Edad gestacional al momento de la resolución del embarazo	
Pretérmino	11%
A Término	89%

Gráfico 7. Edad gestacional al momento de la resolución del embarazo

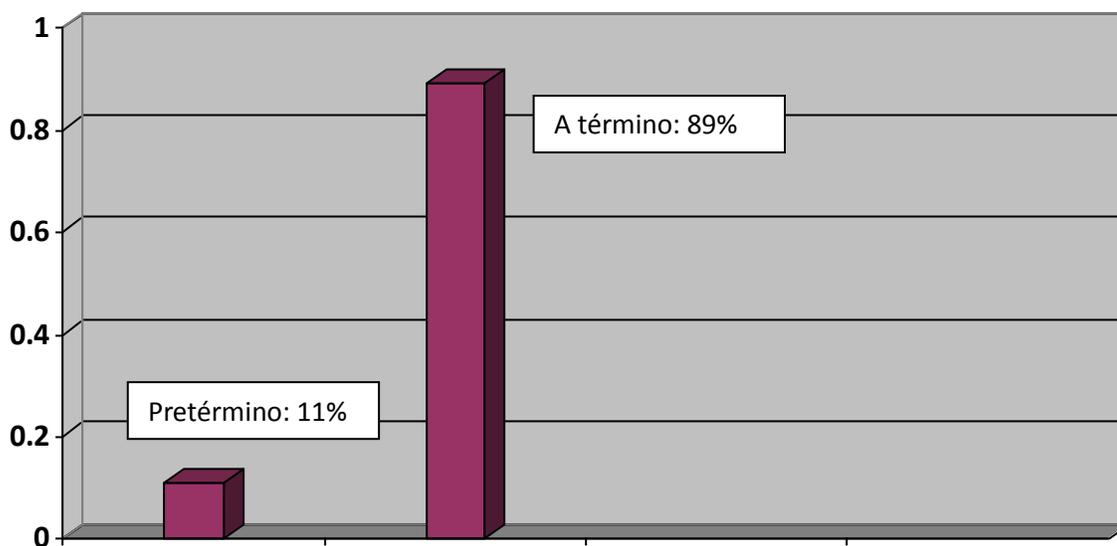
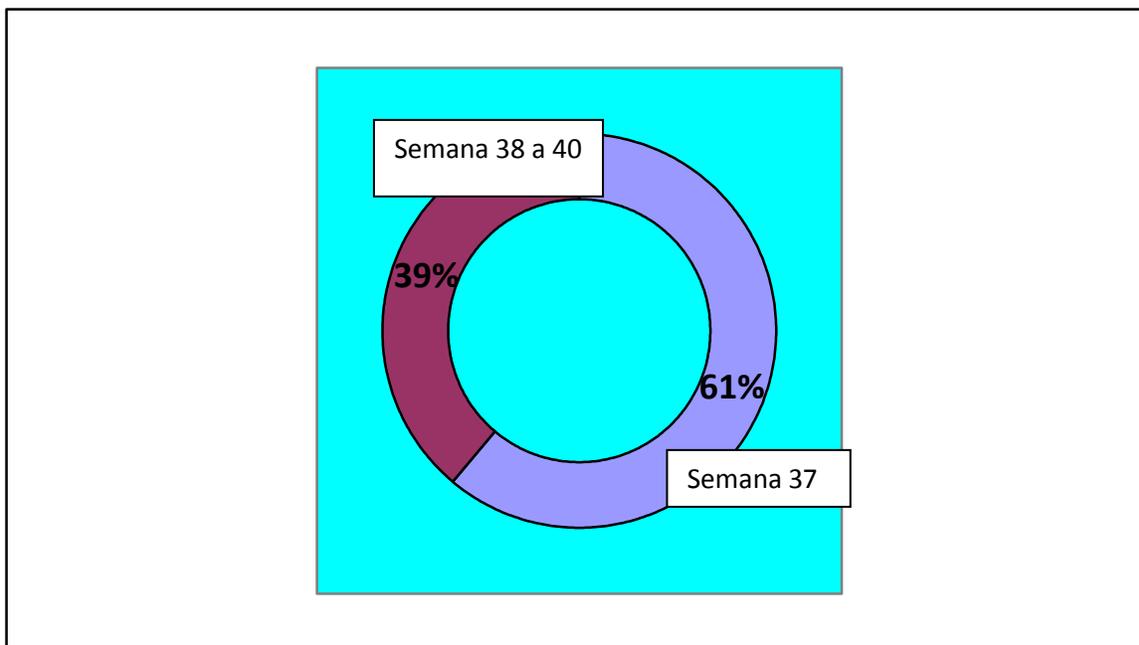
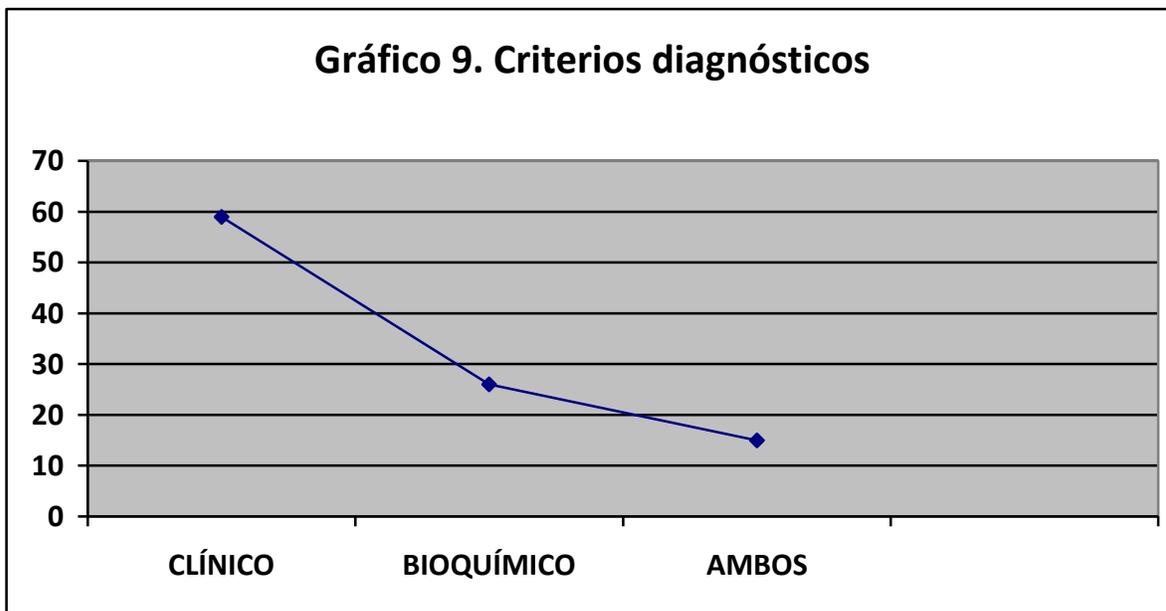


Gráfico 8. Porcentaje de nacimientos a término por semana

La mayoría de los nacimientos se produjeron al término de la gestación (88.9%). De éstos embarazos, la mayoría se resolvieron entre las 37.0 y 37.6 semanas (60.93%) y el restante 39.07% durante entre las semanas 38 a 40. Sólo se registró un nacimiento antes de las 34 semanas (33.2 semanas por preeclampsia severa).

Tabla 8. Criterios diagnósticos

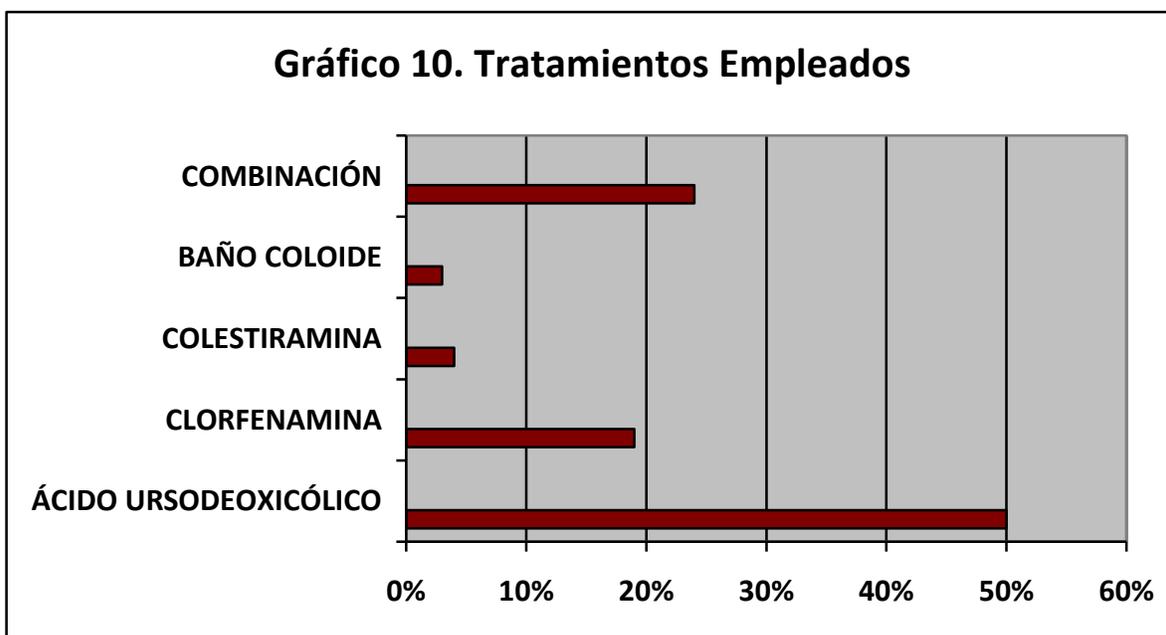
Criterios diagnósticos	
CLÍNICO	59.72%
BIOQUÍMICO	26.38%
AMBOS	13.88%



Del total de pacientes estudiadas, en 59.72% se realizó el diagnóstico de colestasis gestacional en base únicamente al cuadro clínico sin evidenciarse alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático ni en los tiempos de coagulación hasta que se inició algún tratamiento; en 26.38% se llegó al diagnóstico por las alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático, principalmente transaminasemia ya que no contamos con la determinación de sales biliares que es el estándar de oro diagnóstico; ninguna de las pacientes de esta serie presentó prolongación de los tiempos de coagulación. Por último, únicamente en 13.88% se mostraron criterios diagnósticos tanto clínicos como bioquímicos.

Tabla 9. Tratamientos empleados

Tratamiento	Número de casos
Ácido ursodeoxicólico	50% (36 casos)
Clorfenamina	19.44% (14 casos)
Colestiramina	2.77% (2 casos)
Baño coloide	4.16% (3 casos)
Combinado (2 o + fármacos)	23.61% (17 casos)



Del total de pacientes, 23.61% inició con al menos dos de los fármacos mencionados en la ilustración 8 debido a la intensa sintomatología de prurito que presentaban al momento del diagnóstico y de su ingreso hospitalario; de estos fármacos, el más frecuentemente empleado, tanto en monoterapia como asociado, fue el ácido ursodeoxicólico (50%).

DISCUSIÓN

Con una frecuencia de presentación de 0.99 % en nuestro estudio, nos encontramos en el rango descrito en la literatura que oscila entre el 0.01% y el 15.6% (15). Sin embargo, se rechaza la hipótesis formulada de que nuestra frecuencia sería similar a la reportada para países Sudamericanos (9-15.6%). La edad materna promedio de presentación fue de 28.77 años lo que se corresponde con el grupo de edad más frecuentemente afectado que mostró nuestro estudio que es el comprendido entre los 21 y 30 años. Los extremos de la vida reproductiva (mujeres menores de 20 años o mayores de 40 años) fueron las menos afectadas.

En nuestra serie no se presentó ningún caso en embarazos menores de 25 semanas, lo que se correlaciona con lo descrito en la literatura de que la colestasis intrahepática del Embarazo es una entidad de predominio de la segunda mitad de la gestación y en particular del tercer trimestre (1). La edad gestacional más frecuente al momento del diagnóstico fue el grupo comprendido entre las 34 y 36 semanas con un promedio de 33.34, seguido del grupo entre las 31 y 33 semana y de las 28 a las 30 semanas; el diagnóstico en embarazos de término fue el menos frecuente.

La complicación materna más frecuentemente encontrada en mujeres que cursaron con colestasis intrahepática fue diabetes gestacional, una entidad que no es debida al proceso colestásico gestacional pero que sin embargo se asoció con más frecuencia a estos embarazos seguida por las enfermedades hipertensivas inducidas por la gestación. Ninguna de nuestras pacientes tuvo antecedentes de enfermedades hepato biliares previas. La complicación tal vez más temida para la madre es la hemorragia obstétrica; esta sí debida a la misma Colestasis, por alteración en los tiempos de coagulación; en nuestra serie ninguna paciente presentó hemorragia obstétrica definida como una pérdida hemática durante el parto o cesárea mayor a 1000 mL.

De las complicaciones perinatales encontradas en estos embarazos destaca en primer lugar los nacimientos pretérmino (2). En muchos casos realizados por temor a un óbito o a la pérdida del bienestar fetal ante un perfil biofísico alterado o un registro cardiotocográfico no reactivo. Desafortunadamente al no contar con la determinación de ácidos biliares que nos orientaría sobre la gravedad de la condición y la edad gestacional más adecuada para la resolución, en muchos casos se llevan a cabo interrupciones en embarazos pretérmino tardíos. En nuestra unidad la interrupción del embarazo se lleva a cabo a la semana 37 de gestación o al momento del diagnóstico si el embarazo es mayor.

La vía de resolución del embarazo fue en su mayoría abdominal por el antecedente de cesárea previa y no por el diagnóstico de colestasis, aunque 5 embarazos culminaron en

cesárea sí debido a este diagnóstico como única indicación, a pesar de que la literatura no reporta beneficios de la cesárea sobre el parto vaginal en estos embarazos (1). Únicamente el 29.1 % de los embarazos (21 pacientes) fueron resueltos por parto vaginal. Cabe resaltar que la segunda indicación de cesárea fue el registro cardiotocográfico no reactivo el cual tiene un alto valor predictivo negativo (>90%) y un valor predictivo positivo de sólo el 50% por lo que la conducta acertada ante un registro no reactivo sería repetir la prueba habiendo la paciente ingerido alimentos, proceder a realización de estimulación vibroacústica o realizar un perfil hemodinámico o perfil biofísico antes de decidir la interrupción del embarazo basado únicamente es este estudio. Esta conducta puede llevar a interrupciones innecesarias de embarazos pretérmino con la morbilidad que esto significa para el neonato. En la mayoría de los casos se realizó el diagnóstico únicamente por criterios clínicos, que ante la falta de determinación de sales biliares es un criterio muchas veces suficiente para iniciar el manejo respectivo de la paciente ya que el prurito, que es el principal motivo de consulta de muchas pacientes y causante del mayor disconfort, tiene características distintivas que permite diferenciarlo de otras etiologías (1). Las manifestaciones clínicas pueden además preceder a las alteraciones bioquímicas. Entre las pacientes en las que se realizó el diagnóstico por las alteraciones bioquímicas se habían solicitado las pruebas de funcionamiento hepático como parte de un perfil bioquímico por sospecha de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

La edad gestacional más frecuente de interrupción del embarazo fue entre las 37 y las 40 semanas de gestación (88.9%) mientras que sólo 11.1% ocurrieron antes de las 37 semanas. Entre los embarazos resueltos a término, la mayoría (60.93%) se llevaron a cabo entre las 37.0 y las 37.6 semanas.

El tratamiento de primera línea descrito en la literatura es el ácido ursodeoxicólico y fue éste el fármaco más empleado para el manejo sintomático de la enfermedad, en muchos casos inicialmente asociado a clorfenamina. El fármaco menos empleado fue la colestiramina (2.77%) por sus efectos secundarios (23).

CONCLUSIONES

- La frecuencia de presentación de colestasis intrahepática del Embarazo fue de 0.99%, dentro del rango reportado en la literatura de 0.01% a 15.6%. sin embargo es menor a la reportada para países sudamericanos. La complicación perinatal más frecuente fue el nacimiento pretérmino.
- La frecuencia de complicaciones maternas fue del 26.38% ocupando la diabetes gestacional el primer lugar.
- La frecuencia de complicaciones perinatales fue del 40.27% siendo la primera causa el nacimiento pretérmino.
- La edad gestacional promedio al momento del diagnóstico fue de 33.34 semanas.
- El diagnóstico en base a parámetros clínicos únicamente fue el más frecuente (59.72%).
- La vía de resolución más frecuente en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del Embarazo fue la cesárea con 70.83% de los casos.
- La mayoría de los embarazos con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo se resolvieron a las 37 semanas (37.0 – 37.6 semanas).
- El fármaco más empleado para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo fue el Ácido ursodeoxicólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy, julio-2014.
2. Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones, Daniel Silverio Zúñiga Lara, José Luis Maya Quiñones, Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. Medigraphic, México, 2012.
3. Kenya Kamimura, Hiroyuki Abe, Hirokazu Kawai, Hiroteru Kamimura, Yuji Kobayashi, Minoru Nomoto, Yutaka Aoyagi, Shuji Terai, Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. *World J Gastroenterol* 2015 May 7; 21(17): 5183-5190.
4. Shashank Shekhar, Gaurav Diddi, Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 54 (2015) 475e482.
5. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink PJO, Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014;60:399e407.
6. Arrese M, Macias RIR, Briz O, Perez MJ, Marin JJG, Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy, *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e9.
7. Oude Elferink RPJ, Paulusma CC, Pflüg, Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein), *Arch Eur J Physiol* 2007;453:601e10.
8. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M, Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy; *Lancet* 1999;353:210e1.
9. Davit-Spraul A, Gonales E, Baussan C, Jacquemin E., The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects, *Semin Liver Disease* 2010;30:134e46.
10. Davit -Spraul A, Gonzales E, Jacquemin E, NR1H4 analysis in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis, drug-induced cholestasis or intrahepatic cholestasis of

pregnancy unrelated to ATP8B1, BCB11 and ABCB4 mutations, *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:569e73.

11. Benifla JL, Dumont M, Levardon M, Foucher E, Cadiot G, Crenn-Hebert C, et al., Effects of micronized natural progesterone on the liver during the third trimester of pregnancy. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:165e9

12. Reyes H, B_uez ME, Gonzalez MC, Hern_andez I, Palma J, Ribalta J, et al., Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000;32:542e9.

13. Glantz A, Marschall H, Mattsson L., Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467e74.

14. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM., Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:528e31.

15. Sebiha Ozkan, Yasin Ceylan, Orhan Veli Ozkan, Sule Yildirim, Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, *World J Gastroenterol* 2015 June 21; 21(23): 7134-7141

16. Shin-yaMorita and Tomohiro Terada, Molecular Mechanisms for Biliary Phospholipid and Drug Efflux Mediated by ABCB4 and Bile Salts, Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014, Article ID 954781, 11 pages.

17. Ken D Nguyen, Vinay Sundaram, Walid S Ayoub, Atypical causes of cholestasis, *World J Gastroenterol* 2014 July 28; 20(28): 9418-9426, ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)

18. Pustl T, Beuers U., Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 26 [PMID: 17535422 DOI: 10.1186/1750-1172-2-26]

19. Riely CA, Bacq Y., Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 167-176 [PMID: 15062199 DOI: 10.1016/S1089-3261(03)00131-4]

20. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, Katz R, Medina E, Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493 [PMID: 637428]

21. Khulood T Ahmed, Ashraf A Almashhrawi, Rubayat N Rahman, Ghassan M Hammoud, Jamal A Ibdah, Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy, *World J Gastroenterol* 2013 November 21; 19(43): 7639-7646 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840

22. Carol J. Soroka and James L. Boyer, Biosynthesis and Trafficking of the Bile Salt Export Pump, BSEP: Therapeutic Implications of BSEP Mutations, *Mol Aspects Med.* 2014 June ; 37: 3–14. doi:10.1016/j.mam.2013.05.001

23. Ulrich Beuers, Michael Trauner, Peter Jansen, Raoul Poupon, New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond, *Journal of Hepatology* 2015.

ANEXO 1.**Instrumento de Recolección de Datos**

Nombre:.....

Número de filiación:.....

Teléfono: Edad:.....

Gestas..... Partos..... Cesáreas..... Abortos..... Ectópicos.....

Uso de hormonales previamente: Si..... No..... Duración:

Antecedente de óbito: Si..... No.....

Antecedente de colestasis en gestación previa: Si..... No.....

Edad gestacional al diagnóstico:

Diagnóstico clínico:..... Diagnóstico bioquímico:.....

Laboratorio al diagnóstico:

Bilirrubina total:..... Directa: Indirecta:

TGO:..... TGP: FA:.....

Colesterol: Triglicéridos:.....

Tiempo de coagulación:

USG hepático:

Diagnósticos adicionales:

Tratamiento (s) inicial (es):

.....

.....

Edad gestacional a la resolución del embarazo:

Características del líquido amniótico:

Vía de resolución del embarazo: Parto..... Cesárea:.....

Diagnóstico neonatal por Pediatría:

.....

.....

ANEXO 2.

Monterrey N. L. a 11 de Abril del 2016 .

FORMATO CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El C. Olivia Sánchez Rodríguez (Investigador clínico) del proyecto titulado "Frecuencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo y resultados perinatales en el Hospital de Ginecoobstetricia N.4 Luis Castelazo Ayala en el periodo comprendido del 1º de septiembre de 2015 al 30 de abril de 2016", con domicilio ubicado en Puente de Piedra No. 150, Col. Toriello Guerra, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador clínico, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Nuevo León, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto


Dra Olivia Sánchez Rodríguez
Nombre y Firma

ANEXO 3. Dictamen de Autorizado

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1905** con número de registro **13 CI 19 038 229** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 23 IGNACIO MORONES PRIETO MONTERREY, NUEVO LEON, NUEVO LEÓN

FECHA **06/06/2016****DRA. OLIVIA SÁNCHEZ RODRÍGUEZ****PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Frecuencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo y resultados perinatales en el Hospital de Ginecoobstetricia N.4 Luis Castelazo Ayala en el periodo comprendido del 1º de Septiembre 2015 al 30 de abril de 2016

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-1905-28

ATENTAMENTE

DR. (A). MIGUEL ELOY TORCIDA GONZÁLEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1905

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL