



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA NO. 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

REGISTRO: R-2018-3504-014

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

PRESENTA:

Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benítez

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. María Nallely Moreno Uribe Matrícula 98368188

Ciudad de México, Julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre: Dra. María Nallely Moreno Uribe

Área de adscripción: Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal
Matrícula 98368188

Domicilio: Av. Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano S/N, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

Teléfono: 01 55 23805756

Correo electrónico: moreno.uribe.nallely@Gmail.com

Área de Especialidad: Medicina Materna Fetal/ Medicina Crítica en Obstetricia

INVESTIGADOR ASOCIADO

Nombre: Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benitez

Área de adscripción: Residente de tercer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia Servicio de Ginecología UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México.

Domicilio: Av. Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano S/N, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

Teléfono: 3111127978

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

Unidad: Centro Médico Nacional. "La Raza" UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 "Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez" Departamento de Ginecología.

Delegación: Norte

Dirección: Av. Calzada Vallejo, esquina Antonio Valeriano S/N, Col. La Raza, Azcapotzalco, Ciudad de México, CP 02990.

Ciudad: Ciudad de México.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3504 con número de registro 17 CI 09 002 136 ante COFEPRIS y número de registro ante
CONBIDÉTICA
HOSPITAL DE GINECÓ OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Miércoles, 25 de abril de 2018.

DRA. MARIA NALLELY MORENO URIBE
P R E S E N T E

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

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-2004-014

ATENTAMENTE

ROSA MARÍA ARCE HERRERA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Firmas de autorización.

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz
Director de Educación e Investigación en Salud.

Dra. Veronica Quintana Romero
Jefe de la División de Educación en Salud.

Dr. Juan Antonio Garcia Bello
Jefe de la División de Investigación en Salud.

Dra. María Nallely Moreno Uribe
Tutora de Tesis.

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO.....	4
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ...	13
OBJETIVOS	14
HIPOTESIS DEL TRABAJO.....	14
MATERIAL Y METODOS	15
CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRA.....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN	16
DESCRIPCION GENERAL	17
DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	18
ANALISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	23
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32
ANEXOS	34

TÍTULO:

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

RESUMEN:**ANTECEDENTES:**

Se ha estudiado la relación entre los parámetros bioquímicos del suero materno y los resultados fetales, principalmente la asociación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y el riesgo de resultados adversos.

OBJETIVO: Medir y comparar los resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con respecto a pacientes sanas atendidas en la unidad médica de alta especialidad 3 (UMAE) hospital de Ginecología Y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinoza De Los Reyes Sánchez”

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño de investigación: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo (casos y controles). Se revisaron los registros clínicos de casos y controles de mujeres tratadas en el servicio de perinatología y materno fetal del Hospital de Ginecología y Obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social. Se registraron: datos epidemiológicos, antecedentes ginecoobstétricos, y las complicaciones perinatales en hijos de madres con colestasis intrahepática y se compararon con los de hijos de madres sin esta enfermedad.

Resultados: La edad media fue de 29.2 ± 6.9 años (rango 15 a 43 años). El principal tipo de comorbilidad para ingreso a protocolo hospitalario correspondió a las comorbilidades maternas en 56% de los casos. El 2% de las mujeres estudiadas presentó cuadro de preeclampsia severa. El promedio de edad gestacional fue de 36.2 ± 3.1 (rango 34.3 a 38.3). El 88% de los nacimientos fueron vía cesárea, de todos los nacimientos el 36% correspondió a nacimientos pretérmino. No se encontraron diferencias estadísticas

significativas entre las diferentes variables analizadas, salvo por la presencia de colestasis y comorbilidad materna ($P < 0.05$).

Conclusiones: No existieron diferencias significativas de las variables preeclampsia, parto pretérmino, peso bajo al nacer y APGAR bajo, entre las mujeres con o sin colestasis intrahepática, excepto presencia de colestasis y comorbilidad materna.

Palabras Clave: Colestasis, prematuridad, parto pretermino, óbito.

ANTECEDENTES:

Se ha estudiado la relación entre los parámetros bioquímicos del suero materno y los resultados fetales, principalmente la asociación entre los niveles séricos maternos de ácidos biliares y el riesgo de resultados adversos. Estudios pequeños donde se evaluó a 117 pacientes con colestasis intrahepática, 14% se presentó en gestación múltiple, 32% de las pacientes tuvieron colestasis intrahepática severa, 4 paciente presentaron parto espontáneo antes de las 34 semanas de gestación, un recién nacido presentó bajo peso para edad gestacional (1). El primer estudio suficientemente grande que estudió la asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y resultados perinatales adversos, una cohorte de 690 mujeres suecas con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo entre 1999 y 2002(2). Informó mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo; eventos de anoxia (definidos como parto operatorio a consecuencia de anoxia, puntuación de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, o pH arterial del cordón menor a 7.05); tinción meconial del líquido amniótico, placenta, o líquido amniótico y placenta; y membranas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Se estableció relación entre nivel de ácidos biliares en el suero materno y resultados adversos, por cada incremento de 1 a 2 micromoles/L en el nivel de ácidos biliares, hubo un aumento de 1 a 2% en el riesgo de resultados adversos. Sin embargo, se consideró significativa en aquellos casos en que el nivel de ácido biliar superaba los 40 micromoles.

Otro estudio de 713 mujeres realizado en el Reino Unido con colestasis intrahepática severa del embarazo (definida como ácidos biliares séricos sin ayuno superiores a 40 micromoles/L), fue el primer estudio de resultados perinatales para evaluar el riesgo de muerte fetal intrauterina en esta condición (3). Este estudio informó de un aumento significativo de riesgo de parto pretérmino, tanto espontáneo (oportunidad relativa [OR] 2.05, 95% CI: 1.43-2.94) como iatrogénico (OR 7.39, 95% CI: 5.33-10.25), admisión a la unidad neonatal (OR 2.34, 95% CI 1.74-3.15) y muerte fetal (OR 3.05, 95% CI 1.29-7.21), en comparación con mujeres con embarazos saludables de feto único. Al igual que con estudios previos, hubo una relación significativa entre el riesgo mayor en niveles ácidos biliares séricos sin ayuno superiores a 40 micromoles/L.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

La colestasis intrahepática patológica es la hepatopatía más frecuente y la 2ª causa de ictericia en el embarazo. La frecuencia de colestasis intrahepática del embarazo varía entre 0.2 a 2% sin embargo ésta se verá aumentada o disminuida según el origen étnico y ubicación geográfica, siendo más común en América del Sur y norte de Europa.⁴ Se ve incrementada en Bolivia y es mayor entre los indios araucanos en Chile incidencia de 5-10% de las gestantes. En Estados Unidos, la incidencia se observa de 0,32 % a 5,6% en una población principalmente latina en Los Ángeles. Mientras que la incidencia de colestasis intrahepática en embarazo gemelar es de 0.4–15% (4, 5, 6, 7, 8,9). En México no se cuenta con datos epidemiológicos de esta patología. Existe un incidencia de 22% en embarazos múltiples y mujeres que recibieron tratamiento de fecundación in vitro de 2%, así como mujeres mayores de 35 años y con antecedente de colestasis intrahepática en embarazos previos y en seropositivas a hepatitis C (4,10).

Fisiología hepática en el embarazo

En embarazo no complicado, las pruebas de función hepática difieren en algunos parámetros comparados con las mujeres no gestantes. Puede estar disminuida o normal la GGT (g-glutamiltanspeptidasa), la fosfatasa alcalina se encuentra aumentada de 2 a 4 veces su valor normal principalmente durante el tercer trimestre debido a un aumento de isoenzimas placentarias y mayor metabolismo óseo. Los niveles de transaminasas, bilirrubina total, ácidos biliares y gammaglutamiltranspeptidasa son normales, sin embargo en el embarazo existe un retraso en la eliminación biliar, lo cual puede condicionar aumento de los mismos (11).

Fisiopatogenia

Se relaciona con el mecanismo de transporte y excreción de los ácidos biliares a nivel del hepatocito, su flujo hepatobiliar y su recirculación enterohepática. En el hígado se producen ácidos biliares que se excretan a través de los ductos biliares a la bilis. Allí por acción de las bacterias anaerobias intestinales, se conjugan. La mayor parte de los mismos son reabsorbidos en el intestino y recirculados por el circuito enterohepático y el resto eliminado por las heces. Los ácidos biliares se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son

el cólico, que representa 70% del total, y el quenodeoxicólico, que constituye el 30%. Estos dos ácidos se conjugan con taurina y glicina, que les confiere una alta liposolubilidad en el intestino. Los secundarios son el ácido deoxicólico y el ácido litocólico, que resultan del metabolismo bacteriano de los primarios en el colon. Los ácidos biliares se absorben en el intestino y, a través de la vena porta, llegan al hepatocito donde éste los captura; se excretan de nuevo hacia el canalículo biliar. La colestasis se clasifica en extrahepática, cuando existe un impedimento mecánico para el drenaje de la bilis en los grandes ductos del sistema biliar, e intrahepática, cuando se encuentra alteración en cualquiera de los mecanismos implicados en la síntesis de los ácidos biliares dentro del hepatocito, o en su secreción desde éste hacia el sistema canalicular.

El pool de ácidos biliares es de 3 a 5 gramos y circulan en la ruta enterohepática unas diez veces al día. A PH fisiológico las membranas plasmáticas son impermeables a estos aniones endógenos. Para su transporte a través de las células requieren de proteínas transportadoras (9).

Los ácidos biliares se secretan desde el hepatocito hacia el canalículo biliar a través de la membrana canalicular, por medio de un transportador dependiente de ATP codificado en el gen ABCB 11, llamado bomba canalicular exportadora de sales biliares o BSEP. Existe también una bomba exportadora de fosfolípidos conocida como MDR3, que está codificada en el gen ABCB4 y un transportador de amino-fosfolípidos conocido como FIC1 codificado en el gen ATP8B1(9).

La etiología de la colestasis intrahepática es multifactorial, ya que no se ha encontrado una causa directa, sin embargo existen factores asociados genéticos, ambientales y hormonales.

Factores genéticos

Se han descrito tres variantes de colestasis hereditarias: la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1, cuya fisiopatología obedece a mutaciones del gen ATP8B1. La tipo 2, en la que hay una disfunción de la BSEP, y obedece a mutaciones del gen ABCB11. Y la tipo 3, que involucra a la proteína MDR3 por mutaciones del gen ABCB4.

La proteína MDR3 se encarga del mantenimiento funcional de dicha membrana, es el gen mayormente involucrado en un subtipo de colestasis intrahepática progresiva familiar, y la deficiencia de este se ha asociado al

aumento en la gamma glutamiltransferidasa, así como una forma reversible, no obstructiva, de colestasis intrahepática hepatocelular (7).

Mutaciones heterocigotas en este gen se han encontrado en grandes familias con consanguineidad en las cuales las mujeres presentan episodios repetidos de colestasis durante sus embarazos. Un 16% de las mujeres caucásicas que presenta mutaciones en el gen ABCB4 (7).

El bloqueo del flujo biliar que se presenta en esta patología, altera el transporte normal de los ácidos biliares hacia el duodeno con el consiguiente incremento de los mismos a nivel hepático, provocando dentro del hepatocito estrés oxidativo, cambios en el metabolismo celular y muerte celular por apoptosis e incluso necrosis.

Hormonales

Se ha asociado los estrógenos con colestasis intrahepática, ya que esta se presenta durante el tercer trimestre de la gestación, cuando las concentraciones de estrógeno alcanzan su pico máximo. Otro factor que apoya esta teoría es que la colestasis intrahepática se presenta con mayor frecuencia en embarazos gemelares, asociados a niveles de estrógenos circulantes mayores que en las gestaciones únicas (6).

La formación de grandes cantidades de metabolitos de progesterona sulfatada, posiblemente relacionada con una mayor reducción de 5-alfa y 3-alfa, puede resultar en la saturación del sistema de transporte hepático utilizado para la excreción biliar de estos compuestos en algunas mujeres genéticamente predispuestas (7), por lo que está recomendado no administrar progesterona en el embarazo en aquellas paciente que tengas antecedentes de colestasis intrahepática del embarazo en gestaciones previas y retirar tratamiento en aquellas paciente que presentes colestasis intrahepática secundaria.

Factores ambientales

La variabilidad estacional que se ha observado en algunos países como Finlandia y Suecia y la mayor prevalencia de colestasis intrahepática del embarazo en Chile sugieren que los factores ambientales podrían modular la expresión de la enfermedad.

Existe la teoría de que puede verse relacionado con factores nutricionales que afectan a estas poblaciones como la deficiencia de selenio y otros nutrientes, sin embargo aún no se ha demostrado (7).

Mecanismo de transporte en el feto

El feto sintetiza ácidos biliares antes de tener maduro su mecanismo de excreción. Por tanto son eliminados a través de la placenta, que actúa como una bomba exportadora hacia el torrente circulatorio materno para ser eliminados. La placenta expresa proteínas transportadoras (MPR2, MPR3 y MPR4), que le confieren participación activa en el transporte de los ácidos biliares. El nivel elevado de los mismos en suero materno se correlaciona con niveles elevados en líquido amniótico y sangre fetal. Estos podrían afectar estructural y funcionalmente a la placenta, comprometiendo la capacidad de transporte de los ácidos biliares fetales a la madre, favoreciendo su acumulación en compartimiento fetal, y el consecuente daño. La colestasis materna produce daño oxidativo a la unidad feto-placentaria, que puede poner en peligro el curso del embarazo.

Existe mayor incidencia de líquido meconial y registro de la frecuencia cardiaca fetal alterada, una posible explicación de distress fetal podría ser la depleción de surfactante alveolar al revertir la acción de la fosforilasa α_2 , causada por los ácidos biliares.

Los ácidos biliares puede observarse de 10 a 100 veces superiores a los normales, lo que se han correlacionado con peso fetal reducido, parto prematuro en un 60%, hemorragias de la madre tras el parto, muerte intraútero en un 10-15%, líquido amniótico meconial, sufrimiento fetal agudo y alteraciones hepáticas del recién nacido. Se considera que las complicaciones fetales pueden ser muy graves cuando los niveles de ácidos biliares en suero materno superan los 40 micromol/l (2,3,9).

El 25-60% existe meconio; vasoconstricción de las vellosidades coriónicas placentarias, que podría causar hipoxia aguda fetal y ser una de las causas de la mayor mortalidad fetal anteparto e intraparto. La alteración en la contractibilidad cardiaca causada por ácidos biliares, podría explicar los casos de muerte intrauterina de forma súbita e inexplicable (9). Por todo lo anterior, se evidencia la importancia que tiene un buen control de la homeostasis de los ácidos biliares en el binomio madre-feto.

Manifestaciones clínicas maternas y fetales

Existen manifestaciones clínicas en su mayoría durante tercer trimestre, principalmente después de las 30SDG. Su principal característica es el prurito

en un 80% de los casos, puede ser tan severo que perturbe el sueño. Generalmente afecta las palmas de las manos y plantas de los pies, el cual se exagera por la noche, estrés y se agrava a medida que avanza la gestación, esta puede persistir hasta dos semanas posterior a la resolución de embarazo. Puede presentar escoriaciones secundarias, así como lesiones pigmentadas que asemejan al prurigo, ampollas de fricción y abrasiones (4,5,6,7,8,10,11,12). Pueden presentar coluria y acolia, así como ictericia que oscila entre 10% y 25% y suele aparecer 2 semanas posteriores a inicio de prurito, así como esteatorrea (4, 6, 8, 10,11). Mayor incidencia de litiasis biliar y hemorragia posparto secundario a mala absorción de vitamina k (10).

Entre las manifestaciones fetales se encuentra el líquido amniótico con meconio en un 16 a un 58% de los casos con sufrimiento fetal agudo y en un 90% de las muertes intrauterina, se relaciona con los niveles elevados de ácido cólico, por encima de 40 $\mu\text{mol/l}$ (8).

Anormalidades cardiotocográficas como taquicardias, bradicardias e incluso taquiarritmias, debido al aumento de ácido taurocólico, el cual incrementa las concentraciones de calcio en los miocitos cardiacos fetales. Los partos de pretérmino se dan en un 60% de las mujeres con colestasis gestacional, ya que se cree que el ácido cólico y litocólico aumentan la sensibilidad miometrial a la oxitocina lo que desencadena contracciones uterinas y partos de pretérmino (7).

La muerte intrauterina se presenta en un 10 a un 15 % y está estrechamente relacionada con altos niveles de ácidos biliares, los cuales producen edema de las vellosidades coriónicas y vasoconstricción de los vasos placentarios y umbilicales provocando así hipoxia fetal (7).

Diagnóstico

Este es un diagnóstico de exclusión, se sugiere medición de los niveles séricos de ácidos biliares, siendo el punto de corte de 10 a 14 $\mu\text{mol/L}$ (4, 6,10).

Se evidencia bilirrubina directa elevada, fosfatasa alcalina más elevada que las aminotransferasas. La ecografía del cuadrante superior derecho no muestra dilatación de los conductos biliares (13).

El alfa- S glutamino transferasa es la enzima que se eleva más tempranamente en el daño hepatocelular agudo, lo que podría servir como herramienta para el diagnóstico temprano (7).

Pueden aumentar los siguientes parámetros bioquímicos:

- BD total: >1.2 mg/dl en 10%.
- Fosfatasa alcalina: >500 UI/l
- Transaminasas (GOT/GPT): >35-60 UI/l (siempre <1000 UI/L)
- GGT >40 UI/l
- Colesterol: >300 mg; sobretodo LDL
- Triglicéridos: 150 mg
- Tiempo de protrombina <70%.

El ultrasonido, aunque no es útil en el diagnóstico de colestasis intrahepática, se utiliza para descartar la presencia o ausencia de cálculos biliares, ya que hasta un 13% de las pacientes con esta patología los presentan (4,11).

Tratamiento

El manejo de colestasis intrahepática del embarazo es principalmente sintomático, el fármaco que más se utiliza es ácido ursodesoxicólico, ácido biliar terciario presente en el suero humano. Incrementa el flujo biliar, protege a los hepatocitos de la apoptosis causada por los ácidos biliares y disminuye la secreción endógena de estos ácidos. Producen una reducción de significativa de prurito, ALT, GGT, bilirrubina y disminución de ácidos biliares. La dosis se ajusta de acuerdo a la sintomatología, Se inicia tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico 900mg/día, dosis máxima 1200 mg/día, el efecto secundario más común es gastrointestinal en un 17%, náuseas y vómito (4, 6, 9, 10, 14).

La colestiramina es una resina de intercambio de aniones, mejora la sintomatología de prurito pero no mejora los niveles de ácidos biliares séricos ni las pruebas de función hepática. Dado que la colestiramina puede reducir la absorción intestinal del ácido ursodesoxicólico o de vitaminas liposolubles, por ello, aumentar el riesgo de hemorragia durante o después del parto, por lo que no se considera de primera línea en el tratamiento de colestasis intrahepática del embarazo (4, 7,14).

La S-adenosil-L- metionina influye en la composición de la membrana hepática y, por tanto, en la excreción hepática de ácidos biliares y otras hormonas esteroideas. Esta se administra en régimen intravenoso 2 veces al día, sin embargo es menos atractiva para el manejo (4,14).

Antihistamínicos: la clorfeniramina o loratadina 1 comprimido/dl se utiliza a menudo en el tratamiento de colestasis intrahepática del embarazo, no reduce los niveles bioquímicos pero si el prurito (4, 9,12).

El uso de fenobarbital que es inductor microsomal, se utilizó en forma empírica como tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. Reduce hasta en un 50% el prurito, pero no mejora ni los parámetros de laboratorio ni el pronóstico fetal (14).

Antagonistas opioides como naloxona intravenosa, administrada en bolos de 0,4 mg seguido de 0,2 mcg / kg por minuto durante 24 horas, nalmefeno oral (60 a 120 mg al día) y naltrexona oral (12,5 a 50 mg al día) Se asocian a menudo con un alivio sustancial del prurito colestásico. Los antagonistas de los opiáceos son generalmente bien tolerados, con la excepción de un síndrome auto-limitado de síndrome de retirada de opioides que suele resolverse espontáneamente dentro de dos días (4).

La dexametasona se ha utilizado ya que disminuye la síntesis de estrógenos a nivel placentario por medio de la reducción en la secreción de su precursor, el sulfato de dehidroepiandrosterona por parte de las glándulas adrenales fetales, por lo que se ha observado una mejoría en la sintomatología (6, 7,11). En algunos casos se utiliza crema acuosa con 2% de mentol para el prurito.4.

Vía de interrupción de embarazo

Esta siempre dependerá de las condiciones obstétricas y estado hemodinámico de la paciente, sin embargo autores ha sugerido interrupción de embarazo antes de las 37sdg para evitar aumentar el índice de mortinatos que se presenta en un 90% posterior a esta edad gestacional, sin embargo se debe individualizar de acuerdo a sintomatología, pruebas de bienestar fetal y elevación de ácidos biliares (4, 6, 11,15).

Pronóstico

El pronóstico materno es bueno. No parece haber un mayor riesgo de hemorragia postparto cuando se administra con ácido ursodesoxicólico y el parto planificado. No se evalúan rutinariamente los parámetros de la coagulación ni se prescribe la vitamina K. El prurito generalmente desaparece en los primeros días después del parto, acompañado por la normalización de las concentraciones séricas de ácido biliar y otras pruebas hepáticas. Un estudio sugirió que las mujeres afectadas tienen un aumento en las secuelas

hepáticas, incluyendo la enfermedad biliar, hepatitis C, fibrosis y colangitis (1,4).

No se ha establecido incidencia de colestasis intrahepática y preeclampsia como complicación, pero sí como diagnóstico diferencial. La preeclampsia se define como el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, lo que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio o hipertensión en el embarazo y un criterio de severidad aun cuando no haya proteinuria demostrada inicialmente. Preeclampsia severa o preeclampsia con criterios de severidad; es la preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios: Síntomas maternos: cefalea persistente o *de novo*; alteraciones visuales o cerebrales; epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho; dolor torácico o disnea, signos de disfunción orgánica, y en caso de hipertensión severa sistólica ≥ 160 y/o diastólica ≥ 110 mm Hg; edema agudo pulmonar o sospecha de desprendimiento placentario.

Alteraciones de laboratorio: Elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL), incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica; disminución de plaquetas $< 100,000/ \text{mm}^3$ (16).

Complicaciones perinatales

Conlleva riesgos significativos para los fetos:

La incidencia de partos pretérmino varía entre 6 a 60%, El riesgo de prematuridad parece estar relacionado inversamente con la edad gestacional de presentación del prurito (3,5,6). El tinte meconial del líquido amniótico, placenta o membranas se presenta en un 17 a 24% (3,6).

La incidencia de muerte fetal es menor 1 a 3%. Ésta ocurre raramente antes de la semana 37 de gestación, el cual se ha relacionado con el desarrollo súbito de una arritmia fetal por depósito de ácidos biliares en las células miocárdicas, o con un espasmo de los vasos placentarios secundario a altos niveles de ácidos biliares en la circulación, provocando disminución de flujos sanguíneos hacia el feto y, por lo tanto, alteraciones en la oxigenación, finalmente la muerte (6).

JUSTIFICACION

Es la hepatopatía relacionada con la gestación más frecuente y la 2ª causa de ictericia en el embarazo. La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo varía entre 0.2 a 5.6% que varía según origen étnico y ubicación geográfica, Se encuentra una asociación en meses más fríos. En México no se cuenta con datos epidemiológicos de esta patología.

El interés primordial de nuestro estudio fue determinar la prevalencia complicaciones perinatales que se presentan en mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en comparación a paciente sanas atendidas en embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad 3 (UMAE) hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez. Se ha correlacionado con complicaciones perinatales importantes, como son amenaza de parto pretérmino, y óbito.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestasis intrahepática es una de las hepatopatías que se presenta de forma más común en pacientes gestantes, se presenta de forma característica entre el segundo y tercer trimestre, siendo más común durante el último trimestre. Se caracteriza por prurito en palmas y plantas, que suele ser de predominio nocturno y se exacerba a medida que avanza el embarazo. Toma relevancia ya que se ha relacionado con muerte fetal de predominio en edad gestacional mayor de 37 SDG, esto debido a que se ha encontrado una correlación entre los niveles elevados de ácidos biliares secundario a elevación de estrógenos en las gestantes, determinándose un pico de los mismos en el tercer trimestre del embarazo. Existe alteración de la vida de la paciente y esta dependerá de la sintomatología que presente. No se cuenta con estudios reportados en México donde se determine la incidencia de esta patología. Esta patología es manejada por servicio de gastroenterología y se ha determinado una correlación importante de los resultados perinatales con respecto a niveles séricos de ácidos biliares, sin embargo no es un estudio con alta sensibilidad o especificidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social?

OBJETIVOS

Objetivo general

Medir y comparar los resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con respecto a pacientes sanas atendidas en la unidad médica de alta especialidad 3 (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia “Dr. Víctor Manuel Espinoza De Los Reyes Sánchez”

Específicos

- Medir y comparar la frecuencia de parto pretérmino en pacientes con y sin colestasis intrahepática del embarazo.
- Medir y comparar la frecuencia de óbito en pacientes con y sin colestasis intrahepática del embarazo.
- Medir y comparar la frecuencia de preeclampsia severa en pacientes con y sin colestasis intrahepática del embarazo.
- Medir y comparar la frecuencia de apgar bajo en pacientes con y sin colestasis intrahepática del embarazo.
- Medir y comparar la frecuencia de peso bajo en pacientes con y sin colestasis intrahepática del embarazo.

HIPÓTESIS

Las pacientes con Colestasis intrahepática del embarazo, tienen 2 a 3 veces más probabilidades de presentar resultados perinatales adversos que las pacientes que no tienen colestasis intrahepática del embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Estudio de casos y controles.

- Porque se hizo una comparación con el grupo control y el de casos: comparativo.
- Por la intervención del investigador: observacional.
- Por la temporalidad de la información: retrospectivo
- Por el número de mediciones del fenómeno: longitudinal.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CNM La Raza.

UNIVERSO DE ESTUDIO: Expedientes 50 mujeres embarazadas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que reportaron en expediente clínico atención por elevación de las enzimas hepáticas y/o colestasis intrahepática del embarazo y 50 expedientes de mujeres sanas del Centro Médico Nacional. “La Raza” UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez” servicio de Ginecología, durante el periodo comprendido de Enero de 2015 a Diciembre de 2017.

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de casos y controles con un radio de 1:1 esperando un poder de 80% y un error alfa 0.5% para obtener un OR de 3, dando un total de 51 pacientes para cada grupo (102), al agregar el 20% estimado de pérdidas da un total de 122 pacientes siendo 61 para cada grupo.

CRITERIOS DE SELECCION

Casos:

Criterios de inclusión:

Expediente clínico completo de pacientes atendidas en la UMAE HGO3 CMN La Raza por diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo y/o elevación de transaminasas.

Que haya finalizado su embarazo en la UMAE HGO3 CMN La Raza.

Controles

Criterios de Inclusión:

Expediente clínico completo de pacientes atendidas en la UMAE HGO3 CMN

Que ingresaron a la unidad médica sin comorbilidad hepática asociada

Que haya finalizado su embarazo en la UMAE HGO3 CMN La Raza

Criterios de exclusión para ambos grupos:

Paciente con diagnóstico de hígado graso

Paciente con colecistitis crónica o agudizada

Pacientes con diagnóstico de hepatitis

Paciente que tenga cérvix corto

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

Para la recolección de datos de este protocolo el Investigador asociado Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benitez, residente de tercer año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, se encargó de hacer revisión de los registros de 50 pacientes que fueron tratadas como colestasis intrahepática del embarazo y 50 pacientes sanas que fueron atendidas en los servicios de Perinatología y Materno fetal de la UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS que estuvieron reportadas en la base de datos, posteriormente se solicitó al servicio de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) a través de un oficio la disposición de expedientes clínicos de las pacientes seleccionadas, donde se buscó la información en cada expediente para el adecuado llenado de la hoja de recolección de datos y esa información fue concentrada a una base de datos por medio del programa Excel; dicha base de datos se proporcionó únicamente a la Dra. Nallely Moreno Uribe, investigador adscrito al Instituto mexicano del seguro social, responsable del trabajo de investigación, para determinar prevalencia de complicaciones perinatales en paciente con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo en La Unidad Médica de Alta Especialidad 3 (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia Dr. Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez. Se realizó cálculo de prevalencia puntual, la cual se estimó con la siguiente fórmula:

Prevalencia puntual = Ct/Nt

Ct= número de casos existentes (prevalentes) en un momento o edad determinados.

Nt= número total de individuos en la población en ese momento o edad determinados.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPEDIENTE (O PREDICTORA)

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/Escala de medición
Colestasis intrahepática del embarazo	Embarazo del segundo o/y tercer trimestre que tenga clínica de colestasis intrahepática y que se haya descartado otras causas ⁽¹⁾	Se tomó en cuenta paciente que tenga diagnóstico consignado en el expediente como colestasis intrahepática	Se obtuvo expediente clínico, de la hoja de ingreso hospitalario.	Cualitativa Nominal Dicotómica SI / NO

VARIABLES DEPENDIENTES (O DE RESULTADO)

Parto Pretermino	Nacimiento antes de las 37 semanas de gestación ⁽¹⁷⁾	Nacimiento antes de las 37sdg	Se obtuvo de la hoja quirúrgica	Cualitativa Nominal Dicotómica SI / NO
Muerte Fetal Intrauterino	La muerte acaecida antes de la expulsión o extracción completa de la madre, del producto de la concepción, cualquiera haya	Que se estableció en el expediente como diagnóstico y estuvo corroborado a la	Se obtuvo de la hoja de egreso hospitalario	Cualitativa Nominal Dicotómica SI / NO

	sido la duración de la gestación ⁽¹⁷⁾	resolución de embarazo		
Apgar al minuto Otra a los 5 min	estado de salud del recién nacido evalúa Frecuencia Cardíaca Esfuerzo Respiratorio Tono Muscular Respuesta a estímulos otorgando puntuación 0 a 3 ≥ 8: bebé en buenas condiciones. 5-7: depresión moderada, pueden ser necesarias algunas maniobras para ayudarlo a respirar. ≤ 4: Depresión Severa. Necesita maniobras de reanimación o resucitación ⁽¹⁸⁾	≥ 8= 0 5-7=1 ≤4=2	Se obtuvo de la hoja de atención de recién nacido establecida por el pediatra	Cualitativa Ordinal SI / NO
Peso bajo para edad gestacional	Cuando éste es inferior al percentil 10 de la distribución de los pesos	Cuando se estableció en la hoja de atención al recién	Se obtuvo expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica SI / NO

	correspondientes para la edad de gestación ⁽¹⁸⁾	nacido por pediatría		
Preeclampsia severa	Es el estado que se caracteriza por la presencia de hipertensión y proteinuria significativa, lo que ocurre por primera vez después de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en el puerperio. También es preeclampsia cuando existe hipertensión en el embarazo y un criterio de severidad aun cuando no haya como son: cefalea persistente o de novo; alteraciones visuales o cerebrales; epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho; dolor torácico o disnea, signos de	Cuando se consignó el diagnóstico en el expediente clínico.	Se obtuvo del expediente clínico	Cualitativa Nominal Dicotómica SI / NO

	<p>disfunción orgánica</p> <p>Hipertensión severa (sistólica ≥ 160 y/ó diastólica ≥ 110 mm Hg); edema agudo pulmonar o sospecha de desprendimiento placentario.</p> <p>Alteraciones de laboratorio:</p> <p>Elevación de creatinina sérica (> 1.1 mg/dL), incremento de AST o ALT (> 70 IU/L) o deshidrogenasa láctica; disminución de plaquetas $< 100,000/ \text{mm}^3$ ⁽¹⁹⁾</p>			
--	--	--	--	--

VARIABLES DESCRIPTORAS

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/ Escala de medición
Edad Materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento	Número de años cumplidos al momento en que se diagnosticó la enfermedad	Se obtuvo expediente clínico, de la hoja de ingreso hospitalario	Cuantitativa discreta (años)

	actual ⁽²⁰⁾			
--	------------------------	--	--	--

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva y de acuerdo a la distribución de los datos, para las variables cuantitativas, se determinaron Medias y DE para datos con distribución Normal. En datos con libre distribución se reportaron Medianas, Moda y Rangos intercuartilares. Se obtuvieron medidas de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas. Con el fin de comparar y encontrar asociaciones entre los grupos (con o sin colestasis) de las variables analizadas se utilizó la prueba de X^2 a un nivel de significación de 0.05.

Para la evaluación de los resultados perinatales preeclampsia, amenaza de parto pretermino, bajo peso al nacer, apgar bajo y muerte intrauterina, se obtuvieron porcentajes y razón de momios para cada uno de ellos.

Se utilizó el programa estadístico SPSS en su versión 20.0.

ASPECTOS ETICOS

(a) Riesgos: De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación es considerado como sin riesgo y se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada (21).

(b) Normas éticas. Los procedimientos se apegaron a las normas de éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

(c) Carta de consentimiento informado. Dado que se trató de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardó de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, se propuso a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se llevará a cabo sin consentimiento informado.

(d) Contribuciones y beneficios. Las pacientes no obtuvieron algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan conocer mejor la enfermedad, dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se revisó de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) Confidencialidad. En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contiene información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información es conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, de igual forma al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

(f) Selección de participantes. La muestra fue conformada por todos los pacientes que cumplan los criterios de selección.

(g) Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este protocolo corresponde de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, a una investigación sin riesgo.

PRODUCTOS ESPERADOS

Síntesis ejecutiva []

Tesis de grado [X]

Artículo científico [X]

Modelo para reproducir []

Aporte a la teoría actual []

Base de datos []

Diagnóstico situacional []

RESULTADOS

Un total de 100 sujetos fueron analizados, 50 para cada grupo (casos y controles), de los cuales la edad mediana fue de 30 años (rango 15 a 43 años) (Tabla 1).

De acuerdo con la Tabla 1, la frecuencia de gestas se distribuyó 41% con 2, 25% con 3, 24% 1, 6% 4 y 4% 5 gestas, con una mediana de 2.0 (rango 1 a 5 gestas); para aborto se tuvo una mediana 0.0 (rango 0 a 3 abortos) el 73% de las mujeres incluidas en el estudio no contaban con este antecedente, seguidas de 5% de las que contaban con antecedente de 2 y 2% que contaban con antecedente de 3 abortos previos; con respecto a la presencia de cesáreas previas se obtuvo una mediana de 1.0 (rango 0 a 4 cesáreas), el 55% tenía antecedente de una cesárea previa, 29% con 2, 3 y 4 cesáreas en el 4% siendo únicamente el 8% aquellas sin el antecedente; el 74% de la muestra no contaba con partos previos, seguido de 15% con un parto, 10% con 2 y 1% con uno, la mediana para esta variable fue de 0.0 (rango 0 a 3 partos).

El promedio de edad gestacional fue de 36.2 ± 3.1 (rango 34.3 a 38.3) (Tabla 1).

Tabla 1. Valores máximos, mínimos y medianas de características generales de la población.

VARIABLE	Mediana	Min	Max
EDAD	30.0	15.0	43.0
EDAD GESTACIONAL	37.0	27.0	41.2
CESÁREAS PREVIAS	1.0	0.0	4.0
GESTAS	2.0	1.0	5.0
ABORTOS PREVIOS	0.0	0.0	3.0
PARTOS PREVIOS	0.0	0.0	3.0

El 2% de las mujeres incluidas en el estudio presentó cuadro de preeclampsia severa (Tabla 2). La distribución entre los grupos fue la misma, (1 y 1) para esta asociación se calculó un OR de 1 (IC 95% 0.60-16.44) con un valor de $P=0.5$, por lo cual se descarta esta asociación, concluyendo que no existe diferencia entre ambos grupos (Tabla 2).

La presencia de parto pretérmino entre los casos fue del 38% contra el 34% de los controles, con un OR para la asociación de 1.18 (IC 95% 0.52-2.69) P=0.34 que no traduce significancia estadística, se acepta a H0 (Tabla 2).

Solo el 18% de los recién nacidos fue reportado con peso bajo para la edad gestacional, así como el 8% de la muestra fue ingresado a la UCIN, no se reportó ningún caso de óbito (Tabla 2).

Se presentó una mayor proporción de peso bajo para la edad gestacional entre mujeres portadoras de colestasis con 20% vs 16% de las que no contaban con este diagnóstico; para esta asociación se determinó un OR de 1.31 (IC 95% 0.47-3.66) con un valor de P=0.30, lo cual no traduce asociación entre las variables (Tabla 2).

Con respecto a la evaluación de APGAR bajo medido al nacimiento, se obtuvo un porcentaje en el grupo control de 11 recién nacidos (22%) y 15 recién nacidos (30%) del grupo de casos. Al comparar la presencia de APGAR bajo relacionado a la presencia de colestasis se obtuvo una Chi cuadrada de 1.73 con un valor de p = 0.42, por lo cual la diferencia no es significativa (Tabla 2).

Tabla 2. Pruebas de Chi cuadrada entre los diferentes grupos.

VARIABLE	SANAS	%	CON COLESTASIS	%	X²	P
PREECLAMPSIA	1	2.00	1	2.00	0.001	0.500
PARTO PRETERMINO	17	34.00	19	38.00	0.043	0.341
PESO BAJO AL NACER	8	16.00	10	20.00	0.067	0.307
APGAR BAJO	11	22.00	15	30.00%	1.730	0.420

Con respecto al riesgo relativo, se encontró un valor de 1.0 para la preeclamsia, 1.11 para el parto pretérmino, 1.25 para la variable peso bajo al nacer y 1.51 para la variable APGAR BAJO (Tabla 3).

Tabla 3. Estimación de riesgo relativo

VARIABLE	SANAS	%	CON COLESTASIS	%	OR
PREECLAMPSIA	1	2.00	1	2.00	1.00
PARTO PRETERMINO	17	34.00	19	38.00	1.11
PESO BAJO AL NACER	8	16.00	10	20.00	1.25
APGAR BAJO	11	22.00	15	30.00%	1.51

El 90% de los casos tuvo una resolución del embarazo por vía abdominal y únicamente el 10% vaginal, para la asociación se calculó una razón de momios de 1.46 (IC 95% 0.43-4.96) $P=0.27$ por lo que se descarta la asociación entre las variables, aceptando la H_0 .

El 88% de los nacimientos fueron vía abdominal, de todos los nacimientos el 36% correspondió a nacimientos pretérmino.

Entre los pacientes ingresados a UCIN la proporción entre madres con y sin colestasis correspondió a 10% de quienes tenían el diagnóstico y 6% de las que no, para esta asociación se obtuvo un OR de 1.74 (IC 95% 0.39-7.71) con una $P=0.24$, por lo que se acepta la hipótesis nula.

Las principales causas para ingreso a protocolo hospitalario correspondieron a las comorbilidades maternas en 56% de los casos, de las cuales las más frecuentes fueron hipertensión gestacional, diabetes mellitus e hipotiroidismo; el 22% de las comorbilidades para ingreso a protocolo hospitalario correspondió a causas fetales (Tabla 4).

Para la relación colestasis y tipo de comorbilidad para ingreso a protocolo hospitalario se observaron 46 casos inherentes a comorbilidades maternas, se realizó para esta asociación una prueba de Chi cuadrada con un valor de 52.96 y valor de $P=0.001$, por lo que se rechaza la hipótesis nula.

Tabla 4. Tipo de comorbilidad para ingreso a protocolo hospitalario.

COLESTÁSIS Y TIPO DE COMORBILIDAD PARA INGRESO A PROTOCOLO HOSPITALARIO				
COLESTÁSIS	FETAL	MATERNA	OTROS	TOTAL
NO	19	10	21	50
SI	3	46	1	50
TOTAL	22	56	22	100

DISCUSIÓN

Basado en la literatura médica internacional se tienen reportes de estudios que hablan de las asociaciones entre diversos factores relacionados con el embarazo y la comorbilidad materna conocida como colestasis intrahepática, en estos reportes se han encontrado diversos resultados que sugieren un aumento de la comorbilidad fetal secundaria a la presencia de esta entidad.^{1,2}

La presencia de alteraciones metabólicas secundarias a esta patología materna está reportada con un aumento de riesgo de resultados adversos de 1-2%.²

En un estudio realizado en Reino Unido se informó de un aumento significativo de riesgo de parto pretérmino OR 2.05 (95% CI: 1.43-2.94), admisión a la unidad neonatal OR 2.34 (95% CI 1.74-3.15) y muerte fetal OR 3.05 (95% CI 1.29-7.21), en comparación con mujeres con embarazos saludables de feto único, con lo que respecta a los resultados de nuestro estudio, se obtuvieron un OR para el parto pretermino de 1.18 (IC 95% 0.52-2.69), admisión a UCIN OR 1.74 (IC 95% 0.39-7.71), sin presencia de muertes fetales.³ Sin embargo, uno de nuestros sesgos es que teníamos el diagnóstico previo y tomando en cuenta los protocolos establecidos de manera internacional sugieren la interrupción de la gestación alrededor de las 37 semanas. Otro sesgo que fue identificado fue el no haber tomado como comorbilidad la ruptura prematura de membranas, ya que fue una de las condicionantes para interrupción de embarazo en embarazos pretermino.

No se ha establecido incidencia de colestasis intrahepática y preeclampsia como complicación, pero si como diagnóstico diferencial, esto se confirmó al obtener un OR de 1 (IC 95% 0.60-16.44) para esta asociación.¹⁶

No se observa concordancia entre los datos reportados en la literatura con los datos obtenidos del estudio.

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentran el haber incluido a todas las pacientes disponibles dentro de la muestra y la facilidad de recolección de datos al tratarse de un centro de referencia. Se propone la complementación de este estudio mediante un mayor tamaño de muestra y cambios en la

recolección de datos, para obtener resultados con mayor plausibilidad y consistencia, y de esta forma realizar la asociación de las variables encontradas con mayor frecuencia y determinar el riesgo que confieren entre este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticas ni clínicamente significativas en cuanto a los resultados perinatales entre los grupos diagnosticados con y sin colestasis intrahepática del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. 1984;22:91-4.
2. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Br J Obstet Gynaecol 1988;95:1137-43.
3. Geenes V, Chappell L, Seed P, Steer P, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology 2014;59:1482-91.
4. Williamson C. Colestasis intrahepatica del embarazo. The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014;124:120-33.
5. Mei Y, Gao L, Lin Y, Luo D, Zhou X and He L. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies. 2017;1:1-5.
6. Quiñones M, Zúñiga J, Silverio D et al. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. 2017;11:17-22.
7. Morales D, Jiménez L. Colestasis intrahepatica gestacional. Revista médica de Costa Rica y Centroamerica XIX. 2012; 602:199-204.
8. Li L, Chen Y, Yang Y, Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. 2017:1-7.
9. Consenso FASGO. Colestasis Intrahepática Gestacional. 2016:1-13.
10. Medina L, Jáuregui J, Medina R et al. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecol Obstet Mex. 2012; 80:285-294.
11. Cerrillo M; Aguero A; Aviles, C et al. Colestasis gravidica: Etiología, Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. Revistas científicas de America Latina y el Caribe, España y Portugal. 2005;1:1-15.
12. Raiford. D. Pruritus associated with cholestasis. An International Journal of Medicine 1995; 88:603-607,
13. Poma P. Colestasis del Embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstétrica. 2013; 59:213-224.
14. Vizcaíno F, Fernández A, Leguizamón G. Colestasis Intrahepática Del Embarazo. Revista de Endocrinología y Reproducción. 2007;16:39-41.

15. Sepúlveda A, Hasbun J, Valdés E al et. Serie guías clínicas: Colestasia intrahepática del embarazo. Rev Hosp Clín Univ Chile 2015; 26: 63–72.
16. Beaglehole R. Bonita R. Kjellstrom T. Epidemiología básica. 2nd ed. Washington; Organización Panamericana de la Salud. 2008. pp. 1-179.
17. Bajo Arenas. Melchor Marcos. Mercé LT. Fundamentos de obstetricia.2007;55:1-79.
18. Martínez y Martínez Roberto. Salud y Enfermedad del niño y del adolescente. 6ªEdición. Guadalajara, Jalisco; El Manual Moderno. 2009. pp 1- 1849.
19. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención, Secretaría de Salud, 09/03/2017.
20. Real Academia Española. 2017.
21. Diario oficial de la federación. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud.1987.

ANEXO 1.

Instrumento de recolección de datos

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

DATOS GENERALES.

Folio:	
Edad materna:	
Menarca:	
Gestas: partos, abortos, cesáreas.	
Motivo de ingreso a protocolo hospitalario:	
Edad gestacional	

Parto pretermino	
Parto y fecha	
Cesárea y fecha	
Diagnóstico preoperatorio	
Apgar bajo al nacer	
Peso bajo para edad gestacional	
Óbito	
Ingreso a UCIN	
Preeclampsia severa	

ANEXO 2.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cronograma	Enero 2018	Febrero 2018	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo 2018	Junio 2018	Julio 2018
Revisión bibliografía y elaboración de protocolo	X	X	X	X	X	X	X
Presentación del proyecto				X			
Recolección de datos					X		
Análisis de los resultados						X	
Reporte final y entrega de tesis.							X

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD							
	CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)							
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN								
Nombre del estudio:	Prevalencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo la Unidad de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 (UMAE), Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social.							
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA							
Lugar y fecha:	NO APLICA							
Número de registro:	NO APLICA							
Justificación y objetivo del estudio:	Medir y comparar los resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo con respecto a pacientes sanas atendidas en la unidad médica de alta especialidad 3 (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia "Dr. Víctor Manuel Espinoza De Los Reyes Sánchez"							
Procedimientos:	NO APLICA							
Posibles riesgos y molestias:	NO APLICA							
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Las pacientes no obtendrán algún beneficio							
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	NO APLICA							
Participación o retiro:	NO APLICA							
Privacidad y confidencialidad:	En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarlas, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave, al difundir los resultados de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.							
En caso de colección de material biológico (si aplica):								
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 10%; text-align: center;"> <input type="checkbox"/> </td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> </td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> </td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.							
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.							
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.							
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	NO APLICA							
Beneficios al término del estudio:	NO APLICA							
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:								
Investigador Responsable:	Dra. María Nallely Moreno Uribe							
Colaboradores:	Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benitez							
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx								
_____ Nombre y firma del sujeto Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma		_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio								
Clave: 2810-009-013								