

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“ASOCIACIÓN DE LOS RESULTADOS PERINATALES DE PACIENTES  
CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO CON LOS  
GRUPOS DE SEVERIDAD”**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA**

**DR. ERNESTO RODOLFO RIVERA MEDINA**

Profesor titular del curso de especialización en ginecología y obstetricia:

**Dr. Norberto Reyes Paredes**

Director de tesis y asesor metodológico:

**Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

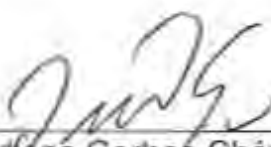
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

**Asociación de los resultados perinatales de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con los grupos de severidad.**



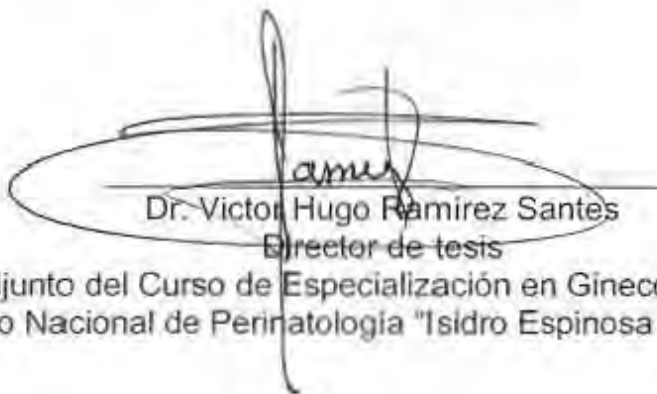
---

Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

Dr. Norberto Reyes Paredes  
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

Dr. Victor Hugo Ramirez Santes  
Director de tesis  
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A Dios. Por permitirme cumplir esta meta tan especial en mi vida.

A mi abuela y segunda madre, por enseñarme gran parte de lo que soy, por tu paciencia, tus consejos, el amor que me brindaste y por siempre confiar en mí. Te amaré toda la vida.

A ti Madre. Por haberme educado y soportar mis errores. Gracias a tus cuidados, por el amor que siempre me has brindado, por inculcarme el valor de la responsabilidad. ¡Gracias por darme la vida! ¡Te amo!

A ti Padre. Te agradezco el cariño, la comprensión, la paciencia y el apoyo que me brindaste para lograr mi profesión.

A mi Hermana, por la confianza que siempre nos hemos tenido;

A mi pareja, por ser en los últimos años, mi confidente, mi apoyo invaluable. Gracias por soportar mis cansancios, mis momentos de estudio, de estrés, de frustración. Gracias por tener siempre una palabra de aliento para mí. Por todo lo que me ayudaste a crecer como persona y como médico. Te amo y te admiro.

A ti nena, que siempre has tenido una sonrisa para mi, además de que tenemos una conexión única. Te quiero Boli.

A mis maestros. Gracias por su tiempo, apoyo, enseñanzas, así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

A mis amigos. A esas personas que a pesar del tiempo siguen presentes, aquellos con los que he contado siempre y que me han demostrado lo que es una familia,

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial al Instituto Nacional de Perinatología que me dieron la oportunidad de formar parte de ellas. ¡Gracias!

## ÍNDICE

### 1. Título

### 2. Resumen

### 3. Marco teórico

- 3.1 Definición
- 3.2 Etiología de la enfermedad.
- 3.3 Fisiología de los ácidos biliares
  - 3.3.1 Metabolismo del ácido biliar fetal
    - 3.3.1.1 Efecto de la ictericia sobre la homeostasis de los ácidos biliares fetales
- 3.4 Diagnóstico.
  - 3.4.1 Bioquímica sérica
- 3.5 Nacimiento a término temprano
- 3.6 Complicaciones
- 3.7 Mecanismos propuestos para explicar el resultado del embarazo adverso en la colestasis intrahepática del embarazo.
- 3.8 Seguimiento

### 4 Planteamiento del problema

- 4.1. Pregunta de investigación

### 5. Hipótesis

### 6. Diseño metodológico

- 6.1 Objetivo general
- 6.2 Objetivos específicos
- 6.3 Diseño del estudio
- 6.4 Intención clínica
- 6.5 Universo de estudio
- 6.6 Población diana
  - 6.6.1 Criterios de selección
    - 6.6.1.1 Criterios de inclusión

- 6.6.1.2 Criterios de exclusión
- 6.6.1.3 Criterios de eliminación
- 6.7 Consideraciones éticas
- 6.8 Definición y operacionalización de las variables:
- 6.9 Cálculo del tamaño de la muestra

7 Descripción del estudio

8 Análisis estadístico

9 Resultados

10 Conclusiones

11 Referencias bibliográficas

12 Anexos

## **Asociación de los resultados perinatales de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con los grupos de severidad.**

### **2. Resumen**

**Título:** Asociación de los resultados perinatales de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con los grupos de severidad.

**Autores:** *Dr. Ernesto Rodolfo Rivera Medina, Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes MCM.*

**Antecedentes:** La colestasis intrahepática del embarazo, es una enfermedad con incidencia registradas de entre 0.2% y 2%. Es un diagnóstico de exclusión y se deben investigar otras causas de prurito, insuficiencia hepática o ambas. El marcador más sensible y específico para el diagnóstico es el nivel de ácido biliar en suero. Se reportan aumento del riesgo de parto prematuro tanto espontáneo (OR 2.05, IC 95% 1.43-2.94) como iatrogénico (OR 7.39, IC 95% 5.33-10.25), admisión neonatal a la unidad (OR 2.34, IC 95% 1.74-3.15) y la muerte fetal intrauterina (OR 3.05, IC 95% 1.29- 7.21) en comparación con las mujeres con un embarazo único sin comorbilidades.

**Objetivo:** Evaluar los resultados perinatales de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, así como su correlación con los niveles de ácidos biliares.

**Diseño:** se realizó un estudio retrospectivo que incluyó 80 mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, en quienes finalizó el embarazo en el periodo de noviembre de 2016 y abril de 2018 en el Instituto Nacional de Perinatología. Se dividieron grupos de estudio en ICP leve (10-39 mmol / L), moderada (40-99 mmol / L) y severa (> 100 mmol/L). Las principales medidas de resultado fueron la edad gestacional al diagnóstico, los resultados del perfil de función hepática, la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer, los resultados de la escala Apgar y Capurro, el líquido amniótico con meconio, la asfixia y la muerte perinatal.

**Resultados:** El 31.2% de las mujeres fueron primigestas. La edad media al momento del diagnóstico fue de 33.2 (17.4-40) semanas. La media de los niveles

séricos de ácidos biliares máximos medidos durante el embarazo fue de 35.6 +/- 41.2 umol/L. Se prescribió ácido ursodesoxicólico al 100% de las pacientes al momento del diagnóstico. Los niveles de estudios de laboratorio tanto la AST ( $p < 0.001$ ) y la ALT ( $p > 0.001$ ) se elevaron de forma mayor en los grupos de moderado y severo comparados con los grupos clínico y leve. No fue así para la elevación de GGT ( $p = 0.407$ ) ni de FA (0.683). La elevación de la bilirrubina total si tuvo relación estadísticamente significativa en relación a los niveles de severidad ( $p = 0.012$ ).

Se determinó un índice de cesáreas de 75%, mientras que 25% de nacimientos fue por vía vaginal. La edad media al nacimiento fue de 37(32.3-41.1). El peso medio al nacer fue de 2578.9 +/- 499.3 gramos, parámetro que disminuyó de acuerdo al grupo de severidad La media del puntaje de Apgar fue de 7.44 +/- 1.71 y de 8.83 +/- 0.94 al minuto 1 y 5 respectivamente con una mediana de 8 y 9 en todos los casos. Se registró meconio en el líquido amniótico en el 26.2% de los nacimientos.

**Conclusiones:** A mayor nivel de ácidos biliares, existe mayor riesgo de nacimiento pretérmino, así como de deterioro de los resultados de las pruebas de función hepática. En los grupos de severidad baja y moderada, la incidencia de complicaciones es menor, así como la alteración bioquímica que en los casos de colestasis severa por lo que el nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo no se justifica en este grupo, a menos que exista alguna otra indicación para la finalización de la gestación.



## **Association of perinatal outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy with severity groups.**

### **Abstract**

**Title:** Association of perinatal outcomes of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy with severity groups.

**Authors:** *Dr. Ernesto Rodolfo Rivera Medina, Dr. Victor Hugo Ramírez Santes MCM.*

**Background:** The intrahepatic cholestasis of pregnancy (CIE) is a disease with incidence registered between 0.2% and 2%. It is a diagnosis of exclusion and other causes of pruritus, liver failure or both must be investigated. The most sensitive and specific marker for diagnosis is the level of bile acid in serum. Increased risk of spontaneous premature birth (OR 2.05, 95% CI 1.43-2.94) and iatrogenic (OR 7.39, 95% CI 5.33-10.25), neonatal admission to the unit (OR 2.34, 95% CI 1.74-3.15) and intrauterine fetal death (OR 3.05, 95% CI 1.29- 7.21) are reported compared to women with a single pregnancy without comorbidities.

**Objective:** To evaluate the perinatal results of patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy, as well as its correlation with bile acid levels.

**Design:** a retrospective study was carried out that included 80 women diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy, in whom the pregnancy ended in the period of November 2016 and April 2018 at the National Institute of Perinatology. Study groups were divided into mild (10-39 mmol / L), moderate (40-99 mmol / L) and severe (> 100 mmol / L) PCI. The main outcome measures were the gestational age at diagnosis, the results of the liver function profile, the gestational age at birth, the birth weight, the Apgar and Capurro scale results, the amniotic fluid with meconium, the asphyxia and the perinatal death.

**Results:** 31.2% of the women were in their first pregnancy. The mean age at the time of diagnosis was 33.2 (17.4-40) weeks. The mean serum levels of maximum bile acids measured during pregnancy was 35.6 +/- 41.2 umol / L. Ursodeoxycholic acid was prescribed in 100% of the patients at the time of diagnosis. The levels of laboratory studies both AST ( $p = <0.001$ ) and ALT ( $p \Rightarrow 0.001$ ) were higher in the

moderate and severe groups compared with the clinical and mild groups. It was not so for the elevation of gamma glutamiltransferase (GGT) ( $p = 0.407$ ) nor of alkaline phosphatase (FA) ( $p = 0.683$ ). The elevation of bilirubin was statistically significant in relation to severity levels ( $p = 0.012$ ). A cesarean section rate of 75% was determined, while 25% of births were vaginal. The mean age at birth was 37 (32.3-41.1). The average weight at birth was 2578.9 +/- 499.3 grs, a parameter that decreased according to the severity group. The Apgar score average was 7.44 +/- 1.71 and 8.83 +/- 0.94 at minute 1 and 5 respectively. A median of 8 and 9 in all cases. Meconium was recorded in the amniotic fluid in 26.2% of births.

**Conclusions:** The higher the level of bile acids, the higher the risk of preterm birth, as well as the deterioration of the results of liver function tests. In the groups of low and moderate severity, the incidence of complications is lower, as well as the biochemical alteration than in cases of severe cholestasis, so that birth before 37 weeks of pregnancy is not justified in this group, unless there is some other indication for the termination of pregnancy.

### **3. Marco teórico**

En los últimos años, la investigación en mortalidad y morbilidad en los nacimientos pretérmino se enfocó en los que se encontraban en mayor riesgo, es decir <32 semanas de embarazo. Sin embargo, la categorías de los nacimientos de las 32-36 semanas representan el 80% de los nacimientos pretérmino e incluye pretérmino moderado (32-33.6 semanas) y pretérmino tardío (34-36.6 semanas). Los neonatos pretérmino tardío son vistos como normales por los padres y en algunas ocasiones por el personal de salud, sin embargo experimentan mayor morbilidad al nacimiento, con tiempos de hospitalización 3.5 veces más que los recién nacidos de término y su mortalidad es 4.6 veces mayor. Representan 1/3 de los ingresos a unidad de cuidados intensivos neonatales en Estados Unidos. (1,3)

Dentro de las complicaciones del embarazo diagnosticadas más frecuentemente en los nacimientos pretérmino se encuentran: ruptura prematura de membranas (21%), estados hipertensivos del embarazo (18.9%), diabetes gestacional o mellitus (6.15), restricción de crecimiento intrauterino (13%). Una de las patologías reportadas entre 3-7% es la colestasis intrahepática del embarazo (6, 27,37).

#### **3.1 Definición**

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE), también conocida como colestasis obstétrica, es la enfermedad hepática específica del embarazo más común. Clásicamente se presenta en el tercer trimestre con prurito, típicamente palmas y plantas, función hepática anormal y niveles elevados de ácido biliar en suero. Los síntomas y las anomalías bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto, pero pueden reaparecer en embarazos posteriores y con el uso de anticonceptivos hormonales (2). Esto generalmente se informa con el uso del anticonceptivo hormonal combinado y puede preceder al embarazo. La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado sistemáticamente con una mayor incidencia de resultados adversos del embarazo, incluido el parto prematuro espontáneo e iatrogénico, el

estado fetal no tranquilizante, la tinción con meconio del líquido amniótico y la aparición de óbito (36).

El riesgo de complicaciones para el feto se asocia con el nivel sérico de ácidos biliares en suero materno, y las mujeres con colestasis más severa corren un mayor riesgo. Se informa que la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo es de entre 0.2% y 2%, pero varía ampliamente según la etnia y la ubicación geográfica. Es más común en América del Sur y el norte de Europa. Hay una mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en mujeres con embarazo múltiple (hasta 22% en un estudio), en mujeres que han concebido después del tratamiento de fertilización in vitro (2.7% en comparación con 2%) y en mujeres mayores de 35 años de edad (35). En un gran estudio epidemiológico sueco que incluyó 10.067 casos de colestasis y 94.863 mujeres con embarazo no complicado, hubo una mayor incidencia de colelitiasis (11,6% vs 4,6%, HR 2,72, intervalo de confianza [IC] 2,55 2,91) y seropositividad para hepatitis C (0,7% en vs 0,2%, HR 4,16, IC 3.14-5,51) en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (5).

### **3.2 Etiología de la enfermedad.**

La etiología es compleja y parece relacionarse con el efecto colestático de las hormonas reproductivas en mujeres genéticamente susceptibles. La evidencia de la susceptibilidad genética a la colestasis intrahepática del embarazo incluye el cluster familiar del trastorno, y hay algunos estudios reportados en los que la herencia tiene un patrón dominante ligado al sexo. Varios estudios han identificado la variación genética en genes que codifican proteínas de transporte biliar y en el principal receptor de ácido biliar, el receptor farnesoide X. La evidencia de un papel de las hormonas reproductivas en la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo surge de la historia natural de la enfermedad y también de estudios en los que se administró progesterona oral para prevenir el trabajo de parto prematuro. Los estudios con roedores han demostrado que los estrógenos contribuyen al desarrollo de la colestasis al causar una expresión reducida de las proteínas del transporte

biliar hepático y mediante la internalización de la bomba de exportación de sales biliares del transportador de ácidos biliares (8).

Estudios más recientes han establecido que los metabolitos de la progesterona sulfatada son agonistas parciales del receptor farnesoide X, lo que perjudica la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos al reducir la función del principal receptor del ácido biliar hepático. Varios factores ambientales desempeñan un papel en la etiología de la colestasis intrahepática del embarazo, incluidos los niveles de selenio en la dieta. Curiosamente, la colestasis intrahepática del embarazo es más común en algunos países durante el invierno, cuando los niveles naturales de selenio son más bajos. Este también es un momento en que es probable que los niveles de vitamina D sean más bajos, y se ha informado sobre la deficiencia de esta vitamina en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (12).

La etiología de las complicaciones fetales probablemente esté relacionada con los efectos nocivos de los ácidos biliares tóxicos, que se acumulan en el compartimiento fetal. La colestasis intrahepática del embarazo se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico, que ha demostrado ser eficaz para mejorar los síntomas maternos y reducir los niveles séricos de ácido biliar en varios estudios pequeños. Sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorios lo suficientemente grandes como para establecer si el ácido ursodesoxicólico reduce el riesgo de resultados perinatales adversos, aunque los datos de dos estudios recientes fueron alentadores. Muchos autores abogan por estrategias de manejo activo que implican una mayor vigilancia prenatal y el parto temprano electivo. Sin embargo, la base de evidencia para estas prácticas es limitada, y los médicos deben hacer un juicio individualizado sobre si los riesgos del parto temprano superan los de continuar un embarazo complicado por colestasis intrahepática. (14,25)

La colestasis intrahepática del embarazo puede presentarse antes en embarazos múltiples, y actualmente no hay evidencia que sugiera que las mujeres que se

presentan más temprano tengan una enfermedad más grave o peores resultados perinatales. (15)

### **3.3 Fisiología de los ácidos biliares**

Los ácidos biliares son sintetizados en el hígado a partir del colesterol. Una función clave de los ácidos biliares es promover la excreción de componentes hidrofóbicos y facilitar la absorción de lípidos. También actúan a través de la señalización molecular, a través de diferentes vías. Debido a sus propiedades detergentes, las altas concentraciones de ácidos biliares son tóxicas para las células, y es por ello que deben ser reguladas estrechamente. Hay dos vías principales para la síntesis de los ácidos biliares: la vía clásica y la vía alternativa. La vía clásica es la vía dominante en adultos y resulta en la producción de ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico. Esta vía utiliza enzimas del citocromo p450, CYP7A1 (la enzima del paso limitante en la vía), CYP8B1 y CYP27A1. En la vía alternativa, CYP27A1 extrahepático convierte el colesterol a 27-hidroxicolesterol, que es tomado por el hígado y convertido en ácido quenodesoxicólico. Previo a su excreción del hígado, los ácidos biliares son conjugados con taurina o glicina (aproximadamente 1:3) para convertirse en sales biliares., haciéndose más hidrofílicas y menos citotóxicas. La bilis se compone de sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Debido a su hidrofilia, las sales biliares requieren transportadores transmembrana para cruzar la membrana canalicular del hepatocito y entrar al canalículo biliar. La mayoría de las sales biliares son secretadas en el canalículo por una bomba exportadora de sales biliares. Se cree que la actividad de la misma es el paso limitante en el aclaramiento de los ácidos biliares desde el suero. (4)

Al ingerir alimentos, la hormona colecistocinina (CCK) se secreta de las células enteroendocrinas duodenales. La CCK induce la contracción de la vesícula, causando que la bilis se secrete en el intestino, donde las sales biliares facilitan la absorción de los lípidos y de vitaminas liposolubles. La mayoría de las sales biliares son tomadas en el íleo distal por el transportador de ácidos biliares dependiente de

sodio, conocido también como transportador ileal de ácidos biliares. Aproximadamente 5% de las sales biliares no son reabsorbidas, en vez de eso son desconjugadas por la microbiota intestinal, y convertida en ácidos biliares secundarios, desoxicólico y litocólico. Estos ácidos secundarios son reabsorbidos pasivamente en el colon o eliminados por las heces. La reabsorción primaria y secundaria son exportadas a la circulación enterohepática por un transportador de solutos alfa-beta heterodímeros (OST a-B) que se encuentra en la membrana basolateral de las células epiteliales ileales. Los ácidos biliares son transportados nuevamente al hígado donde son ingresados al hepatocito por transportadores dependientes de sodio-taurocolato (NTCP) o por polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. (24,36)

Para la mayoría de las mujeres, hay un incremento en los niveles de ácidos biliares mientras el embarazo avanza, pero se mantiene por debajo de los límites altos en el rango normal (generalmente 10-14 mmol/L). La mayoría de los estudios muestran un progresivo aumento en los niveles de ácidos biliares al final del embarazo, con un incremento mayor de los ácidos biliares primarios. Hay desacuerdo sobre si el ácido cólico o el ácido quenodesoxicólico es el predominante en el suero de mujeres embarazadas. Sin embargo, en algunos casos los niveles séricos rebasarán este rango. Cuanto esto se acompaña por daño hepático que no se explica por algún otro desorden, conlleva el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo. (3,33)

### **3.3.1 Metabolismo del ácido biliar fetal**

El feto puede sintetizar ácidos biliares desde las 12 semanas de gestación. Se ha informado de la expresión de los principales genes del metabolismo de los ácidos biliares como FXR, BSEP y MRP2 en el hígado fetal desde la mitad de la gestación en adelante, aunque el transporte y el metabolismo de los ácidos biliares permanecen ineficientes. Esto se refleja por concentraciones más altas de ácidos biliares en el suero fetal en relación con la materna, que persiste hasta después del nacimiento. Debido a la inmadurez del sistema hepatobiliar, el feto no puede

excretar los ácidos biliares y los pigmentos biliares en la bilis, y por lo tanto debe confiar en la placenta para eliminar estos compuestos potencialmente tóxicos del compartimento fetal. El sistema circulatorio enterohepático fetal también está poco desarrollado, con una reabsorción limitada de ácidos biliares en el íleon fetal y sin transporte activo en el período postnatal. Sin embargo, se ha observado en roedores que la ASBT se expresa en el íleon en la vida fetal, se regula por disminución después del nacimiento y luego se regula de nuevo después del destete. Sin embargo, existen estudios funcionales limitados que muestran la actividad de FXR en el íleon fetal. En el embarazo normal, se cree que la concentración total de ácidos biliares en el suero fetal es ligeramente más alta que en la materna (4,5)

Al igual que en los adultos, los ácidos biliares más abundantes en suero y bilis fetales son conjugados tauro y glicoconjugados de ácido cólico y quenodesoxicólico. Sin embargo, el metabolismo del ácido biliar fetal difiere de los adultos de varias maneras. La vía principal para la síntesis de ácido biliar prenatalmente es la ruta alternativa. De acuerdo con esto, la relación de ácido cólico a ácido quenodesoxicólico se invierte en el suero y la bilis fetal durante la primera mitad del embarazo, siendo el quenodesoxicólico, el ácido biliar predominante. Se ha sugerido que una menor capacidad de transporte de ácido quenodesoxicólico a través de la placenta que de ácido cólico que contribuye a esta dominancia. Sin embargo, la relación se ha desplazado hacia ácido cólico. A diferencia de los adultos, se ha informado que los conjugados de taurina constituyen más del 85% de los ácidos biliares fetales. La bilis fetal también contiene bajas concentraciones de ácidos biliares que normalmente no se encuentran en adultos sanos, a saber, 1-hidroxi (C-1), 4-hidroxi (C-4) y 6-hidroxi (C-6) ácidos biliares, que tienen también se ha encontrado en líquido amniótico y meconio recién nacido (8).

Normalmente, estos ácidos biliares solo se sintetizan en adultos que tienen enfermedad colestásica. Esto se debe a una vía de síntesis alternativa presente en la vida fetal, donde el ácido cólico se convierte en otros ácidos biliares mediante la hidroxilación C4, haciéndolos más hidrófilos y por lo tanto menos tóxicos (12).



La sulfatación no parece jugar un papel importante en el metabolismo del ácido biliar fetal. Los estudios han demostrado que los ácidos biliares conjugados con sulfato no están presentes en la bilis de la vesícula biliar en el desarrollo temprano o tardío. La sulfatación es una clave proceso para aumentar la solubilidad de los ácidos biliares que permite la excreción en las heces y la orina, por lo tanto, esto no es necesario en el desarrollo del feto. Sin embargo, se han observado conjugados sulfatados en meconio, lo que sugiere que también hay transferencia de ácidos biliares de la madre al feto. De acuerdo con esto, los ácidos biliares maternos están presentes en el amniótico fluido. Dado que los fetos tragan líquido amniótico, estos ácidos biliares también están presentes en el intestino. Del mismo modo, los ácidos biliares secundarios más tóxicos, que no son sintetizados por el hígado fetal, estaban presentes en los intestinos. Debido a la falta de flora intestinal en la vida fetal, es probable que los ácidos biliares secundarios se estén transfiriendo de hecho de la madre junto con los ácidos biliares conjugados con sulfato (14).

### **3.3.1.1 Efecto de la CIE sobre la homeostasis de los ácidos biliares fetales**

La mayoría de los estudios muestran que en la CIE, debido a los altos niveles séricos de ácidos biliares en la madre, el gradiente de ácidos biliares transplacentarios se invierte, lo que da lugar a que los ácidos biliares fetales también se eleven aunque en menor medida. Se ha demostrado que el tratamiento con UDCA normaliza el gradiente de ácidos biliares transplacentarios, reduciendo significativamente los niveles de ácido fólico fetal y materno (10).

Se ha formulado la hipótesis de que este aumento de los ácidos biliares podría ser responsable de las complicaciones fetales asociadas con la CIE. Hay una asociación significativa de CIE severa y resultados adversos, con un estudio que informa que por cada aumento de mmol en ácidos biliares en suero por encima de 40 mmol / L, aumenta el riesgo de complicaciones fetales en un 1-2%. Los cambios en la morfología y la función de la placenta discutidos anteriormente podrían tener un papel en los resultados fetales adversos. Además, se ha demostrado una

asociación entre la CIE y la arritmia fetal, lo que podría ser una explicación para la muerte intrauterina súbita (15).

### **3.4 Diagnóstico.**

El diagnóstico generalmente se confirma después de la demostración de pruebas de función hepática anormales y una prueba de sangre posterior para revelar los ácidos biliares en suero maternos. El prurito, puede ser el único síntoma asociado con la colestasis intrahepática del embarazo y puede ser tan grave que perturbe el sueño. Generalmente afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies, pero puede ocurrir en cualquier lugar. A menudo es peor por la noche y se deteriora gradualmente a medida que avanza el embarazo. No existen características dermatológicas específicas asociadas con la colestasis intrahepática del embarazo, aunque las marcas de excoiación no son infrecuentes. Otras afecciones de la piel en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pueden incluir lesiones pigmentadas que se asemejan a prurigo, ampollas por fricción y abrasiones. La relación entre el inicio del prurito y la función hepática alterada o los ácidos biliares séricos elevados no está clara, y existen informes de la aparición de prurito tanto antes como después de que se detecte una bioquímica anormal. (33)

Las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pueden presentar síntomas sistémicos de colestasis, que incluyen orina oscura y heces pálidas. Algunas mujeres también pueden presentar ictericia clínica, pero esto es raro (36).

#### **3.4.1 Bioquímica sérica**

La colestasis intrahepática del embarazo es un diagnóstico de exclusión y se deben investigar otras causas de prurito, insuficiencia hepática o ambas. El marcador más sensible y específico para el diagnóstico es el nivel de ácido biliar en suero, que si se produce en una mujer con prurito típico se considera diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo ante la ausencia de pruebas para un diagnóstico alternativo. La mayoría de los estudios usan un límite superior de valores normales

de entre 10 y 14 micromoles / L para un ensayo enzimático de los ácidos biliares totales en suero, pero esto se puede reducir a entre 6 y 10 micromoles / L en mujeres en ayuno. Si se miden las sales biliares individuales, la colestasis intrahepática del embarazo se asocia con un aumento en las sales biliares primarias conjugadas, particularmente los conjugados de ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico (38,32)

En la colestasis intrahepática del embarazo y otros trastornos colestásicos, el transporte de sales biliares desde el hígado a la vesícula biliar se interrumpe y hay un transporte compensatorio de las sales biliares de los hepatocitos a la sangre. En la mayoría de los casos, las transaminasas hepáticas también se elevan. Esto puede ocurrir antes o después del aumento de los ácidos biliares en suero, y existe una correlación pobre entre los niveles. La alanina aminotransferasa (ALT) es más sensible que la aspartato transaminasa (AST) en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo y puede aumentar de 2 a 30 veces. Si la medición del ácido biliar en suero no está disponible, las directrices del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists recomiendan actualmente que la colestasis intrahepática del embarazo se pueda diagnosticar en una mujer con prurito típico y pruebas de función hepática anormales con resolución de ambos después del parto.(38) Se recomienda que los rangos de referencia específicos del embarazo (Tabla 1) se usen para la interpretación de ALT, aspartato transaminasa y otras pruebas de función hepática. La fosfatasa alcalina se produce en grandes cantidades por la placenta durante el embarazo y, por lo tanto, no suele ser útil en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo. La gamma glutamiltransferasa (GGT) puede estar elevada, pero es más común. Los niveles elevados de GGT pueden dar una idea de la etiología genética de la colestasis intrahepática del embarazo, ya que es más común que se presente en mujeres con mutaciones en el transportador biliar ABCB4 (MDR3). Sin embargo, no se usa rutinariamente para el diagnóstico. La bilirrubina se eleva en hasta el 10% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo y, si está elevada, tiende a ser una hiperbilirrubinemia conjugada leve (26).

Varios estudios han informado trastornos en el metabolismo de los lípidos y la glucosa en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Esto puede sugerir la susceptibilidad materna al síndrome metabólico o puede ser simplemente una consecuencia de los ácidos biliares séricos elevados y, por lo tanto, se limita al embarazo. La ecografía hepática puede ser útil para excluir otras causas de colestasis. Los cálculos biliares se encuentran en el 13% de las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, pero a menudo son asintomáticas y la enfermedad se ha notificado en mujeres con colecistectomía previa. En la colestasis intrahepática del embarazo, la apariencia ecográfica de los conductos biliares intrahepáticos suele ser normal (17).

A diferencia de los adultos, donde los ácidos biliares y los ácidos biliares son eliminados del cuerpo por los sistemas hepatobiliar y renal, estos sistemas son inmaduros y no pueden usarse para la eliminación de productos de desecho en la vida fetal. Para evitar la acumulación de compuestos tóxicos en el feto, deben transferirse a través de la placenta para ser biotransformados y eliminados por el hígado materno (5,32).

### **3.5 Nacimiento a término temprano**

Muchos autores han abogado por la implementación de la finalización del embarazo temprana de forma electiva de embarazos con colestasis intrahepática del embarazo. Estas políticas surgen de la demostración de un agrupamiento de óbitos a partir de 37 semanas de gestación y tienen como objetivo reducir el riesgo de muerte fetal tardía. En la actualidad, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) no tiene una guía sobre el manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. La guía actual del Colegio Real de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) para la colestasis intrahepática del embarazo afirma que no hay evidencia para apoyar o refutar esta práctica, pero sin embargo ha sido ampliamente adoptada por muchos médicos (32,38); un reciente estudio poblacional del Reino Unido informó tasas de parto prematuro iatrogénico del 17%.

La mayoría de los partos tempranos son inducidos y no hay evidencia de que esto resulte en mayores tasas de parto por cesárea de emergencia. De hecho, se ha demostrado en dos cohortes retrospectivas y un estudio prospectivo que las tasas de cesárea y parto instrumentado no aumentan en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo después de la inducción del parto.

Como se discutió anteriormente, el riesgo de resultados perinatales adversos se ha relacionado con el grado de elevación de los niveles de ácidos biliares en la madre. Por lo tanto, algunos médicos efectúan el parto a las 37 semanas de gestación en embarazos complicados por colestasis intrahepática del embarazo en los que los ácidos biliares alcanzan un cierto umbral (p. Ej., 40 micromoles / L) y permiten que continúe hasta 39 semanas de gestación si es que no alcanza esos niveles. Sin embargo, enfatizamos que ningún estudio aleatorizado ha establecido el momento óptimo para los embarazos complicados por colestasis intrahepática del embarazo (18).

### **3.6 Complicaciones**

La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado sistemáticamente con una mayor incidencia de resultados perinatales adversos, incluido el parto prematuro espontáneo, el estado fetal no tranquilizante, la tinción con meconio del líquido amniótico y la muerte fetal intrauterina. Estudios más recientes también han sugerido una asociación con el síndrome de dificultad respiratoria que es independiente del riesgo de parto prematuro. Sin embargo, ha habido mucho debate en la literatura sobre la naturaleza precisa del riesgo para el feto y la incidencia real de estos resultados. Esto es en gran parte el resultado de la falta de consenso sobre los criterios de diagnóstico para la colestasis intrahepática del embarazo y los cambios recientes en las prácticas de gestión, lo que dificulta la evaluación completa del riesgo (19,20).

Se cree que las complicaciones fetales en la colestasis intrahepática del embarazo se relacionan con altos niveles de ácidos biliares en el suero fetal. El feto puede

sintetizar ácidos biliares desde alrededor de las 12 semanas de gestación, pero se cree que en la colestasis intrahepática del embarazo, algunos de los ácidos biliares en el compartimiento fetal se derivan de la madre. En el embarazo normal, existe un gradiente transplacentario para los ácidos biliares que facilita la excreción de estos compuestos tóxicos del feto. Este gradiente se invierte en la colestasis intrahepática del embarazo, lo que conduce a una acumulación de ácidos biliares en el suero fetal y el meconio (26).

Muchos estudios han intentado establecer una relación entre los parámetros bioquímicos del suero materno y los resultados fetales, en particular la asociación entre los niveles séricos de ácido biliar en la madre y el riesgo de resultados adversos, que se ha examinado en numerosos estudios pequeños. El primer estudio lo suficientemente grande como para demostrar de manera concluyente una asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y los resultados perinatales adversos investigó una cohorte de 690 mujeres suecas diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo entre 1999 y 2002. Informó una mayor incidencia de parto prematuro espontáneo; eventos de asfixia (definidos como puntaje de Apgar menor que 7 a los 5 minutos, o pH de la arteria umbilical menor que 7,05); tinción con meconio del líquido amniótico, la placenta o de ambos junto con membranas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Además, se estableció una relación entre el nivel de ácido biliar sérico materno y los resultados adversos de tal forma que por cada aumento de 1-2 micromoles / L en el nivel de ácido biliar, hubo un aumento de 1-2% en el riesgo de resultado adverso. Sin embargo, debe notarse que el aumento en el riesgo solo se volvió estadísticamente significativo en la colestasis intrahepática grave del embarazo (es decir, si el nivel de ácido biliar excedió 40 micromoles / L), y solo el 17% (96 mujeres) en este estudio tuvo colestasis intrahepática severa del embarazo. (2,34)

Estudios posteriores en poblaciones hispanas, turcas y suecas apoyaron los hallazgos de mayores tasas de meconio en líquido amniótico, puntuaciones bajas de Apgar a los 5 minutos y el parto prematuro en un pequeño número de mujeres

con colestasis intrahepática grave del embarazo. Tomados en conjunto, estos estudios resaltan la importancia del monitoreo regular de los niveles de ácidos biliares en mujeres diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo y sugieren que las mujeres con niveles de ácido biliar que no excedan los 40 micromoles / L pueden no estar en mayor riesgo de complicaciones fetales. Esta sugerencia es respaldada por los hallazgos de un estudio de 713 mujeres con colestasis intrahepática grave del embarazo (definida como ácidos biliares en ayunas superiores a 40 micromoles / L) del Reino Unido, que fue el primer estudio de resultados perinatales lo suficientemente grande como para evaluar el riesgo de muerte fetal en la condición. Este estudio informó un aumento significativo del riesgo de parto prematuro tanto espontáneo (OR 2.05, IC 95% 1.43-2.94) como iatrogénico (OR 7.39, IC 95% 5.33-10.25), admisión neonatal a la unidad (OR 2.34, IC 95% 1.74-3.15) y la muerte fetal intrauterina (OR 3.05, IC 95% 1.29- 7.21) en comparación con las mujeres con un embarazo único y saludable. Al igual que en estudios previos, hubo una relación lineal entre las concentraciones séricas de ácido biliar en la madre y las tasas de resultados adversos. Además, se informaron tasas más altas de tinción con meconio del líquido amniótico en asociación con colestasis intrahepática del embarazo, y esto ocurrió semanas antes en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo en comparación con las mujeres en un grupo de control (8).

Existe otro estudio holandés donde se investigó la correlación entre el resultado del embarazo y los niveles de ácido biliar (BA) en embarazos que se vieron afectados por la colestasis intrahepática del embarazo (PIC). Además, se exploraron las correlaciones entre los niveles de BA materna y fetal. Fue un estudio retrospectivo que incluyó mujeres con prurito y niveles de BA 10 mmol / l entre enero de 2005 y agosto de 2012 en 3 grandes hospitales en los Países Bajos. El grupo de estudio se dividió en ICP leve (10-39 mmol / L), moderada (40-99 mmol / L) y severa (> 100 mmol / L). Las principales medidas de resultado fueron el nacimiento prematuro espontáneo, el líquido amniótico teñido de meconio, la asfixia y la muerte perinatal. Se incluyeron un total de 215 mujeres. La edad gestacional al momento del

diagnóstico y la edad gestacional en el momento del parto fueron significativamente más bajas en el grupo de ICP grave, en comparación con el leve, ( $p < 0,001$ ). El nacimiento prematuro espontáneo (19,0%), el líquido teñido con meconio (47,6%) y la muerte perinatal (9,5%) se produjeron significativamente más a menudo en los casos con PIC grave. Los niveles más altos de BA se asociaron significativamente con el nacimiento prematuro espontáneo ([OR], 1.15; [IC] del 95%, 1,03-1,28), líquido amniótico teñido con meconio (OR, 1,15; IC del 95%, 1,06-1,25) y muerte perinatal (OR, 1.26, IC 95%, 1.01-1.57). Los niveles de BA materna en el momento del diagnóstico y el parto se correlacionaron positivamente con los niveles de BA en la sangre del cordón umbilical ( $p = 0,006$  y  $0,012$ , respectivamente).

Se observó un alto porcentaje ( $n = 2/21$ , 9.5%) de muerte perinatal en el grupo con ICP severa ( $p = 0.009$ ). Cuando los niveles de BA se utilizaron como un predictor continuo, se encontró un riesgo significativamente mayor de muerte perinatal ( $p = 0.039$ ) por cada 10 mmol / L de BA. Se realizaron controles regulares en todos los pacientes con PIC, que incluyeron consultas semanales con exploración prenatal por ultrasonido (biometría, evaluación del líquido amniótico, evaluación de movimientos fetales), monitoreo cardiotocográfico y control materno del movimiento fetal.

En pacientes con un nivel de BA de 100 mmol / L, propusieron un abordaje más agresivo y un parto electivo incluso si la edad gestacional es de 34-37 semanas de gestación. Las posibles consecuencias iatrogénicas del trabajo de parto prematuro tardío, por supuesto, deben equilibrarse con la probabilidad de la prevención de muertes intrauterinas. En los grupos de CIE leve y moderada, la incidencia de complicaciones fue significativamente menor que en los casos de CIE grave. El parto electivo a  $< 37$  semanas completas de embarazo, por lo tanto, puede no estar justificado en estos grupos (9).

### **3.7 Mecanismos propuestos para explicar el resultado del embarazo adverso en la colestasis intrahepática del embarazo.**



Se han notificado tasas más altas de diabetes gestacional y preeclampsia en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Curiosamente, de los 10 niños nacidos muertos descritos en un estudio reciente basado en la población del Reino Unido, siete tuvieron complicaciones adicionales del embarazo coexistente, incluyendo tres con diabetes gestacional y dos con preeclampsia. Estos datos sugieren que las complicaciones coexistentes del embarazo materno pueden empeorar el pronóstico fetal de la colestasis intrahepática del embarazo.

En estudios con animales, se ha demostrado que los ácidos biliares que los ácidos biliares estimulan la motilidad intestinal y se observó líquido amniótico teñido de meconio en el 100% de los corderos que recibieron infusión de ácido cólico. La infusión de ácido cólico en ovejas también condujo a una mayor incidencia de trabajo de parto prematuro. Estos hallazgos están respaldados por estudios con roedores, que han demostrado una respuesta dosis-dependiente en la contractilidad miometrial del ácido cólico. Los ácidos biliares causan una mayor expresión y respuesta del receptor de oxitocina en las células miometriales humanas, y los estudios de contractilidad de las tiras miometriales mostraron que se requería menos oxitocina para producir contracción en las tiras que se habían incubado en ácidos biliares en comparación con los controles (21).

Con respecto a un mecanismo para la muerte súbita intrauterina en la colestasis intrahepática del embarazo, los estudios post mortem de neonatos nacidos muertos de embarazos con colestasis intrahepática del embarazo han demostrado que la mayoría de los neonatos tienen el peso adecuado y no presentan signos de insuficiencia uteroplacentaria crónica pero sí evidencia de la anoxia aguda. Una hipótesis es, por lo tanto, que los ácidos biliares causan muerte súbita cardíaca secundaria a arritmia. Se han notificado casos de arritmia fetal en colestasis intrahepática de casos de embarazo y en neonatos con colestasis. Se apoyan adicionalmente esta hipótesis a partir de experimentos in vitro en los que la administración de ácidos biliares a cardiomiocitos neonatales de roedores y cardiomiocitos derivados de células madre embrionarias humanas y murinas causa

arritmias, un efecto que se mejora mediante la administración conjunta de ácido ursodesoxicólico. También se ha demostrado que los ácidos biliares provocan una marcada vasoconstricción de los vasos coriónicos placentarios, lo que puede provocar anoxia aguda y muerte súbita (23).

### **3.8 Seguimiento**

Todas las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo deben controlar su función hepática y los ácidos biliares en suero 6-8 semanas después del nacimiento para asegurar la resolución. Las anomalías bioquímicas asociadas con la colestasis intrahepática del embarazo generalmente se resuelven rápidamente después del parto, pero hay informes de insuficiencia hepática en curso en algunas mujeres (5).

Las mujeres con un trastorno continuo de la función hepática o ácidos biliares séricos persistentemente elevados deben tener esto completamente investigado, y se deben descartar otras causas de insuficiencia hepática como la cirrosis biliar primaria y la infección por hepatitis C (13,33).

Además, la hepatitis C, la hepatitis crónica, la fibrosis hepática o la cirrosis y los cálculos biliares o la colangitis son más comunes en las mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo. Por otro lado, se reporta que los niños nacidos de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo tienen un mayor riesgo de aumento del índice de masa corporal y dislipidemia a la edad de 16 años. La colestasis y el prurito pueden reaparecer en algunas mujeres cuando están utilizando con anticonceptivos orales. En estas mujeres, se deben recomendar métodos anticonceptivos alternativos (13).

Hasta el 90% de las mujeres tienen una recurrencia de colestasis intrahepática del embarazo en embarazos posteriores. Se cree que el riesgo de recurrencia es menor si el embarazo índice fue un embarazo múltiple. Las mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo deben recibir asesoramiento antes del

embarazo antes de embarazos posteriores para que puedan ser informadas del riesgo de recurrencia.

#### **4. Planteamiento del problema**

La incidencia de parto pretérmino definido el que ocurre antes de la semana 37 (259 días) del embarazo desde el primer día de la fecha de última menstruación, se ha incrementado. Los neonatos nacidos entre la edad gestacional de 34 a 36.6 semanas (día 239-259) son denominados pretérmino tardío. Los neonatos pretérmino tardío representan el 74% de todos los nacimientos pretérmino y cerca del 8% de todos los nacimientos (6,7). Actualmente son la proporción que predomina y que más rápidamente aumenta dentro de los nacimientos pretérmino. Este incremento puede deberse a una percepción en la que los bebés nacidos durante el periodo pretérmino tardío enfrentan pocos riesgos. Varios estudios recientes de recién nacidos pretérmino tardíos han documentado un aumento de los riesgos médicos a corto plazo durante las hospitalizaciones al nacimiento y un aumento de los resultados adversos a largo plazo (médicos, sociales, de comportamiento y rendimiento escolar) en comparación con los recién nacidos a término (28,29)

Algunos autores han propuesto estrategias para reducir la tasa de parto pretérmino o para mejorar los resultados perinatales, como son el uso de esteroides antenatales, el cambio en algunas guías para la interrupción del embarazo en embarazos de alto riesgo, así como cambios en la atención neonatal para este grupo de pacientes.

Asimismo, el parto en el periodo de término temprano, definido como parto entre 37.0 y 38.6 semanas, se asocia con un mayor riesgo de muchos de estos mismos resultados adversos en comparación con el parto a las 39 0/7 semanas o más. Los bebés que nacen en el período temprano tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis neonatal e hipoglucemia y requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) y

hospitalización prolongada. El parto a término temprano también se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, una mayor utilización de la atención médica y resultados adversos a largo plazo, como un crecimiento deficiente, trastornos del aprendizaje y parálisis cerebral. El nacimiento antes de las 39 semanas puede ocurrir como resultado de: (a) parto temprano espontáneo o trabajo de parto prematuro; (b) ruptura espontánea de membranas antes del trabajo de parto; (c) patología materna y fetal que requiere un parto iatrogénico; o (d) finalización por razones no indicadas (es decir, debido a la preferencia del paciente o del médico).

Una de las patologías que se han reportado como causa de nacimientos pretérmino es la colestasis intrahepática del embarazo, con incidencias que varían desde 0.2 a 2% dependiendo de la raza y el área geográfica. Se han observado tasas tan altas como el 5.6% en una población latinoamericana. Es una condición caracterizada por prurito y evidencia bioquímica de disfunción hepática, particularmente ácidos biliares séricos elevados en ausencia de otra enfermedad hepática. La CIE ocurre solo en el embarazo, con inicio generalmente en el tercer trimestre. El 80 por ciento de los casos ocurre después de las 30 semanas de gestación. Una de las principales preocupaciones relacionadas con el IHCP es el aumento del riesgo de óbito. La etiología de las complicaciones fetales es poco conocida, pero se cree que se relaciona con el aumento de la concentración de ácidos biliares en la circulación fetal. La frecuencia reportada de mortalidad perinatal ha variado ampliamente, con algunas tasas descritas tan altas como 10% a 15%. Algunos han notado un predominio de la muerte fetal a las 37 a 39 semanas de gestación. Las complicaciones maternas significativas del IHCP son raras, ya que medicamentos como el ácido ursodesoxicólico a menudo son efectivos para aliviar los síntomas maternos y mejorar las anomalías bioquímicas, y los síntomas desaparecen poco después del parto.

Múltiples informes de muerte fetal a pesar del control prenatal con pruebas sin estrés han llevado al consenso de que la vigilancia fetal no previene la muerte fetal. No hay consenso sobre el momento óptimo del parto, pero algunos expertos han

recomendado el parto entre 36 y 37 semanas, incluso sin amniocentesis para evaluar la madurez pulmonar fetal, ya que se considera que el riesgo de muerte fetal supera el riesgo de prematuridad a esta edad gestacional. En consecuencia, la mayoría de los partos pretérmino en embarazos afectados por colestasis intrahepática del embarazo son iatrogénicos.

En el Instituto Nacional de Perinatología, se cuenta actualmente con la medición de ácidos biliares, lo que puede ayudar al diagnóstico, seguimiento y clasificación de la severidad de la enfermedad en pacientes embarazadas con CIE, así como ser una herramienta de apoyo para la decisión del momento de la resolución del embarazo.

#### **4.1 Pregunta de investigación**

- 1.- ¿Cuáles son los resultados perinatales en las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología?
- 2.- ¿Qué prevalencia de los grupos de severidad existe en las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología?

#### **5. Hipótesis**

En las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología existe un aumento en la tasa de nacimientos pretérmino así como en la tasa de cesáreas, lo que resulta en un riesgo para el aumento de la morbilidad tanto materna como neonatal.

#### **6. Diseño metodológico**

##### **6.1 Objetivo general**

-Establecer la asociación de los resultados perinatales de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.

## **6.2 Objetivos específicos**

- Analizar la utilidad de los niveles de ácidos biliares en relación a los resultados perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Identificar alteraciones del perfil de función hepática en las pacientes con diagnóstico de CIE.
- Calcular la tasa de nacimientos por vía vaginal y abdominal en pacientes con CIE.
- Caracterizar las indicaciones de cesárea en pacientes con CIE.
- Evaluar la incidencia de nacimientos pretérmino en pacientes con CIE.
- Examinar los resultados histopatológicos de la placenta en éstas pacientes.

## **6.3 Diseño del estudio**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico que incluyó una cohorte de 80 mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, en quienes finalizó el embarazo en el periodo de noviembre de 2016 y abril de 2018 en el Instituto Nacional de Perinatología. Se dividieron grupos de estudio en ICP leve (10-39 mmol / L), moderada (40-99 mmol / L) y severa (> 100 mmol/L). Las principales medidas de resultado fueron los niveles de ácidos biliares, las semanas de gestación al momento del embarazo y de la resolución del mismo, los nacimientos pretérmino, el líquido amniótico con meconio, la asfixia y la muerte perinatal.

## **6.4 Intención clínica**

Prueba pronóstica.

## **6.5 Universo de estudio**

Mujeres embarazadas con diagnóstico de colestasis intrahepática de la semana 14.0 a la 41.0 de gestación.

## **6.6 Población diana**

Mujeres embarazadas con diagnóstico de colestasis intrahepática de la semana 14.0 a la 41.0 de gestación y que hayan concluido el embarazo en el periodo de

noviembre de 2016 a abril 2018, en el Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México.

### **6.6.1 Criterios de selección**

#### *6.6.1.1 Criterios de inclusión:*

- Mujeres con embarazo entre 14.0-41.0 semanas de gestación con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.
- Embarazadas con diagnóstico clínico de colestasis intrahepática y que cuentan con medición de niveles séricos de ácidos biliares.

#### *6.6.1.2 Criterios de exclusión:*

- Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática que no cuentan con medición de niveles séricos de ácidos biliares.
- Embarazadas con diagnóstico de carcinoma hepatocelular.
- Embarazos múltiples

#### *6.6.1.3 Criterios de eliminación:*

- Paciente con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo por clínica y que al estudiarla se concluya con otra patología hepática y de vías biliares.
- Embarazadas con diagnóstico de CIE, que no concluyeron el embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología.
- Embarazadas que no cuenten con expediente clínico completo de la embarazada o el recién nacido.
- Embarazadas con diagnóstico de malformaciones fetales.

### **6.7 Consideraciones éticas**

Este proyecto de tesis se trata de un estudio descriptivo que no transgrede las disposiciones establecidas en la Ley General de Salud 2010 de México, ni las disposiciones de la Declaración de Helsinki adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por la última Asamblea

Médica Mundial, Berlín, Alemania, Mayo 2007; en relación a los estudios con seres humano por el tipo de diseño y ejecución de estudios descriptivos.

## **6.8 Definición y operacionalización de las variables:**

### **Gestaciones**

**Definición conceptual.** Es el número de embarazos totales, experimentados por las pacientes sin importar el resultado (aborto, parto, cesárea) de los mismos.

**Definición operacional.** Primigesta (1 embarazo), Secundigesta (2 embarazos), Multigesta (3 embarazos o más)

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición:** 1, 2, 3, 4, 5,6 o más.

### **Paridad**

**Definición conceptual.** Es el número de embarazos en los que el producto resulto viable, sin tomar en cuenta si el recién nacido vivió al nacer, o se trató de un nacimiento único o múltiple.

**Definición operacional.** Primípara (1), Multípara (2 o más)

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición:** 1, 2, 3, 4, 5,6 o más.

### **Antecedente de óbito**

**Definición conceptual.** Historia de muerte fetal intrauterina en alguno de los embarazos previos

**Definición operacional.** Presencia de historia de óbito en embarazos previos referido por la paciente en el interrogatorio.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal.

**Escala de medición.** Presente/ Ausente

### **Antecedente de colestasis intrahepática del embarazo.**

**Definición conceptual.** Historia de colestasis intrahepática en embarazos previos.



**Definición operacional.** Presencia de historia de colestasis intrahepática en embarazos previos referido por la paciente en el interrogatorio.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal.

**Escala de medición.** Presente/Ausente.

#### **Niveles de ácidos biliares.**

**Definición conceptual.** Medición de los componentes de los ácidos biliares totales por inmunoanálisis en suero materno.

**Definición operacional.** Leve (10-39 mmol/L), Moderado (40-99 mmol/L), Severo (>100 mmol/L)

**Tipo de variable.** Cuantitativa continua

**Escala de medición.** Milimol/L (mmol/L)

#### **Alanina aminotransferasa (AST)**

**Definición conceptual.** Enzima hepática, también llamada transaminasa glutámico pirúvica con vida media en sangre de 28 horas.

**Definición operacional.** Niveles de alanina aminotransferasa en suero materno.

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta

**Escala de medición.** IU/L

#### **Aspartato aminotransferasa (AST)**

**Definición conceptual.** Enzima que se encuentra en varios tejidos del organismo especialmente en corazón, hígado y tejido muscular, también llamada transaminasa glutámico-oxaloacética,

**Definición operacional.** Niveles de alanina aminotransferasa en suero materno

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta

**Escala de medición.** IU/L

#### **Gamma glutamiltransferasa (GGT)**

**Definición conceptual.** Enzima presente en gran cantidad de tejidos, predominantemente a nivel de los hepatocitos, con función principal en el metabolismo del glutatión.

**Definición operacional.** Niveles de gamma glutamiltransferasa en suero materno

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta

**Escala de medición.** IU/L

### **Fosfatasa alcalina (FA)**

**Definición conceptual.** Enzima hidrolasa, presente en casi todos los tejidos del organismo, particularmente en hueso, hígado, placenta, intestino y riñón.

**Definición operacional.** Niveles de fosfatasa alcalina en suero materno.

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición.** IU/L

### **Bilirrubina total (BT)**

**Definición conceptual.** Biomolécula proveniente de la degradación de hemoglobina; resulta de la suma de bilirrubina directa e indirecta.

**Definición operacional.** La suma de los niveles de bilirrubina directa e indirecta en suero materno.

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición.** Miligramos/decilitro (mg/dL)

### **Edad gestacional al diagnóstico**

**Definición conceptual.** Es el tiempo transcurrido desde el primer día del último periodo menstrual o por primer ultrasonido realizado en el embarazo hasta el momento del diagnóstico.

**Definición operacional.** **Pretérmino (<37 semanas), Término (37 semanas o más), Postérmino (42 o más semanas)**

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición:** Semanas-días de gestación.

### **Edad gestacional al nacimiento**

**Definición conceptual.** Es el tiempo transcurrido desde el primer día del último periodo menstrual o por primer ultrasonido realizado en el embarazo hasta el momento del nacimiento.

**Definición operacional.** Inmaduro (21 a <28 semanas), Pretérmino (28 a <37 semanas), Término (37 semanas o más),

**Tipo de variable:** Cuantitativa discreta.

**Escala de medición:** Semanas-días de gestación.

### **Sexo.**

**Definición conceptual.** Características anatómicas de los órganos sexuales externos al nacimiento.

**Definición operacional.** Presencia de órganos genitales externos femeninos o masculinos al nacer.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal

**Escala de medición.** Masculino/Femenino

### **Vía de resolución**

**Definición conceptual.** La vía de nacimiento al finalizar el embarazo ya sea vaginal o abdominal.

**Definición operacional.** Resolución vía vaginal o vía abdominal.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal

**Escala de medición.** Parto/ Cesárea

### **Peso al nacer**

**Definición conceptual.** Peso del recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

**Definición operacional.** De acuerdo con al peso y edad gestacional, se clasifica en: Bajo peso (inferior al percentil 10), Adecuado (entre el percentil 10 al 90), Aumentado (Mayor al percentil 90)

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta

**Escala de medición.** Miligramos (mg)

### **Resultado de la valoración de Capurro.**

**Definición conceptual.** Escala de valoración para estimar la edad gestacional del recién nacido que incluye 5 parámetros: forma de la oreja, tamaño de la glándula mamaria, formación del pezón, textura de la piel, y pliegues plantares.

**Definición operacional.** Registro de la valoración total en el expediente electrónico del recién nacido.

**Tipo de variable.** Cuantitativa continua

**Escala de medición.** Semanas-días de gestación

### **Meconio**

**Definición conceptual.** La presencia de líquido amniótico teñido de meconio durante el trabajo de parto, al nacimiento, o en el estudio histopatológico de placenta.

**Definición operacional.** El registro de meconio en historia clínica, nota post-operatoria o en el reporte histopatológico de la placenta.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal

**Escala de medición.** Presencia, Ausencia

### **Puntuación de Apgar**

**Definición conceptual.** Sistema de puntuación para notificar el estado del neonato y la respuesta a la reanimación. Tiene 5 componentes: frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y color.

**Definición operacional.** El resultado de la escala al minuto 1 y 5 posterior al nacimiento registrado en la historia clínica del recién nacido.

**Tipo de variable.** Cuantitativa discreta

**Escala de medición.** Del 1 al 10.

### **Asfixia perinatal**

**Definición conceptual.** Alguno de los siguientes criterios: Gasometría de cordón umbilical con pH de 7 o menos, Apgar de 0 a 3 por más de 5 minutos, datos clínicos

de encefalopatía hipóxico-isquémica, o evidencia bioquímica de disfunción orgánica múltiple.

**Definición operacional.** Registro de datos de asfixia perinatal en el expediente clínico del recién nacido.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal

**Escala de medición.** Presencia/ Ausencia.

### **Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCIN)/ terapia intermedia neonatal (TIMN)**

**Definición conceptual.** Ingreso a hospitalización dentro de UCIN/TIMN al nacimiento.

**Definición operacional.** Registro de ingreso a UCIN/TIMN en el expediente clínico del recién nacido.

**Tipo de variable.** Cualitativa nominal

**Escala de medición.** Presencia/Ausencia

### **6.9 Cálculo del tamaño de la muestra**

No se requiere tamaño de muestra, se incluyeron a todas las pacientes que cumplan con los criterios de inducción desde el 01 de noviembre del 2016 al 30 de abril del 2018 que ingresaron a la unidad tocoquirúrgica para finalización del embarazo y que tienen diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

## **7 Descripción del estudio**

El protocolo se realizó con información de pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo por clínica o laboratorio, en edades gestacionales del segundo y tercer trimestre, a través del expediente clínico electrónico. Todas las pacientes llevaron su control prenatal como establece la NOM de atención del embarazo, parto y puerperio. Este grupo de pacientes se les realizó el protocolo de seguimiento de acuerdo a los

lineamientos institucionales, y cuando así lo requiriera, la valoración por las distintas disciplinas de acuerdo a la enfermedad de base.

Cuando las pacientes presentaron por clínica, signos y síntomas de probable colestasis intrahepática del embarazo, se les realizó cuantificación única o seriada de acuerdo a indicación de médico tratante de los niveles séricos de ácidos biliares.

Para efectos de este estudio, se obtuvo información de la historia clínica (antecedentes obstétricos) así como del comportamiento bioquímico de las pacientes durante el embarazo. Se registraron los niveles de ácidos biliares, el perfil de funcionamiento hepático (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), los niveles de bilirrubina total, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y gamma glutamiltransferasa (GGT) a lo largo de la gestación.

Se documentó la vía de resolución del embarazo de acuerdo a indicaciones maternas o fetales. Se registró la edad gestacional al momento del nacimiento, el peso al nacer, el puntaje de Apgar al minuto 1 y 5, la valoración de Capurro, el ingreso a unidad de cuidados intensivos o intermedio neonatales, la presencia de asfixia perinatal.

## **8 Análisis estadístico**

La información se presentó en tablas y gráficas y se realizaron cálculos de frecuencias, así medidas de tendencia central, porcentajes y desviaciones estándar en cada uno de los grupos de severidad. Se compararon las medias de los diferentes resultados con la prueba estadística ANOVA. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS Statistics Versión 25. Los valores de probabilidad  $<0.5$  se consideraron estadísticamente significativos.

## 9 Resultados

91 pacientes con colestasis y sus 91 recién nacidos se incluyeron en este análisis retrospectivo. La edad media de las mujeres con CIE fue de 30 años. El 31.2% de las mujeres fueron primigestas. 38 de los neonatos fueron mujeres (47.5%) y 42 fueron hombres (52.5%). El 12.5% de las pacientes presentaron antecedente de CIE en alguno de los embarazos previos, mientras que el 5% tuvo antecedente de 1 óbito. El síntoma principal de las pacientes es el prurito palmo-plantar (61.2%) y generalizado (38.8%).

Dentro de las enfermedades concomitantes, 11 (12%) pacientes presentaron alguna patología de hígado y vías biliares (tabla 1), dentro de las que se documentaron: 7 con colecistitis crónica litiásica (63.3%), 2 con colecistitis crónica alitiásica (18.1%), 1 con colangitis biliar primaria (9%), 1 con infección por virus de hepatitis C (9%). Asimismo, la diabetes gestacional, enfermedad tiroidea, o enfermedades psiquiátricas se presentaron en 6 (6.5%), 10 (10.9%), y 7 (7.6%) de las pacientes, respectivamente. Dentro de las enfermedades tiroideas, se identificaron 8 (80%) pacientes con hipotiroidismo y 2 (20%) con hipertiroidismo causado por enfermedad de Graves.

Se diagnosticaron estados hipertensivos del embarazo en el 12.5% de las pacientes, de las cuales 1 (10%) clasificó como hipertensión gestacional, 5 (50%) como preeclampsia sin datos de severidad y 4 (40%) con datos de severidad. 1 de las pacientes con preeclampsia con datos de severidad, desarrolló eclampsia.

Se eliminaron las pacientes que contaban con diagnóstico de alguna enfermedad hepatobiliar y posteriormente se dividieron los datos de 80 pacientes en 4 grupos de acuerdo a los niveles de ácidos biliares: Clínico (<10 mmol/L), Leve (10-39 mmol/L), Moderado (40-99 mmol/L) y Severo (>100 mmol/L). Del total de pacientes, 14 (17.5%) tuvieron niveles de ácidos biliares <10 mmol/L pero con sintomatología compatible con CIE; que no se explicó por alguna otra causa. 43 (52.5%) entraron dentro del grupo de colestasis leve, 23 (28.7%) en el grupo moderado y 6 (7.5%) en el grupo severo. El grupo más prevalente es el de colestasis moderada como se destaca en el gráfico 1.

La media de los niveles séricos de ácidos biliares máximos medidos durante el embarazo fue de 35.6 +/- 41.2 umol/L. Se prescribió ácido ursodesoxicólico al 100% de las pacientes al momento del diagnóstico. Los niveles de AST, ALT, FA y bilirrubinas fueron mayores de acuerdo al grupo de severidad.

Se identificaron las pacientes con alteraciones en el perfil hepático de acuerdo a los niveles normales de los diferentes parámetros durante el embarazo (tabla 3). La alteración más prevalente es la elevación de la ALT en los diferentes grupos de severidad. En los grupos de riesgo moderado y severo, dicha alteración se encuentra presente arriba del 90% de los casos. Asimismo la elevación de las bilirrubinas se presenta en el 38.9% de las pacientes con colestasis moderada y en el 83.3% de las pacientes con colestasis severa. La AST y ALT se elevaron en el 100% de los casos con patología severa. Cabe resaltar que en el 38.9% de las embarazadas con colestasis moderada presentan alteración en 3 parámetros bioquímicos (AST, ALT y bilirrubinas), y esta prevalencia se elevó hasta el 83.3% en el grupo severo.

En cuanto a la vía de resolución, se determinó un índice de cesáreas fue de 75%, contra un 25% de nacimientos vía vaginal. Se registraron las indicaciones de cesárea obtenidas a través de la nota pre y/o postoperatoria del expediente clínico electrónico. Dentro de los cuatro grupos fue más prevalente la resolución vía abdominal que por vía vaginal. En el gráfico 2 se aprecia la comparación entre las dos vías de nacimiento.

Asimismo se registró que de las 80 pacientes, solo 19 (23.7%) de las pacientes que finalizaron el embarazo vía abdominal tuvieron como indicación la colestasis intrahepática, el resto de las indicaciones se muestra en la gráfica 3.

Hubo un grupo de 25 (28.7%) pacientes que ingresaron para maduración cervical con la finalidad de resolver el embarazo a corto plazo, de las cuales 16 (60.8%) lograron de forma exitosa la resolución vía vaginal, sin embargo 9 (39.2%) fueron sometidas a cesárea. 5 de ellas (55.5%) ingresaron a unidad tocoquirúrgica con



diagnóstico de inducción cervical fallida, las 4 restantes (44.5%) fueron intervenidas por alguna otra causa, como se puede apreciar en la gráfica 4.

El 20% de las pacientes ingresaron programadas para finalizar el embarazo sin importar la vía de resolución, mientras que el 80% lo hizo a través del servicio de Urgencias.

La edad gestacional media al momento del nacimiento fue de 37 semanas. Sin embargo al observar la media de edades por grupo de severidad es notable que las semanas de embarazo son menores conforme aumenta el nivel de gravedad de la patología.

Los resultados neonatales fueron los siguientes: la edad gestacional media al nacimiento fue de 33.2+/-4.38 semanas. El sexo femenino fue el más prevalente dentro de los recién nacidos (52.5%). El peso medio al nacer fue de 2578.9+/-499.3 gramos, parámetro que disminuyó de acuerdo al grupo de severidad. Se destacó que el 10% de los neonatos presentó peso bajo para la edad gestacional, de los cuales el 70% se registraron en el grupo moderado. La media del puntaje de Apgar fue de 7.44+/-1.71 y de 8.83+/-0.94 al minuto 1 y 5 respectivamente con una mediana de 8 y 9 en todos los casos. Se registró meconio en el líquido amniótico en el 26.2% de los nacimientos. En el grupo moderado hasta el 50% de los neonatos presentó este hallazgo, y en el grupo severo la tasa se elevó hasta el 66.6%. El síndrome de dificultad respiratoria se presentó en 12 (15%) de los recién nacidos. 22 (27.5%) de los recién nacidos ingresó a la unidad de cuidados intensivos o intermedios neonatal. Se registró un caso de óbito del total de recién nacidos.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad gestacional al momento del diagnóstico ( $p=0.968$ ), sin embargo al analizar los niveles de estudios de laboratorio tanto la AST ( $p=<0.001$ ) y la ALT ( $p=>0.001$ ) se elevaron de forma mayor en los grupos de moderado y severo comparados con los grupos clínico y leve. No fue así para la elevación de GGT ( $p=0.407$ ) ni de FA (0.683). La elevación de las bilirrubinas si tuvo relación estadísticamente significativa en relación a los niveles

de severidad ( $p=0.012$ ). La edad gestacional al momento del diagnóstico fue menor en los grupos más severos ( $p=0.01$ ). El peso al nacer no fue afectado por la estratificación en niveles de severidad, ni los resultados de Apgar al minuto 1 y 5. No se registró ningún caso de asfixia perinatal en este grupo de pacientes.

Por otro lado, se registraron los resultados histopatológicos de las placentas de las pacientes estudiadas. De las 80 pacientes, 56 contaban con dicho resultado. 38 (67.8%) no reportaron anomalías en el peso placentario, sin embargo, 11 pacientes contaron con una placenta hipertrófica para la edad gestacional (19.6%) y el resto, al contrario, placenta hipotrófica. Asimismo en el 16% de las placentas se encontró meconio durante la revisión.

De igual manera, se registraron los resultados de perfil de las pruebas de función hepática de las pacientes, posterior al nacimiento, sin embargo se eliminó este parámetro del análisis ya que el 75% de las pacientes no tuvo un seguimiento establecido posterior a la resolución de la gestación.

## **10 Conclusiones**

Este estudio demostró un riesgo incrementado de nacimiento pretérmino a mayor nivel de ácidos biliares. No hay un consenso de si la elevación de ácidos biliares precede al inicio de los síntomas, sin embargo, ante la presencia de prurito es pertinente realizar una búsqueda intencionada de esta patología. La presencia de meconio en el líquido amniótico incrementó con la severidad de CIE. Se registró solamente una muerte fetal en el seguimiento de pacientes.

Según lo reportado en la literatura, puede observarse una elevación leve de las enzimas hepáticas en 20 a 60% de las pacientes, lo cual fue acorde a lo reportado en nuestra serie. Las concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) raramente duplican los valores normales; la elevación puede ocurrir antes o después que los ácidos biliares. Se piensa que la ALT es un indicador más sensible de la enfermedad que la AST, porque su

incremento suele ser más marcado. En nuestro estudio, también se demostró que la ALT puede elevarse en el 63% de los casos, mientras que la AST en el 44% de las pacientes. También se han observado concentraciones elevadas de gamma glutamiltransferasa en 30% de las pacientes con colestasis del embarazo, y cuando éste es el caso, se asocia con otras alteraciones de las pruebas de función hepática. En nuestro grupo solo el 13% de las pacientes presentó elevación de la GGT, sin embargo esta elevación no tuvo significancia estadística, por lo cual es importante que se evalúe los resultados de las pruebas de función hepática junto con los niveles de ácidos biliares para tener un diagnóstico aún más certero así como de la severidad de la enfermedad.

Los niveles de bilirrubinas son normales, según la literatura, en la mayoría de los casos y tienen un valor limitado en su diagnóstico y seguimiento; sin embargo, cuando se elevan es a expensas de la forma conjugada, con una incidencia que puede ser, incluso, de 25%, y sus concentraciones llegan a alcanzar 6 mg/dL. En este estudio, las bilirrubinas aumentaron progresivamente, conforme los grupos de severidad, con un valor estadísticamente significativo ( $p=0.012$ ). La fosfatasa alcalina es un marcador bioquímico, útil en la colestasis de pacientes no embarazadas; sin embargo, es menos útil durante el embarazo porque normalmente esta enzima está elevada debido a que la placenta la produce, hecho que se confirmó en este grupo de pacientes, donde tampoco existió una asociación entre los grupos de severidad y los niveles de ésta.

Por otra parte, cabe resaltar que en este estudio, la edad gestacional al nacimiento fue menor, a mayor nivel de severidad de la enfermedad, ( $p=0.01$ ) por lo que durante el seguimiento en el embarazo es importante relacionar los hallazgos clínicos y bioquímicos para clasificar en grupos de riesgo leve, moderado y severo a las pacientes con la finalidad de realizar intervenciones que puedan disminuir el riesgo de morbilidad neonatal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el peso al nacimiento de los recién nacidos ni en los resultados del puntaje de Apgar al minuto 1 y 5 después del nacimiento.

Las limitaciones de este estudio son su naturaleza retrospectiva. Por otra parte, en el 10% de los casos no se tuvo disponibilidad de resultados del perfil de función hepática. De igual forma, la cantidad de eventos adversos neonatales como asfixia y muerte perinatal fue nula.

De igual manera, es importante establecer el seguimiento posterior a la resolución del embarazo de este tipo de pacientes, ya que ello puede ser una medida de prevención para la disminución de la incidencia de CIE en un siguiente embarazo, además de completar un protocolo de estudio en este tipo de pacientes, con la finalidad de descartar otras causas y/o patologías que pueden desencadenarla. Las pacientes con alteración en los resultados de las pruebas de función hepática deben ser valoradas 6-8 semanas posteriores al egreso con una nueva toma de pruebas de función hepática.

En nuestra población, la colestasis intrahepática del embarazo se asoció a una mayor tasa de nacimientos pretérmino, conforme aumentó la severidad de la misma. En los grupos de severidad baja y moderada, la incidencia de complicaciones es menor, así como la alteración bioquímica que en los casos de colestasis severa por lo que el nacimiento antes de las 37 semanas de embarazo no se justifica en este grupo, a menos que exista alguna otra indicación para la finalización de la gestación. Esto puede ser una medida para la reducción de la tasa de nacimientos pretérmino, sobretodo en el periodo tardío que puede contribuir a disminuir las tasas de morbilidad tanto maternas como neonatales.

## 11 Referencias bibliográficas.

1. Gouyon J-B, Iacobelli S, Ferdynus C, et al. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;17(3):146–52.
2. Dixon P, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2016;40(2):141-153.
3. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;205:374.e1-9.
4. McIlvride S, Dixon P, Williamson C. Bile acids and gestation. *Molecular Aspects of Medicine*. 2017;56:90-100.
5. Labbe C, Delesalle C, Creveuil C, et al. Cholestases intrahepatiques gravidiques (CIG) précoces et tardives : étude des complications materno-fœtales. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018;46(4):388-394.
6. Shapiro-Mendoza C, Lackritz E. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;17(3):120-125.
7. Ananth C, Friedman A, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm and Early Term Delivery. *Clinics in Perinatology*. 2013;40(4):601-610.
8. Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474.
9. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;212:100.e1-7.
10. Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;212:667.e1-5.

11. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):63-69.
12. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinics in Liver Disease*. 2016;20(1):177-189.
13. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2017;41(1):39-45.
14. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology*. 2016;34(3):327-334.
15. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;213:570.e1-8.
16. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes H, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1492-1501.
17. Martineau M, Raker C, Powrie R, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;176:80-85.
18. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, et al. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;218:33–8.
19. Raz Y, Lavie A, Vered Y, et al. Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy is a risk factor for preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015;213:395.e1-8.
20. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;211(3):189–96.

21. Jin J, Pan S-L, Huang L-P, et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early- versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2014;128(3):236–40.
22. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Fetal Outcomes: A Meta-Analysis Including Non-Randomized Studies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(7):632–41.
23. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;170(3):890–5.
24. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017Jul;;1–7.
25. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 2016;54(12):1327–33.
26. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(1):120–33.
27. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, et al. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:456.e1-6.
28. Júnior LCM, Júnior RP, Rosa IRM. Late prematurity: a systematic review. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*. 2014;90(3):221–31.
29. Lupton AR. Neurologic and Metabolic Issues in Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clinics in Perinatology*. 2013;40(4):723–38.
30. Silver RM. Previous Stillbirth, Late Preterm, and Early-Term Birth. *Seminars in Perinatology*. 2011;35(5):302–8.
31. Trilla CC, Medina MC, Ginovart G, et al. Maternal risk factors and obstetric complications in late preterm prematurity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;179:105–9.
32. Committee Opinion No. 561. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):911–5.

33. Hanns M. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy, *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*,2015;9:10:1273-1279.
34. Herrera A, Tracy A, Gregory J, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018;31(14):1913-1920.
35. Bolukbas FF, Bolukbas C, Balaban HY, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Spontaneous vs in vitro Fertilization. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2017;7(2):126–9.
36. Krishna I. Lindsay M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Postgraduate Obstetrics &Gynecology*,2015;30(10): 1-6.
37. García-Reymundo M, Demestre X, Calvo MJ, et al. Late preterm infants in Spain: Experience of the 34–36 Neonatal Group. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2018;88(5):246–52.
38. Green-top Guideline No.43. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. 2011.



## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>INICIO 2017</b>	<b>Noviembre 2017</b>	<b>Diciembre 2017</b>	<b>Enero 2018</b>	<b>Febrero 2018</b>	<b>Marzo 2018</b>	<b>Abril 2018</b>	<b>Mayo 2018</b>	<b>Junio 2018</b>
<b>DISEÑO Y DESARROLLO DEL PROTOCOLO</b>	<b>X</b>	<b>X</b>						
<b>CAPTURA DE CASOS</b>			<b>X</b>	<b>X</b>				
<b>PROCESAMIENT O DE DATOS</b>					<b>X</b>			
<b>ANALISIS DE LA INFORMACION</b>						<b>X</b>		
<b>REDACCION DEL INFORME FINAL</b>							<b>X</b>	
<b>ELABORACION DEL ARTICULO</b>								<b>X</b>

---

**Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes**  
**Tutor del proyecto**

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### 1. MARCO TEÓRICO

Enzima hepática	No embarazada	Embarazada	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre
ALT (IU/L)	0-40	-	6-32	6-32	6-32
AST (IU/L)	7-40	-	10-28	11-30	11-30
Bilirrubina (micromoles/L)	0-17	-	4-16	3-13	3-14
GGT (IU/L)	11-50	-	5-37	5-43	3-41
Fosfatasa alcalina (IU/L)	30-130	-	32-100	43-135	133-418
Acidos biliares	0-14	0-14	-	-	-

**TABLA 1 RANGOS DE REFERENCIA DEL PERFIL DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN EMBARAZO.**

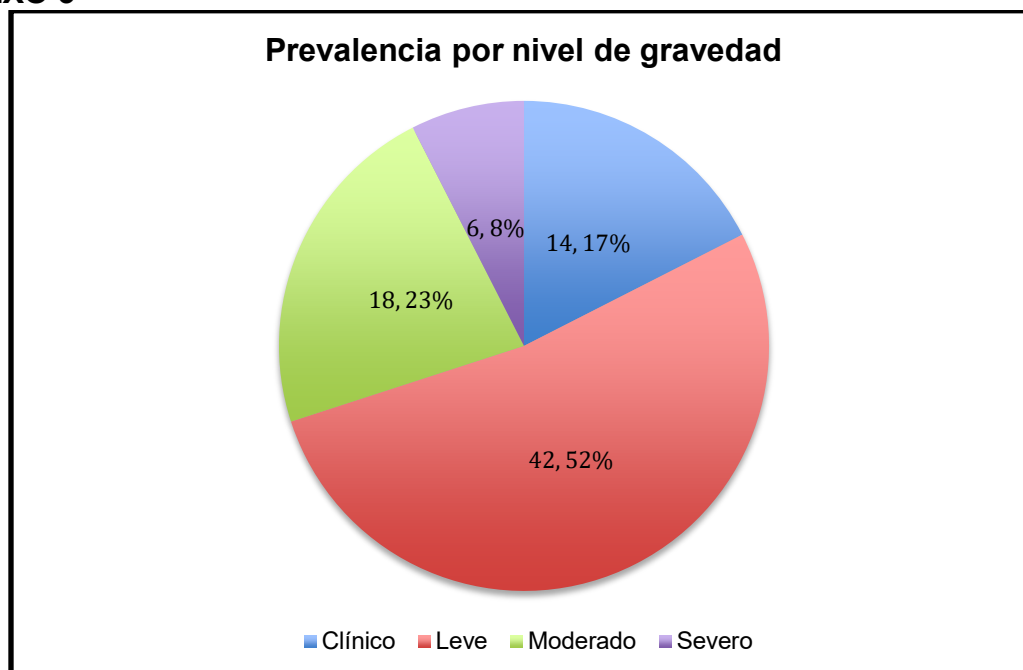
### ANEXO 2

#### 2. RESULTADOS

Comorbilidades	No. De casos
Estados hipertensivos del embarazo	10 (10.9%)
Diabetes gestacional	6 (6.5%)
Diabetes mellitus	4 (4.3%)
Enfermedad tiroidea	10 (10.9%)
Trastorno psiquiátrico	7 (7.6%)
Enfermedad hepatobiliar	11 (12%)

**TABLA 1. PATOLOGÍAS PRESENTES EN LAS PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO.**

### ANEXO 3



**GRÁFICO 1. COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO POR NIVEL DE GRAVEDAD.**

### ANEXO 4

DEMOGRAFIA	POBLACIÓN	COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO			
		CLINICO	LEVE	MODERADA	SEVERA
Característica	n=80	n=14	n=42	n=18	n=6
Edad materna (años)	30 (27-38)	31(27-32)	30 (28-34)	32 (28-38)	34 (27-38)
Gestaciones <sup>1</sup>	2(1-6)	2.5 (1-5)	2(1-5)	2(1-6)	1(1-2)
Paridad <sup>1</sup>	1 (1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)	1(1-2)
Historia de óbito	4	1	2	1	0
Historia de CIE	10	2	6	2	0
Edad gestacional al diagnóstico. <sup>1</sup>	33.2(17.4-40)	33.5(21-40)	34.6(17.4-39)	34.1(24-37.5)	30.6(24.1-36.4)
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO.</b>					
Ácidos biliares (mmol/L) <sup>1</sup>	18.6(1.4-207.5)	3.6 (1.4-7.8)	16.2(10-39.5)	60.35 (11.6-98.5)	136 (102.3-207.5)
AST (IU/L) <sup>1</sup>	38 (15-733)	25 (15-63)	39.5(15-110)	64(22-267)	93 (37-733)
ALT (IU/L) <sup>1</sup>	50 (18-1356)	33 (22-64)	51.5(18-195)	58(29-483)	149 (44-1356)
GGT (IU/L) <sup>1</sup>	16 (10-77)	15 (11-15)	15.5 (10-68)	28(10-77)	15.5 (15-16)
FA (IU/L) <sup>1</sup>	223.5(20.3-753)	154 (83-154)	206 (20.3-440)	272(79-753)	278 (76-443)
Bilirrubinas (mg/dl) <sup>1</sup>	0.7(0.2-4.1)	0.7	0.6(0.3-1.8)	0.8(0.4-3.3)	1.55 (0.8-4.1)

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

<sup>1</sup>Valores expresados como la mediana (menor al mayor valor).

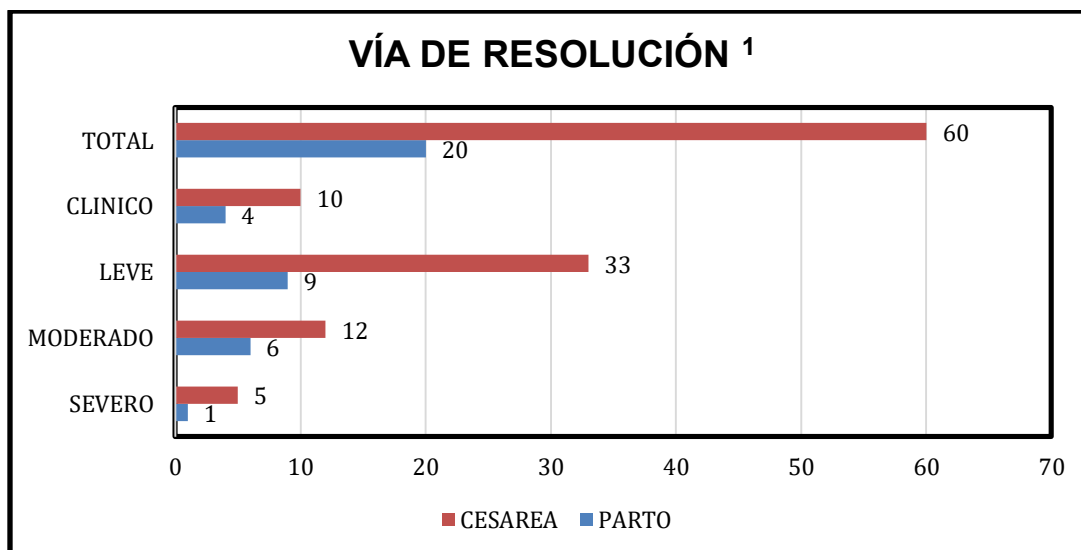
## ANEXO 5

ESTUDIOS DE LABORATORIO ANORMALES POR GRUPO DE SEVERIDAD					
Parámetro	POBLACIÓN	CLINICO	LEVE	MODERADA	SEVERA
	n=80	n=14	n=42	n=18	n=6
AST (6-32 IU/L) <sup>1</sup>	43 (53.7%)	2 (14.3%)	23 (54.7%)	11(6.1%)	6(100%)
ALT (11-30 IU/L) <sup>1</sup>	63 (78.7%)	8 (57.1%)	32 (76.1%)	17(94.4%)	6(100%)
Bilirrubinas (0.18-0.82 mg/dl) <sup>1</sup>	22(27.5%)	2 (14.2%)	7 (16.7%)	7(38.9%)	5(83.3%)
AST, ALT, Bilirrubina <sup>1</sup>	15(18.8%)	0	7(16.7%)	7(38.9%)	5(83.3%)
FA (133- 418 IU/L) <sup>1</sup>	9 (11.2%)	1 (7.1%)	3(7.1%)	4(22.2%)	1(16.6%)
GGT (3-41 IU/L) <sup>1</sup>	4 (13.7%)	0	1(2.3%)	3(16.7%)	1(16.6%)

**TABLA 3. FRECUENCIA DE ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS EN EL PERFIL DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN LOS GRUPOS DE SEVERIDAD.**

<sup>1</sup>Valores expresados como el número de pacientes con alteraciones en el resultado y el porcentaje correspondiente.

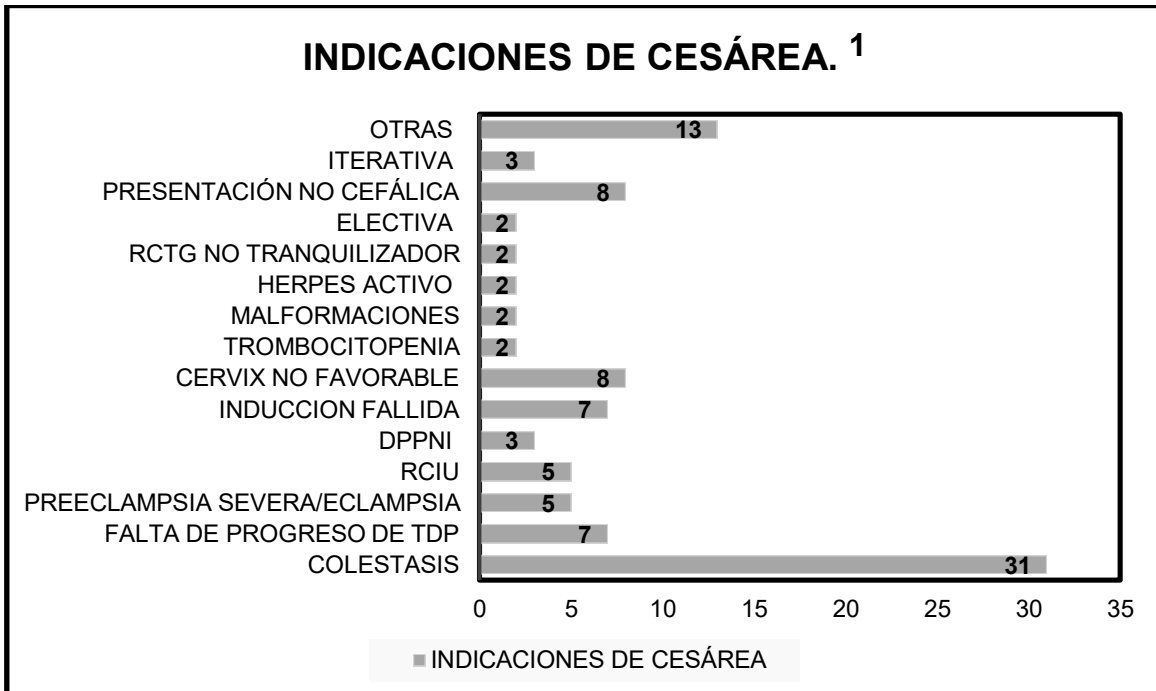
## ANEXO 6



**GRÁFICO 2. VÍA DE RESOLUCIÓN POR CADA GRUPO DE SEVERIDAD.**

<sup>1</sup>Expresado como el número de casos totales

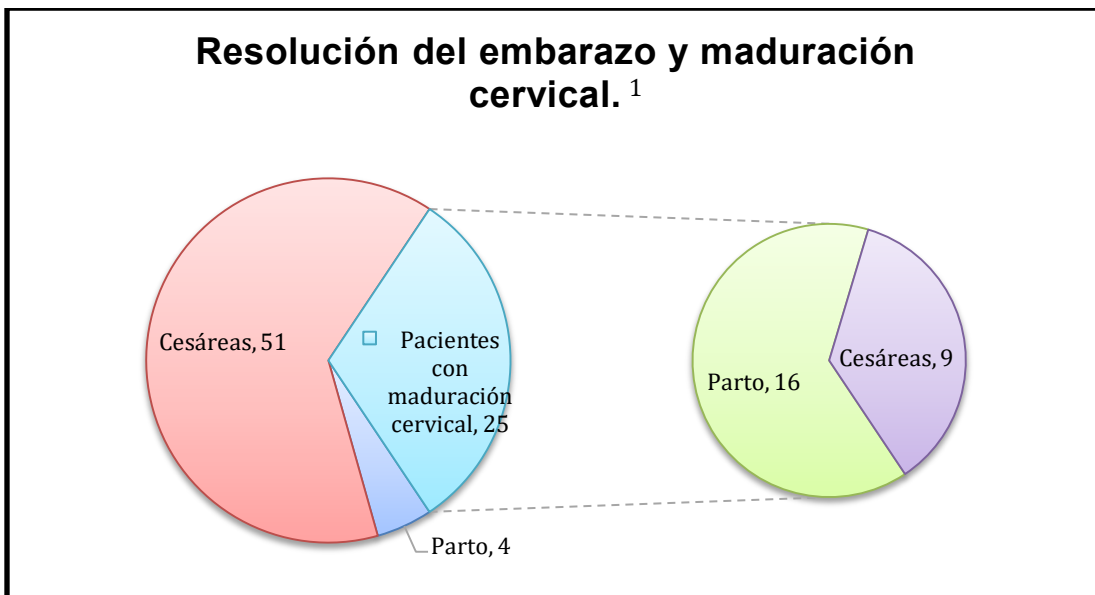
**ANEXO 7**



**GRÁFICA 3. INDICACIONES DE CESÁREA REGISTRADAS EN LAS PACIENTES CON RESOLUCIÓN VIA ABDOMINAL.**

<sup>1</sup>Expresado en porcentaje (%).

**ANEXO 8**



**GRÁFICA 4. VÍA DE RESOLUCIÓN EN PACIENTES QUE INGRESARON CON PLAN DE MADURACIÓN CERVICAL.**

<sup>1</sup>Expresado en número total de casos.

## ANEXO 9

PARÁMETRO	COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO				
	POBLACION	CLINICO	LEVE	MODERADA	SEVERA
	n=80	n=14	n=42	n=18	n=6
<b>EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO (semanas-días)<sup>1</sup></b>	37(31.5-40.4)	37.4 (35.4-40.4)	37 (31.5-39.2)	36.2 (32.6-38.4)	35 (33.2-37.1)
<b>EDAD GESTACIONAL &lt;37 SEMANAS AL NACIMIENTO<sup>1</sup></b>	38 (47.5%)	3(1.4%)	19 (45.2)	11(61.1%)	5 (80%)
<b>SEXO (MASCULINO)<sup>2</sup></b>	42(52.5%)	7(50%)	23(54.8%)	8(44.4%)	4(66.6%)
<b>SEXO(FEMENINO)<sup>2</sup></b>	38(47.5%)	7(50%)	19(45.2%)	10(55.6%)	2(33.3%)
<b>APGAR AL MINUTO 1</b>	8	8	8	8	8
<b>APGAR AL MINUTO 5</b>	9	9	9	9	9
<b>EDAD GESTACIONAL POR ESCALA DE CAPURRO.<sup>1</sup></b>	37(32.3-41.1)	37.6 (35.4-41.1)	37.1 (32.3-40.4)	36(32.3-38.4)	35.5(34.2-37.1)
<b>PESO AL NACER (gramos)<sup>1</sup></b>	2577 (1685-4135)	2685 (2190-4135)	2555(1685-3630)	2545(1740-3270)	2411(1826-2635)
<b>PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL.<sup>1</sup></b>	10(12.5%)	1(7.1%)	7(16.6%)	1(5%)	1(16.6%)
<b>VALORACIÓN POR CAPURRO MENOR A 37 SEMANAS.<sup>1</sup></b>	37 (46.2%)	3(2.1%)	17(40.4%)	13(72.2%)	4(66.6%)
<b>VÍA DE RESOLUCIÓN</b>					
<b>VAGINAL<sup>2</sup></b>	20 (25%)	4(28.5%)	9(21.4%)	6(33.3%)	1(16.6%)
<b>ABDOMINAL<sup>2</sup></b>	60 (75%)	10(12.5%)	33(78.5%)	12(66.6%)	5 (83.3%)
<b>MECONIO<sup>2</sup></b>	21 (26.2%)	0	8(19%)	9(50%)	4 (66.6%)
<b>ASFIXIA<sup>2</sup></b>	0	0	0	0	0
<b>ADMISION A UCIN/UCIREN<sup>2</sup></b>	22 (27.5%)	3(21.4%)	11(26.2%)	4(22.2%)	4 (66.6%)

**TABLA 3. RESULTADOS PERINATALES EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

<sup>1</sup>Valores expresados como media de todos los valores. <sup>2</sup>Número absoluto de casos y el porcentaje correspondiente.

## ANEXO 10

	POBLACION	CLINICO	LEVE	MODERADO	SEVERO	p
Edad gestacional al diagnóstico. <sup>1</sup>	33.2(17.4-40)	33.5(21-40)	34.6(17.4-39)	34.1(24-37.5)	30.6(24.1-36.4)	p=0.968
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO.</b>						
AST (IU/L) <sup>1</sup>	38 (15-733)	25 (15-63)	39.5(15-110)	64(22-267)	93 (37-733)	<b>p=&lt;0.001</b>
ALT (IU/L) <sup>1</sup>	50 (18-1356)	33 (22-64)	51.5(18-195)	58(29-483)	149 (44-1356)	<b>p=&lt;0.001</b>
GGT (IU/L) <sup>1</sup>	16 (10-77)	15 (11-15)	15.5 (10-68)	28(10-77)	15.5 (15-16)	p= 0.407
FA (IU/L) <sup>1</sup>	223.5(20.3-753)	154 (83-154)	206 (20.3-440)	272(79-753)	278 (76-443)	p=0.083
Bilirrubinas (mg/dl) <sup>1</sup>	0.7(0.2-4.1)	0.7	0.6(0.3-1.8)	0.8(0.4-3.3)	1.55 (0.8-4.1)	<b>p=0.012</b>
Edad gestacional al nacimiento (semanas-días). <sup>1</sup>	37(31.5-40.4)	37.4 (35.4-40.4)	37 (31.5-39.2)	36.2 (32.6-38.4)	35 (33.2-37.1)	<b>p=0.01</b>
Peso al nacer (gramos). <sup>1</sup>	2577 (1685-4135)	2685 (2190-4135)	2555(1685-3630)	2545(1740-3270)	2411(1826-2635)	p=0.109
Apgar al minuto 1 <sup>1</sup>	8	8	8	8	8	p=0.964
Apgar al minuto 5 <sup>1</sup>	9	9	9	9	9	p=0.977

**TABLA 4. COMPARACIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL AL DIAGNÓSTICO Y NACIMIENTO, LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS, ASÍ COMO EL PESO AL NACIMIENTO Y LA VALORACIÓN DE APGAR AL MINUTO 1 Y 5.**

<sup>1</sup>Valores expresados en medianas.