

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3**

Título:

**ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA COMO
PREDICTORES DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO**

REGISTRO R-2019-3504-004

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

PRESENTA DR. ESTEBAN FERNANDO CRESPO ZHINDÓN

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR. EDWIN MENDOZA RAMIREZ

INVESTIGADOR (ES) ASOCIADO (S):

DRA. MARIA NALLELY MORENO URIBE

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DE 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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

NOMBRE: DR. EDWIN MENDOZA RAMIREZ

AREA DE ADSCRIPCIÓN: SERVICIO DE PERINATOLOGÍA DE LA UMAE HGO N3 CMN
“LA RAZA” IMSS CIUDAD DE MÉXICO

DOMICILIO: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación
Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

TELEFONO CELULAR: 556 – 034 – 64 – 60

CORREO ELECTRONICO: marxlenin68@hotmail.com

ÁREA DE ESPECIALIDAD: Ginecología y Obstetricia, Subespecialidad en Medicina
Materno Fetal

MATRICULA: 99058307

INVESTIGADORES ASOCIADOS

NOMBRE: DRA. MARIA NALLELY MORENO URIBE

ÁREA DE ADSCRIPCIÓN: SERVICIO DE MATERNO FETAL DE LA UMAE HGO N3
CMN “LA RAZA” IMSS CIUDAD DE MÉXICO

DOMICILIO: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación
Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

TELEFONO CELULAR: 015523805756

CORREO ELECTRONICO: moreno.uribe.nallely@gmail.com

AREA DE ESPECIALIDAD: Ginecología y Obstetricia, Subespecialidad en Medicina
Materno Fetal / Medicina Critica en Obstetricia

MATRICULA: 98368188

NOMBRE: DR. ESTEBAN FERNANDO CRESPO ZHINDÓN

DOMICILIO: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02970.

ÁREA DE ADSCRIPCIÓN: UMAE HGO N3 CMN "LA RAZA" IMSS CIUDAD DE MÉXICO

TELEFONO CELULAR: 554 – 923 – 47 – 92

CORREO ELECTRONICO: estebancrespoz@hotmail.com

AREA DE ESPECIALIDAD: Ginecología y Obstetricia

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZÓ EL PROYECTO

UNIDAD: UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS
Ciudad de México

DELEGACIÓN 2 Norte DF

DIRECCIÓN: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

CIUDAD: México.

TELÉFONO 55-57-24-59-00 extensión 23667



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 CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 20180723.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Lunes, 07 de enero de 2019.**

**DR. MENDOZA RAMIREZ EDWIN
P R E S E N T E**

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

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA COMO PREDICTORES DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

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-2018-3504-004

ATENTAMENTE

ROSA MARÍA ARCE HERRERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

FIRMAS DE AUTORIZACION:

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

DR. JUAN ANTONIO GARCIA BELLO
JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD

DR. EDWIN MENDOZA RAMIREZ
TUTOR DE TESIS

AGRADEZCO Y DEDICO

En primer lugar a Dios, por ser el principio y fin de todos los proyectos de mi vida que poco a poco se han ido construyendo, a mi familia pilar fundamental de este proyecto especialmente a mi madre, padre, hermanas, sobrinos, y demás familiares cercanos que estuvieron ahí para brindarme su cariño y comprensión cuando más lo necesité; a mi abuelita Maru que está en el cielo y que seguramente estará orgullosa por cumplir lo que tanto quería.

A mis grandes amigos y compañeros de la residencia que estuvieron en momentos buenos y malos, demás está por decirles que siempre los recordaré.

Gracias a TI por estar desde un principio en este camino.

INDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8-10
Marco Teórico		11-15
Justificación		16
Pregunta de Investigación		16
Objetivo(s)		17
Hipótesis		18
Material y métodos		
	Diseño	19
	Universo de trabajo	19
	Lugar donde se desarrollará	19
	Descripción general del estudio	19
	Aspectos estadísticos (incluido el tamaño de muestra)	20-21
	Variables	21-24
	Descripción del Procedimiento	20
	Plan de Análisis Estadístico y Procesamiento de Datos	24
Aspectos éticos		25-26
Resultados		27-31
Discusión		32-33
Anexos		34-35
Referencias Bibliográficas		36-40

RESUMEN

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA COMO PREDICTOR DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO EN HGO3 EN EL PERIODO DE 2014-2016

Introducción: La Colestasis Intrahepática (CIE) es la enfermedad hepática del embarazo más común. La Restricción del Crecimiento Intrauterino en casos de muerte fetal intrauterina en mujeres con CIE, es debida a insuficiencia uteroplacentaria. La anomalía de laboratorio más frecuente observada en el CIE es elevación de la concentración sérica total de ácidos biliares (TBA). Otras las anomalías incluyen elevaciones de bilirrubina, Alanina Aminotransferasa, Aspartato Aminotransferasa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transferasa. No hay consenso sobre la asociación de la elevación de las enzimas hepáticas y los resultados perinatales.

Objetivo: Describir la asociación entre los niveles séricos de aminotransferasas al momento de diagnóstico y resultados perinatales adversos en pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS en el año 2015-2017.

Tipo de estudio: Analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo.

Material y métodos: Se revisaron registros de admisión de las pacientes que cursaron con CIE que cumplieron los criterios de selección y se recopilaron los valores de ALT y AST más altos durante el embarazo y los resultados perinatales adversos. Se presenta la estadística descriptiva con frecuencias y proporciones, medias y desviaciones estándar, medianas y rangos.

Resultados: Fueron analizados 50 sujetos con edad de 30 años (15-42), edad gestacional de resolución del embarazo 37 semanas (22-39) y peso fetal 2625 gr \pm 587 grs. El prurito se presentó en 88%, la ictericia en 14% y otros síntomas en 6%. La AST fue de 112 U/L (14-459) y ALT 174.5 U/L (10-1159). Diez por ciento de los recién nacidos presentaron líquido amniótico con tinte meconial +, 12 % ++, y 8% +++; 28% parto pretérmino, 8% sufrimiento fetal agudo y 1% óbito. No hubo restricción de crecimiento intrauterino y 30% no tuvieron repercusiones perinatales. Dada la baja frecuencia de resultados perinatales adversos no se pudo establecer un punto de corte en la curva

ROC. No hubo asociación entre las concentraciones de AST y ALT maternas y la presencia de resultados perinatales adversos.

Conclusiones: Los puntos de corte de valores de TGO y TGP no resultaron determinantes para los resultados perinatales adversos presentados en nuestra serie de pacientes. No hubo asociación entre las concentraciones de AST y ALT maternas y la presencia de resultados perinatales adversos.

Palabras Clave: Colestasis, Resultados Perinatales Adversos, TGO y TGP

MARCO TEORICO:

La Colestasis Intrahepática del embarazo (CIE) es la Enfermedad hepática asociada al embarazo más común, y su incidencia varía ampliamente entre varios informes.¹⁻²

Su prevalencia se sitúa entre el 0,5% y el 1,5% en Europa y el 0,3% los Estados Unidos, según la etnia.^{1,3,4} Las más altas frecuencias se registran en Chile, Bolivia y Escandinavia, un hallazgo atribuido a factores dietéticos.⁵ Sin embargo, la prevalencia ha bajado recientemente de 11,8 a 27,7% a 1,4 a 4,0% en Chile. Durante el mismo período, la prevalencia Escandinavia disminuyó del 2,0% al 0,1 al 1,5%.

Los factores de riesgo para CIE incluyen etnicidad, embarazo gemelar, técnicas de reproducción asistida, hepatitis C, edad materna avanzada, antecedentes familiares de enfermedad biliar, preeclampsia y CIE. ³⁻⁵

La etiología de la CIE es heterogénea y aun no se comprende, se han dispuesto varias teorías, una de ellas relacionada con la deficiencia en selenio, un cofactor para varias enzimas hepáticas oxidativas, que al parecer es el punto clave para conducir a la formación de bilis defectuosa o alteración en su secreción.⁶⁻⁷⁻⁸.

La interacción entre los niveles de esteroides, selenio y la enzima selenio glutatión peroxidasa a nivel molecular del hepatocito es complejo. A medida que aumentan los niveles de estrógeno durante el embarazo, el estrés oxidativo en el hígado también aumenta. En pacientes con niveles bajos de selenio y glutatión peroxidasa, el daño oxidativo de los estrógenos no puede ser adecuadamente compensado. Esto provoca daños en el hepatocito con disminución en su capacidad de excretar la bilis.⁸⁻⁹

Estudios recientes se han centrado en el papel aberraciones genéticas en la etiología de la CIE. Esto podría explicar la agrupación familiar y étnica de este trastorno, la alta tasa de recurrencia de CIE, y la presencia de 12 veces más riesgo de desarrollar CIE en las hermanas de los pacientes afectados. ¹⁰

Los genes candidatos que causan CIE se sugirieron después de la identificación de genes mutados en la colestasis hereditaria, particularmente la colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 1 a 3 (PFIC1-3) y colestasis intrahepática benigna recurrente (BRIC).¹⁰

Jacquemin et al fueron los primeros en aportar pruebas genéticas del CIE. Describieron el defecto génico heterocigótico en la glicoproteína de la proteína 3 resistente a múltiples fármacos (MDR3), un translocador de fosfolípidos canaliculares involucrados en la

secreción de fosfolípidos 11,12. Tales mutaciones pueden alterar el tráfico de ácido biliar, lo que a su vez conduce a una colestasis. De hecho, el gen más comúnmente estudiado es ABCB4, que codifica MDR3. Una variante común de ABCB4 se ha relacionado con el desarrollo de formas graves de CIE .13

Los síntomas típicamente ocurren en el tercer trimestre del embarazo, cuando los niveles de estrógeno y progesterona están en su máximo. Además, los síntomas se resuelven después de que los niveles hormonales se hayan normalizado. 6-9

El prurito es clásicamente descrito en todo el cuerpo, que suele ser localizado en las palmas de las manos y en las plantas de los pies antes de que se extienda a todo el cuerpo, de predominio nocturno y se convierte progresivamente más grave con el avance de la gestación. No hay lesiones dermatológicas asociadas características aparte de escoriaciones de la piel. Sin embargo, el prurito es común en el embarazo y, por lo tanto, el diagnóstico de CIE consiste en descartar otras etiologías como hepatitis autoinmune, hepatitis B, hepatitis C, y la enfermedad de la vesícula biliar.¹ Se cree que el prurito es secundaria a la acumulación de sales biliares en la piel. 6

La ictericia leve se desarrolla en 10 a 15% de los casos, y la esteatorrea es un síntoma menos frecuente. Otros síntomas incluyen anorexia, malestar y dolor abdominal. 1

La anomalía de laboratorio más frecuente observada en el CIE es elevación de la concentración sérica total de ácidos biliares (TBA). En un estudio, $TBA > 11,0 \mu\text{mol} / \text{L}$ se mostró el más predictivo en el diagnóstico precoz de la CIE.¹⁵ Sus valores varían dependiendo del método de medida utilizada, estado de ayuno, población estudiada edad gestacional al momento del diagnóstico. El valor sugerido para el diagnóstico de CIE es de 10 a 14 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Los ácidos biliares son informados como ácido cólico (CA), ácido quenodesoxicólico (CDCA), ácido desoxicólico y su suma como bilis total.⁶

Otras anomalías incluyen elevación de bilirrubina, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, y gamma glutamil transferasa.¹⁶ Sin embargo, no hay consenso sobre el nivel de corte de la elevación de las enzimas hepáticas en el diagnóstico de CIE. 17

El deterioro hepático es típicamente transitorio con pruebas de función hepática normales a las 28 semanas después del parto. En algunos casos, la persistencia de anomalías hasta 34, 45 y 82 semanas después del parto. 1

Existe una asociación clara entre CIE y una frecuencia más alta de sufrimiento fetal, parto pretérmino, muerte fetal inexplicable y liquido meconial, 18-23 Estudios anteriores reportaron tasas de mortalidad perinatal tan altas como 11%, aunque literatura más reciente estima la tasa de mortalidad del 3,5% .19-20, Williamson et al informaron una alta tasa de mortalidad del 7% y el 90% de los casos posteriores a las 37 SDG.

Glantz et al informaron un aumento de la tasa de complicaciones niveles de TBA > 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$.45, un estudio más reciente incluso declaró que la tasa de complicación aumentó sólo cuando los niveles de TBA superó los 100 $\mu\text{mol} / \text{L}$. 26

Hasta ahora, el mecanismo de los efectos adversos en el CIE no se entiende completamente. La bilis se conjuga con taurina o glicina en el hígado antes de ser secretada. Los estudios han demostrado que el aumento excesivo del ácido biliar derivados, principalmente los ácidos biliares tauro conjugados, causan actividad cardíaca en ratas mediada por su acción receptores muscarínicos M2, lo que podría explicar en parte anomalías cardíacas y muerte cardíaca súbita en lactantes.22-23

Se demostró además que la bilis produce vasoconstricción a nivel placentario. Los vasos de las vellosidades lobulares de la placenta son de dos tipos, unos con músculo liso circundante y otros carentes del mismo. Un estudio ha demostrado que las placentas de los pacientes con CIE tienen un flujo vascular disminuido en los vasos lobulares con músculo liso que llevan a una reducción del 29% volumen vascular de las vellosidades lobulares.27 Además, se han documentado la presencia de niveles de tensoactivos biliares en pulmones, lo que lo convierte en un factor de riesgo para el desarrollo síndrome de distrés respiratorio (RDS) incluso con pulmones maduros. La duración de la exposición y cantidad de bilis fueron los dos factores en el desarrollo de SDR.27

La reducción de las tasas de mortalidad perinatal observada podría atribuirse en parte a una vigilancia más estrecha embarazo y parto electivo a las 37 semanas de gestación.2

Sin embargo, en la actualidad, no existe un método ideal de vigilancia fetal en pacientes con CIE. A pesar de ello, el uso de pruebas de bienestar fetal podría dar seguridad para la madre y el médico en el momento en que se realiza y podría incidentalmente capturar el evento anóxico agudo.27

Generalmente, la restricción del crecimiento intrauterino en casos de muerte fetal intrauterina en mujeres con CIE, es debida a insuficiencia uteroplacentaria, sin embargo, el seguimiento continuo en estos casos no es objetivo. 27

Hasta ahora, no ha habido directrices claras para la edad gestacional adecuada para el parto de pacientes con CIE. 27

El objetivo es reducir los síntomas en la madre y disminuir el riesgo de sufrimiento fetal, muerte fetal repentina y Parto prematuro. Las opciones de manejo pueden dividirse en expectante y activo. 27

El uso de manejo expectante conlleva el riesgo de un resultado adverso del embarazo. Alsulyman et describe un riesgo de resultado perinatal adverso en pacientes con CIE y mayor incidencia de muerte fetal incluso después pruebas de bienestar fetal normales. 18

El manejo activo se define de forma diferente, pero en la mayoría de los casos, una vigilancia fetal más cercana, amniocentesis a las 36 semanas para la detección de meconio y documentación de la madurez pulmonar y la inducción del parto a las 37 semanas. La inducción a las 37 semanas se basa sobre el hecho de que la mayoría de los casos de mortinatos descritos en la literatura ocurrieron cerca de 38 semanas de gestación.1, 28

En un estudio, la amniocentesis fue capaz de detectar líquido meconial en menos de la mitad de los casos. La presencia de líquido amniótico teñido de meconio es un muy mal indicador del resultado fetal, con porcentajes de muerte intrauterina fetal asociado con esta condición tan alta como 86 a 100% .20

Los niveles de TBA parecen ser un actor importante en las opciones del manejo. Se encuentra una asociación lineal entre los niveles de TBA y las complicaciones fetales. Lee et al mostraron un 19,7% mayor riesgo de paso de meconio por cada 10 $\mu\text{mol} / \text{L}$ en la concentración de TBA. Glantz et al en su estudio sobre los niveles de ácido biliar y las tasas de complicaciones fetales no reporto complicaciones hasta que los niveles de TBA excedieron los 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Por consiguiente, manejo expectante podría ser razonable y rentable cuando los niveles de TBA son inferiores a 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$. 29

El manejo de los pacientes con CIE sigue siendo controvertido. Algunos estudios apoyan la práctica de manejo activo y la reducción de los resultados sin mortalidad fetal. Otros lo apoyan, pero al mismo tiempo no puede ignorar los mayores riesgos asociados con la inducción del parto prematuro, como el aumento cesáreas y los mayores riesgos de admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales.30

El Royal College of Obstetricians reportan que no hay pruebas suficientes para apoyar o refutar la práctica popular de la inducción temprana y que el tratamiento de los pacientes con CIE y el tiempo de parto debe ser individualizado; basado en el peso, el riesgo de prematuridad y el riesgo de muerte fetal intrauterina.³¹

Finalmente, Ali Ekiz, Basak Kaya, Muhittin Eftal Avci, Ibrahim Polat, Selin Dikmen, Gokhan Yildirim encontraron en su estudio que la alanina aminotransferasa podría predecir resultados perinatales adversos con 76.47% de sensibilidad y 78.38% de especificidad, y el valor de corte fue de 95 UI / L. Entre los pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, aquellos con resultados perinatales adversos eran significativamente mayores, tenían un diagnóstico más temprano y tenían niveles más altos de alanina aminotransferasa. Utilizando el valor de corte antes nombrado, las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo tuvieron un riesgo 3,54 veces mayor de resultados perinatales adversos, concluyeron los pacientes con colestasis intrahepática del embarazo y niveles elevados de alanina aminotransferasa deben ser seguidos por posibles resultados perinatales adversos y alta mortalidad. ³²

JUSTIFICACION

Las alteraciones bioquímicas relacionadas con CIE y sus repercusiones clínicas están asociadas a los niveles de ácidos biliares por arriba de 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$. Sin embargo, no en todos los centros hospitalarios se encuentran disponibles como es el caso de nuestra UMAE.

Por tal motivo se han estudiado otras enzimas que tenga relación con los resultados perinatales adversos como AST y ALT como predictores de riesgos para desarrollar complicaciones perinatales.

No existe suficiente bibliografía en cuanto a la asociación en el punto de corte de elevación de aminotransferasas séricas y resultados perinatales adversos en servicios en los cuales no se cuente con Ácidos Biliares por lo que se ve la necesidad de esta clase de estudios para hospitales en los cuales no se cuenta con el estándar de oro y se podría beneficiar pruebas disponibles como predictor de morbimortalidad perinatal.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación significativa entre los niveles séricos de aminotransferasas y los resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito) en pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo?

OBJETIVOS

GENERAL:

En pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS de enero de 2015 a diciembre 2017:

Medir la asociación entre los niveles séricos de aminotransferasas y los resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito)

ESPECIFICOS:

En pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN "La Raza" del IMSS de enero de 2015 a diciembre 2017:

Identificar los puntos de corte de los niveles de AST y ALT como predictor de resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito)

Comparar los niveles séricos de AST y ALT entre las pacientes cuyos recién nacidos presenten resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito) vs los que no los presenten.

*= Ajustando por potenciales confusoras: Preeclampsia Severa, Diabetes gestacional, Cervicovaginitis, Infección de Vías Urinarias.

SECUNDARIOS:

Conocer los resultados perinatales adversos más comunes con esta patología

Determinar la edad gestacional promedio de resolución de embarazo en estas pacientes

Conocer el porcentaje de pacientes que no tuvieron complicaciones perinatales con esta patología

HIPOTESIS:

El punto de corte de los niveles de ALT como predictor de resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito) será de 95 U/L.

Los niveles séricos de AST y ALT entre las pacientes cuyos recién nacidos presenten resultados perinatales adversos (restricción del crecimiento, parto pretérmino, sufrimiento fetal, óbito) serán significativamente mayores que los que no los presenten

*= Ajustando por potenciales confusoras: Preeclampsia Severa, Diabetes gestacional, Cervicovaginitis, Infección de Vías Urinarias.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de Estudio

Por la intervención del investigador: Observacional.

Por el procesamiento de los datos: Analítico.

Por la el número de veces que se mide la variable de resultado: Longitudinal

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Retrospectivo

Diseño de la investigación

Analítico, observacional, longitudinal y retrospectivo.

Universo de Trabajo

Expedientes clínicos completos de las pacientes atendidas por diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital de Gineco Obstetricia 3 “La Raza” en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2017

Lugar de realización

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Perinatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia UMAE HGO 3 “La Raza”

Muestra

Todos los expedientes clínicos completos pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo manejadas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “La Raza” en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2017.

Tipo de muestreo: No aplica.

Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra fueron TODOS los casos reportados en el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Todos los expedientes clínicos completos
- De las pacientes con el Diagnostico de Colestasis Intrahepática del Embarazo
- Atendidas en el Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 “La Raza”
- En el periodo comprendido de enero de 2015 a diciembre 2017

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Embarazos múltiples
- Falta de Seguimiento
- Parto en otro hospital
- Registros médicos incompletos
- Presencia de otras enfermedades tales como enfermedades hepáticas crónicas, infecciones víricas en curso afectando el hígado, colelitiasis sintomática, enfermedades de la piel y trastornos alérgicos.
- Enfermedades autoinmunes (LES, SAFF)
- Pacientes con fetos con malformaciones documentadas en el expediente clínico.
- Pacientes con anormalidades placentarias (malformaciones, inserciones anómalas) documentadas en el expediente clínico.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES PREDICTORAS

ALANINO AMINO TRANSFERASA (ALT):

Definición: La alanino aminotransferasa (ALT), también llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) es una enzima que cataliza la transferencia de un grupo amino (NH_2) de la alanina al ácido α -cetoglutárico dando lugar a piruvato y glutamato. 35

Definición Operacional: se tomó en cuenta el nivel mayor reportado por el laboratorio durante el seguimiento de cada paciente.

Tipo de Variable: Cuantitativa continua.

Escala de Medición: U/L

ASPARTATO AMINO TRASNFERASA (AST):

Definición: enzima cataliza la reacción de transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato, formándose L-glutamato y oxaloacetato. Esta enzima utiliza el piridoxal 5'-fosfato como cofactor. 35

Definición operacional: se tomó en cuenta el nivel mayor reportado por el laboratorio durante el seguimiento de cada paciente.

Tipo de Variable: Cuantitativa continua

Escala de Medición: U/L

VARIABLES DE RESULTADO

RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO:

Definición: La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) es la insuficiente expresión del potencial genético de crecimiento fetal. 36

Definición Operacional: fue el resultado al realizar USG posterior al diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo y se tomó en cuenta fetos cuyo percentil de crecimiento sea menor a 10, sub clasificándolos en diferentes categorías según su fisiopatología y severidad. En caso de que la paciente tenga dos USG o más se consideró el que muestre mayor restricción del crecimiento.

Tipo de Variable: Cualitativa ordinal

Escala de Medición: No, I, II, III o IV.

PARTO PRETÉRMINO:

Definición: Es aquel nacimiento de niño nacido vivo ocurrido entre las 22 y las 36,6 semanas de gestación. 37

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

SUFRIMIENTO FETAL:

Definición: situación permanente o transitoria, de diversa etiología, que se caracteriza por hipoxia, hipercapnia y consecuentemente acidosis y otras anomalías de la homeostasis y del intercambio gaseoso materno fetal a nivel placentario. 38

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

ÓBITO FETAL:

Definición: muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción independientemente de la edad de la duración del embarazo, a partir de la semana 22 o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gr. 39

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico.

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

VARIABLES POTENCIALMENTE CONFUSORAS

PREECLAMPSIA SEVERA:

Definición: 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 de 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 disfunción orgánica, 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 UI/L) o deshidrogenasa láctica; disminución de las plaquetas ($<100.000/mm^3$). 40

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal Dicotómica

Escala de Medición: SI/NO

INFECCION DE VIAS URINARIAS

Definición: Existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas. Son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial. 34

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

CERVICOVAGINITIS

Definición: Se entiende por cervicovaginitis infecciosa a la inflamación de la mucosa vaginal, cuya causa generalmente se debe a infecciones por hongos (cándida), bacterias (vaginosis) y protozoario por tricomona vaginales. 41

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

DIABETES GESTACIONAL

Definición: La diabetes mellitus gestacional es un padecimiento caracterizado por la intolerancia a los carbohidratos con diversos grados de severidad que se reconoce por primera vez durante el embarazo y que puede o no resolverse después de éste. 42

Definición Operacional: se tomó en cuenta si la paciente tuvo o no este resultado según el expediente clínico

Tipo de Variable: Cualitativa nominal

Escala de Medición: SI/NO

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

1. El Dr. Esteban Crespo Zhindón y el Dr. Edwin Mendoza Ramírez acudimos a los censos del Servicio de Perinatología para identificar los casos de hospitalización por Colestasis Intrahepática del Embarazo diagnosticados en Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN "LA RAZA" del IMSS de enero 2015 a diciembre del 2017.
2. Una vez elaborado el listado, Dr. Esteban Crespo Zhindón y el Dr. Edwin Mendoza Ramírez acudimos al archivo clínico a solicitar los expedientes
3. Se buscaron en los expedientes clínicos las variables a estudiar y se llenaron las hojas de colección de datos, y se transcribieron estos datos a una hoja de Excel creada para el análisis estadístico posterior.
4. El Dr. Esteban Crespo Zhindón elaboró y transcribió los datos a SPSS y la Dra. Nallely Moreno Uribe llevó a cabo el análisis estadístico.
5. Dr. Esteban Crespo Zhindón, la Dra. Nallely Moreno Uribe y el Dr. Edwin Mendoza Ramírez redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar si su distribución fue normal, o mediana y rangos mínimos y máximos en caso de tener libre distribución.

Para el análisis bivariado: Se intentó separar dos grupos utilizando el percentil 95 de niveles séricos de TGO y TGP, sin embargo, solo quedaban dos casos por arriba de estos niveles, dada la distribución de las variables. Se realizó también una Curva ROC para dividir a la población intentando encontrar el mejor punto de corte para definir la población que tuvo resultados perinatales adversos, pero no se pudo delimitar un buen punto de corte. Por lo que únicamente se reportan los resultados descriptivos.

ASPECTOS ÉTICOS

(a) 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 y el recién nacido.

(b) Los procedimientos se apegan a las normas 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) Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará 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 lleve a cabo sin consentimiento informado, aprobándolo.

(d) 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 van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

(e) 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 será 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) La muestra fue conformada por TODOS los pacientes que cumplieron los criterios de selección.

PRODUCTOS ESPERADOS

Síntesis ejecutiva	
Tesis de grado	X
Artículo científico	X
Modelo para reproducir	
Aporte a la teoría actual	
Base de datos	
Diagnóstico situacional	
Otros	

RESULTADOS:

Un total de 50 sujetos fueron analizados con diagnóstico clínico de Colestasis Intrahepática del Embarazo representando una prevalencia de 8.3 por cada 1000 nacidos vivos. De los cuales la edad mediana fue de 30 años (rango de 15-42 años) (Tabla 1). La edad promedio en la cual se realizó el diagnóstico fue de 32.8 semanas (rango de 16-38 semanas), en donde la mayoría de ella se caracterizaba por ser su primera gestación; la edad promedio de resolución del embarazo fue de 37 semanas (rango de 22-39 semanas).

El prurito se presentó en un 88 %, e ictericia y otros síntomas estuvieron ausentes en un 86% y 94%.

Dentro de los resultados perinatales adversos (Tabla 2) se observó que en un 70% de pacientes de ellos presentaron un líquido amniótico claro, 10% tinte meconial +, 12 % tinte meconial ++, y 8% meconio +++.

Parto Pretérmino alcanzó hasta un 28%, seguido de sufrimiento fetal agudo en un 8% y óbito fetal en un 1%; en nuestra serie de pacientes no se encontró restricción de crecimiento intrauterino y en un 30 % fueron productos sin repercusiones perinatales reportadas en el expediente.

La Edad Gestacional tuvo como edad media 37 semanas de Gestación con un mínimo de 22 semanas de gestación y un máximo de 40 semanas de gestación, y el peso fetal promedio fue 2625 gr \pm 587 gr

Cabe recalcar que un 14 % de las pacientes ingreso a terapia intensiva neonatal sin embargo 72% asociado síndrome de Distrés respiratorio Agudo relacionados con Parto Pretérmino y en un 28 % asociado a Prematurez.

Como se muestra en la Grafica 1 se realizó curvas ROC comparando los valores de AST y ALT con resultados perinatales adversos sin embargo no se pudo realizar con un punto de corte específico para determinar a esta como prueba válida para resultados perinatales adversos.

Como se observa en la Grafica 2, el área bajo la curva de los niveles de AST fue 0.527 ± 0.91 (IC 95% 0.348, 0.706, $p= 0.771$) y el área bajo la curva de los niveles de ALT fue 0.527 ± 0.91 (IC 95% 0.348, 0.706, $p= 0.160$) con punto de corte no concluyente para resultados perinatales adversos.

Como se observa en la tabla 3, las características de AST fue de una media de 112 U/L con un mínimo de 14 U/L y un máximo de 459 U/L (Tabla 3) y para ALT fue una mediana de 174.5 U/L con un mínimo de 10 U/L y un máximo de 1159 U/L

Tabla 1 Características generales de las pacientes que ingresan con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante el periodo enero 2015- diciembre 2016

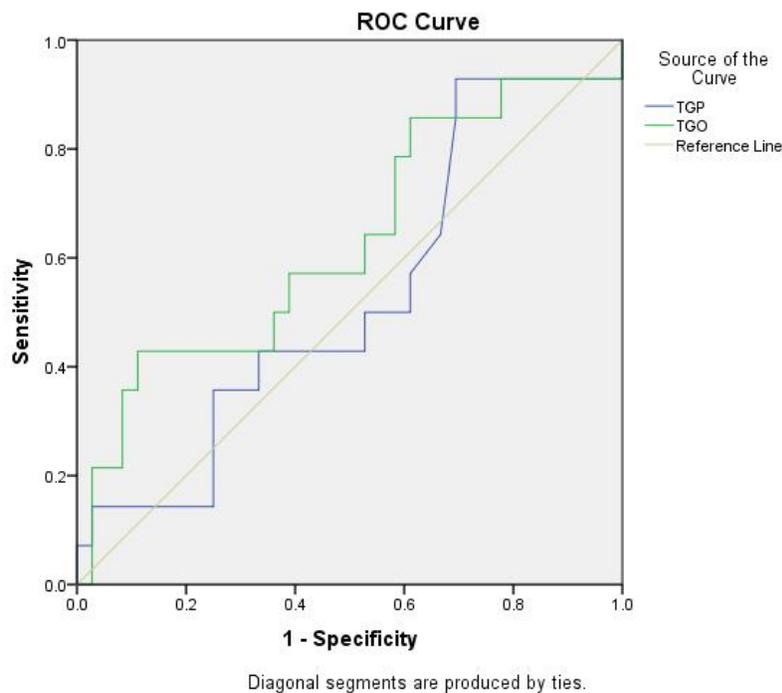
Característica	Mediana (Rango)
Edad (años)	30 (15-42)
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	32.8 (16-38)
Antecedente de colestasis intrahepática del embarazo	2(1-2)
Partos previos (n)	0(0-3)
Abortos previos (n)	0 (0-2)
Cesáreas previas (n)	1 (1-5)
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	37 (22-39)
Síntomas	% (N)
Prurito (%)	88% (44)
Ictericia (%)	14%(7)
Otros síntomas (%)	6%(3)

Las variables cualitativas se expresan en frecuencias y proporciones. Las variables cuantitativas, tuvieron libre distribución y se expresan en medianas y rangos mínimos y máximos

Tabla 2 Resultados perinatales adversos de las 50 pacientes que ingresan con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante el periodo enero 2015- diciembre 2016

Característica	N (%)	
Características de Líquido Amniótico	Claro	35 (70%)
	Meconio +	5 (10%)
	Meconio ++	6 (12%)
	Meconio +++	4 (8%)
Parto Pretérmino	14 (28%)	
Sufrimiento Fetal Agudo	4 (8%)	
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	7 (14%)	
	Prematurez 2 (28%) Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo 5(72%)	
Óbito	1 (1%)	
Retardo de Crecimiento Intrauterino	0 (0%)	
Otros	6 (12%)	
Ninguna	30 (60%)	

GRÁFICA 1 Curva ROC de AST y ALT en asociación de resultados perinatales adversos de las pacientes que ingresan con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante el periodo enero 2015- diciembre 2016



GRÁFICA 2 Área debajo de la curva: relación entre ALT y AST con resultados perinatales adversos de las pacientes que ingresan con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante el periodo enero 2015- diciembre 2016

AREA DEBAJO DE LA CURVA

Resultados de las Variables del Test	Área	Margen de Error	p	Intervalo de Confianza 95%	
				Límite Inferior	Límite Superior
AST	.527	.091	.771	.348	.706
ALT	.629	.093	.160	.447	.811

Tabla 3 Características de TGO / TGP de las pacientes que ingresan con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante el periodo enero 2015- diciembre 2016

Característica	Mediana (U/L)	(Rangos) (U/L)
Alanino Amino Transferasa (AST)	112	(14-459)
Aspartato Amino Transferasa (ALT)	174.35	(10 -1159)

No hubo correlación significativa de AST ni de ALT maternas con el Apgar al minuto, a los 5 minutos, la edad gestacional ni el peso de los recién nacidos.

No hubo diferencia significativa en Apgar al minuto o a los 5 minutos, la edad gestacional ni el peso de los recién nacidos entre quienes tuvieron ALT materna mayor de 95 U/L y quienes tuvieron esa cantidad o menos.

La concentración sérica materna de AST y ALT no fueron significativamente diferentes entre los recién nacidos que tuvieron y los que no tuvieron ingreso a UCIN, parto pre término ni sufrimiento fetal agudo; así como tampoco en los distintos grupos según la presencia e intensidad del líquido meconial.

Tampoco hubo diferencia significativa en la proporción de pacientes que tuvieron ingreso a UCIN, parto pre término ni sufrimiento fetal agudo, ni en los distintos grupos según la presencia e intensidad del líquido meconial, entre los pacientes cuyas madres tuvieron ALT > 95 U/L y las que tuvieron menos de esa cantidad.

DISCUSION

La prevalencia reportada en nuestro estudio es mayor a la que reporta la literatura similar a Willianson C. en el año 2014 (29), apoyando con la hipótesis en ese mismo estudio que las pacientes con etnia latina tienden tener valores promedios más altos.

Basado en la literatura médica existe una asociación clara entre CIE y una frecuencia más alta de sufrimiento fetal, parto pretérmino, muerte fetal inexplicable y líquido meconial, (18-23). Sin embargo, en nuestro estudio no se pudo establecer claramente esta asociación, posiblemente por el tamaño de muestra. Lee RH, en un estudio de 7 años, en donde dividió a sus pacientes en tres grupos según la severidad de ácidos biliares como estándar de referencia concluyó que existe asociación directa entre líquido meconial y la gravedad de presentación de la CIE; así también Rioseco AJ, presentó un estudio retrospectivo en una serie de casos y controles en seguimiento de dos años en los cuales se evaluó la relación entre Colestasis Intrahepática del Embarazo y aumento en los resultados perinatales adversos por lo que se propuso el manejo activo para prevención de los mismos.

Lee et al mostraron un 19,7% mayor riesgo de paso de meconio por cada 10 μmol /L en la concentración de TBA. Glantz et al en su estudio sobre los niveles de ácido biliar y las tasas de complicaciones fetales no reportó complicaciones hasta que los niveles de TBA excedieron los 40 μmol / L. (26) Sin embargo Coba C, Sánchez F y León N, Zegarra J 2 concluyeron que la presencia o ausencia de líquido amniótico teñido de meconio no se relaciona significativamente con las complicaciones neonatales, y que en la medida que se incrementa la magnitud de la coloración del líquido meconial, podrían agravarse las complicaciones. En nuestro estudio, el tinte meconial, si fue más frecuente en los pacientes que tuvieron resultados perinatales adversos como distrés respiratorio.

Se encuentra una asociación lineal entre los niveles de TBA y las complicaciones fetales. En nuestro hospital no es posible tener dicha información puesto que no contamos con el recurso y realizamos diagnóstico de exclusión

Ali Ekiz, en el año 2014 con un total de 71 pacientes divididas en dos grupos entre los que presentaron y no presentaron resultados perinatales adversos, encontraron que la alanina aminotransferasa podría predecir resultados perinatales adversos con 76.47% de sensibilidad y 78.38% de especificidad, y el valor de corte fue de 95 UI / L. 32 con un

riesgo de 3.54 veces de que ellos se presenten para las pacientes que sobrepasen es valor antes descrito. Ellos pudieron establecer claramente un punto de corte. En nuestros resultados llama la atención que la curva ROC no fue un buen método estadístico para poder dividir a la población y que nuestros niveles medio de AST y ALT fueron mayores a los que reportan (95 vs 112 U/L).

CONCLUSIONES:

Los puntos de corte de valores AST y ALT no resultaron determinantes para los resultados perinatales adversos presentados en nuestra serie de pacientes.

No hubo asociación entre las concentraciones de AST y ALT maternas y la presencia de resultados perinatales adversos.

ANEXO 1.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA COMO PREDICTORES DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardara de manera estricta y a que hacer acudir a las participantes a firmar consentimiento informado imposibilitaría la realización del proyecto, proponemos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud permita que se lleve a cabo sin consentimiento informado.

ANEXO 2. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**ASPARTATO AMINOTRANSFERASA Y ALANINA AMINOTRANSFERASA COMO
PREDICTORES DE RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO**

FOLIO: _____

AST: _____

ALT: _____

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO: _____

PARTO PRETÉRMINO: _____

SUFRIMIENTO FETAL: _____

OBITO: _____

PREECLAMPSIA SEVERA: _____

DIABETES GESTACIONAL: _____

CERVICOVAGINITIS: _____

INFECCIÓN DE VIAS URINARIAS: _____

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049–2066
- 2.-Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006; 26: 527–532
- 3.-Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890– 895
- 4.-Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990–1995. *Hum Reprod* 2002; 17:2897–2903
- 5.- Paternoster DM, Fabris F, Palù G, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 99–103
- 6.-Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 269–282
- 7.-Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31–38
- 8.- Reyes H, Báez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542–549
- 9.-Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 100–103

- 10 .- Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1997;113: 966–972
- 11.- Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353 210–211
- 12.- Smith AJ, de Vree JM, Ottenhoff R, Oude Elferink RP, Schinkel AH, Borst P. Hepatocyte-specific expression of the human MDR3 Pglycoprotein gene restores the biliary phosphatidylcholine excretion absent in Mdr2 mice. *Hepatology* 1998; 28: 530–536
- 13.-Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007; 56 265–270
- 14.-Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: series of 70 cases. *BJOG* 2002;109: 282–288
- 15 .- Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31–38
- 16.- Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2004; 40: 1406–1414
- 17.-Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22:100–103
- 18.-Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (4 Pt 1):957–960

- 19.-Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br j Obstet Gynecol* 1988; 95:1137–1143
- 20.- Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *BMJ* 1976; 1:870–872
- 21.- Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Profiles of bile acids and progesterone metabolites in the urine and serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27:346–357
- 22.- Gorelik J, Shevchuk A, de SwietM, Lab M, Korchev Y,Williamson C. Comparison of the arrhythmogenic effects of tauro- and glycoconjugates of cholic acid in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2004; 111:867–870
- 23 .- Sheikh Abdul Kadir SH, Miragoli M, Abu-Hayyeh S, et al. Bile acidinduced arrhythmia is mediated by muscarinic M2 receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2010
- 24 .- Williamson C, Hems LM, Goulis DG, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111:676–681
- 25 .- ShawD, Frohlich J, Wittmann BA,Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(6 Pt 1):621–625
- 26.- Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS ONE* 2012; 7: e28343
- 27.- He MM, Liu ZF, Wang XD. [Decreased volume of placental lobular villi vessels in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy].*Sichuan Da Xue Bao Yi Xue Ban* 2011; 42:797–801

28.- Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 100:167–170

29.- Lee RH, Kwok KM, Ingles S, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Perinatol 2008;25:341–345

30.- Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG 2002; 109:282–288

31.- Obstetric Cholestasis. RCOG Green-top Guideline No. 43, 2011.

32.- Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Pak J Med Sci. 2016; 32:418-422.

33.- Restricción de Crecimiento Intrauterino - Dr. Eduardo Sepúlveda S. Y COLS.] ES - 2014; 25: 958-963

34.- Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección del Tracto Urinario Bajo durante el Embarazo, en el Primer Nivel de Atención

35.- Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Transaminasas: Valoración y significación clínica.

36.- Actualización de Consenso de Obstetricia FASGO 2017: “RCIU (Restricción del Crecimiento intrauterino)”

37.- Consenso Prevención Parto Prematuro Sogiba 2018, Dres Juan Pablo Comas, César Meller, Paula Micone, Sandra Susacasa y Roberto Votta.

38.- Enrique Valdés R. Rol de la monitorización electrónica fetal intraparto en el diagnóstico de sufrimiento fetal agudo. Rev Chil Obstet Ginecol 2003; 68(5):411-419.

39 .- Pauli RM, Reiser CA, Lebovitz RM, and Kirkpatrick SJ: Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community-based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. Am J Med Genetics 1994; 50: 116- 134

40.-Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo t tercer nivel de atención, Secretaria de Salud, 09/03/2017

41.- Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la vaginitis infecciosa En mujeres en edad reproductiva en el primer nivel de atención, actualización 2014.

42.- Diagnóstico y Tratamiento de la diabetes en el embarazo, actualización 2016.

43.- León N, Zegarra J, Caraveo L. Líquido meconial y síndrome de aspiración meconial. Letalidad, mortalidad y factores asociados. Rev Med Hered. 1994; 5: 198-203.

44.- Caba-Abanto CD, Sánchez-Pérez F. Relación entre el grado de tinción meconial del líquido amniótico durante el trabajo de parto y la presencia de complicaciones neonatales. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Revista Salud, Sexualidad y Sociedad. 2008; 3: 1-2