



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**



**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No.3
“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”
Centro Médico Nacional La Raza**

Tesis

**ASOCIACIÓN ENTRE EL INTERVALO PR Y RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN FETOS DE PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL
EMBARAZO EN LA UMAE HGO 3 DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES
SÁNCHEZ CMN LA RAZA**

**Para obtener el título de:
Médico especialista en Ginecología y Obstetricia**

Núm. Registro R-2021-3504-011

Dra. Luz María Gaspar Reyes

INVESTIGADOR RESPONSABLE (TUTORA)

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

INVESTIGADORES ASOCIADOS

**Dra. Alejandra Márquez Dávila
Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez**



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.

Ciudad de México, Octubre 2021

**Asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de
pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor
Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza
Núm. Registro R-2021-3504-011**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

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

Dra. Verónica Quintana Romero
Jefa de la División de Educación en Salud

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

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal (Tutora)

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza.

Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Alcaldía La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 57245900 Email: zareliz@hotmail.com

Matrícula: 99383968

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Alejandra Márquez Dávila

UMAЕ HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza

Médico adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Alcaldía La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 57245900 Email: md.alemarquez@gmail.com

Matrícula: 98320868

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez

UMAЕ HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza

Médico adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Alcaldía La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel 3313035122 Email: dr.ivangutierrezq@gmail.com

Matrícula: 98166777

Dra. Luz María Gaspar Reyes

Médico Residente de Ginecología y obstetricia

UMAЕ HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza

Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Alcaldía La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.

Tel: [7441874943](tel:7441874943) Email. luzgasparreyes@gmail.com

Matrícula: 98326216

Unidades y departamentos donde se realizará el proyecto

Unidad:	UMAE Hospital de GinecoObstetricia No. 3 CMN "La Raza" IMSS. Ciudad de México. Servicio de Medicina Materno Fetal.
Delegación:	Norte
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3504
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 002 136
Registro CONROÉTICA COMBIOÉTICA 09 CEI 009 2018872

FECHA Miércoles, 10 de marzo de 2021

Dra. Zarela Lizbeth Chirreña Arellano

PRESENTE


Tengo el agrado de notificar, que el protocolo de investigación con título Asociación entre el intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2021-3504-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requiera solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Rosa María Arco-Herrera
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

IMSS

IMSS
SEGURIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS:

Dios es parte esencial en este camino, cuando estaba a punto de abandonar esta meta fue el quien me ilumino para continuar.

Cuando era niña mi madre decía:

- Estudia y conoce que otro mundo

Afortunadamente siempre estuvo apoyándome, aconsejándome y siempre teniendo Fe en mí. Por eso y mucho más... Gracias mamá Julia

Tan fuerte, perseverante, trabajador ese eres tú Arnoldo Gaspar. Un padre que siempre lucho por la educación de sus hijos, mis agradecimientos infinitamente.

A mis hermanos Julio, Arnoldo y Nefthaly quienes siempre creyeron en mí. A ellos aprendí que el límite es infinito.

A mi novio la persona quien siempre esta con palabras de aliento, gracias por creer en mí y hacer mi mundo perfecto a tu lado.

Con especial agradecimiento a la Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano, la Dra. Alejandra Márquez Dávila y el Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez asesores de este trabajo, gracias por dedicarme su tiempo, su paciencia y enseñanza, sin ustedes no podría ser realidad este proyecto.

Gracias al Hospital Gineco Obstetricia No.3 CMN La Raza, el cual cuenta con los mejores maestros y tienen la mejor enseñanza.

A las pacientes que sin ellas no estaría escribiendo estas palabras. Y son la base de esta sociedad.

ÍNDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		8
Marco Teórico		10
Planteamiento del problema		24
Justificación		24
Objetivo(s)		25
Hipótesis		26
Material y métodos		26
	Diseño	26
	Universo de trabajo	26
	Criterios de selección	27
	Descripción general del estudio	28
	Aspectos estadísticos	28
	Variables	30
Aspectos éticos		33
Recursos y financiamiento		34
Resultados		35
Discusión		40
Conclusiones		42
Cronograma de actividades		43
Hoja de recolección de datos		44
Consentimiento informado		45
Glosario		47
Referencias bibliográficas		48

RESUMEN

Asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza"

Chinolla Arellano ZL; Márquez-Dávila A; Gutiérrez Gómez II; Gaspar Reyes LM.

Centro Médico Nacional "LA RAZA" UMAE Hospital de GinecoObstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" Departamento de Medicina Materno Fetal.

Antecedentes: La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) es un trastorno que casi siempre aparece durante el segundo o tercer trimestre. Se considera una gestación de alto riesgo porque implica aumento del riesgo de parto pretérmino, óbito y líquido amniótico meconial. Puello-Tamara y cols han reportado peso bajo al nacer como el resultado perinatal más frecuente, ingreso a la unidad de cuidados intensivos 14% y óbito 2%. Además, Velazco y cols reportaron nacimientos vía cesárea en un 88% y que del total de los nacimientos 36% corresponden a nacimientos pretérmino. Entre los predictores de gravedad de la enfermedad de colestasis intrahepática del embarazo se ha propuesto el intervalo PR mecánico fetal, el cual Rodríguez-M y colaboradores demostraron que el sistema de conducción cardíaca fetal está alterado en fetos de pacientes con CIHE. Se necesitan más investigaciones para determinar si esta alteración está relacionada con los mortinatos observados u otras complicaciones fetales.

Objetivo: Evaluar la asociación entre PR aumentado (mayor del percentil 95) y resultados perinatales adversos (peso al nacer, baja reserva fetal y presencia de meconio) en mujeres embarazadas con colestasis intrahepática atendidas en el HGO 3 CMN La Raza "Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez" en el periodo de mayo 2019 a agosto 2021.

Métodos: Estudio observacional, longitudinal, ambispectivo de cohorte, prolectivo (cohorte retrospectiva), en el que se revisaron los registros clínicos de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, atendidas en la Unidad de Evaluación Fetal, en el periodo de estudio comprendido entre 01 mayo del 2019 y el 31 agosto del 2021. Se incluyeron pacientes con embarazo único y mayor a 28 semanas de gestación que no hubieran tenido antecedente de enfermedad biliar o hepática previa, preeclampsia, restricción en crecimiento intrauterino, enfermedad renal crónica, enfermedad reumatológica y tratamiento con alfametildopa. Se recabaron características sociodemográficas y clínicas de las mujeres y medición del intervalo PR fetal y efectos adversos neonatales. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y relativas de variables cualitativas, y con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se estimó la incidencia y el riesgo relativo de presentar cada efecto adverso y al menos un efecto adverso neonatal en los fetos que tengan intervalo PR mayor al percentil 95 comparado contra los fetos que no lo tenían. Se llevó a cabo el análisis estadístico a través de medidas de tendencia central y dispersión, frecuencias simples y porcentajes.

Resultados: Se estudiaron los registros clínicos de 69 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo de las cuales se les realizó al 100% medición de intervalo PR, para lo cual 10 pacientes se incluyeron este rango que corresponde a 14.5% del total de las

pacientes, y el 85.5 % con medición del segmento PR en parámetros normales. Al analizar la prevalencia del intervalo PR mayor al percentil 95 en comparación con las de \leq de percentil 95, de acuerdo con las semanas de gestación de 32 a 34, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.083$). Del total de ellas 54 (78.3%) recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico y 15 pacientes sin tratamiento representando el 21.7%. La elevación de la enzima AST estuvo presente en 58 participantes y 60 de ellas con elevación de la ALT (84.1 y 87%, respectivamente). Del total de las pacientes, 13 de ellas no se realizó medición de GGT, lo que representa el 33.3 % de la población. El nacimiento fue por edad gestacional y por elevación de las enzimas hepáticas; de los cuales un 65.2% (38 pacientes) fueron de término y 34.8% pretérmino (21 pacientes). La frecuencia de resultados perinatales adversos no fue significativamente distinta en los fetos con PR < P95 respecto a los que tuvieron PR > P95, excepto la frecuencia de nacimiento pretérmino que fue significativamente mayor en estos últimos ($p=0.001$). El riesgo de nacimiento pretérmino fue 7 veces mayor en este grupo (RR= 7.77, IC 95% 0.61, 30.67, $p= 0.004$).

Conclusiones: La asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo no fue significativamente distinta entre los fetos con PR < P95 respecto a los que tuvieron PR > P95, excepto la frecuencia de nacimiento pretérmino que fue significativamente mayor en estos últimos. El riesgo de nacimiento pretérmino fue 7 veces mayor en este grupo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza"

Palabras clave: Colestasis intrahepática del embarazo, intervalo PR, ultrasonido fetal, resultados perinatales.

MARCO TEÓRICO:

Puello-Tamara y Pereda-Balderas y cols. estudiaron la incidencia y resultados perinatales de la colestasis intrahepática del embarazo manera en la UMAE HGO 3 CMN LA RAZA IMSS del periodo entre julio 2016 a junio 2017. Se reportó una incidencia de 11.8 pacientes por cada 1,000 pacientes que tuvieron atención obstétrica durante ese año. Entre los resultados perinatales se encontró líquido con meconio en el 30% del total de recién nacidos (RN). Además, un 40% de los RN presentaron alguna complicación al momento del nacimiento de los cuales los resultados perinatales adversos más comunes fueron: peso bajo para la edad gestacional (16%), síndrome de distrés respiratorio (6%), ingreso a la unidad de cuidados intensivos (14%) y óbito 2%¹.

En un estudio de casos y controles retrospectivo y longitudinal realizado de igual manera en la UMAE HGO 3 CMN LA RAZA IMSS se midió y comparó los resultados perinatales adversos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo a través de la revisión de registros clínicos con una población de 50 pacientes. Entre los resultados más relevantes se encontró que el promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 36.2 +/- 3.1 semanas, así como el 2% de las mujeres estudiadas presentó preeclampsia severa, mientras que los nacimientos vía cesárea en un 88% y que del total de los nacimientos 36% corresponden a nacimientos pretérmino. Por último, se menciona que no existió diferencia estadística significativa de las variables de preeclampsia, parto pretérmino, peso bajo al nacer y APGAR bajo, entre las mujeres con o sin colestasis, excepto presencia de colestasis y comorbilidad materna².

En relación a colestasis intrahepática del embarazo y su asociación con la alteración del PR mecánico fetal un estudio realizado por Rodríguez-M y colaboradores en el que evaluaron a 31 pacientes afectadas con colestasis intrahepática del embarazo y 17 controles demostraron que el grupo afectado presenta un PR mecánico fetal significativamente mayor, con dos casos compatibles con bloqueo cardíaco de primer grado, uno de ellos requiriendo seguimiento neonatal³.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIHE) es un trastorno colestásico (estancamiento con una reducción marcada de la secreción y el flujo de bilis) caracterizado por prurito, niveles elevados de aminotransferasas séricas y niveles de ácidos biliares que comienzan

en el segundo o tercer trimestre del embarazo, y alivio espontáneo de los signos y síntomas dentro de las dos o tres semanas posteriores al parto^{4,5}.

La colestasis puede deberse a un deterioro funcional de los hepatocitos en la secreción de bilis y/o debido a una obstrucción en cualquier nivel de la vía excretora de la bilis, desde el nivel de las células del parénquima hepático en la membrana basolateral (sinusoidal) del hepatocito hasta la ampolla de Vater en el duodeno. La histología muestra la presencia de bilis en los espacios de los hepatocitos y canalículos junto con un patrón de lesión colestásica difusa⁶. En consecuencia, la acumulación en el plasma de productos normalmente excretados por la bilis, tales como bilirrubinas, ácidos biliares y colesterol ocasiona manifestaciones clínicas⁷.

Los factores de riesgo de colestasis intrahepática del embarazo incluyen etnia, gestación gemelar, técnicas de reproducción asistida, hepatitis C, edad materna avanzada, antecedentes familiares de enfermedad biliar, preeclampsia y colestasis intrahepática del embarazo en embarazos anteriores. Se han implicado múltiples factores en la patogenia de la CIHE, incluidas las influencias ambientales, las deficiencias nutricionales, los cambios hormonales y las variaciones genéticas. Respecto a la base genética de la CIHE, 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 CIHE.⁸

En el embarazo se producen varios cambios fisiológicos para mantener el crecimiento y el desarrollo del feto, esto puede conducir a cambios esperados hepáticos, incluyendo disminución mínima a niveles en las transaminasas hepáticas y elevación en los niveles de fosfatasa alcalina, a pesar de estos hallazgos hay una incidencia de enzimas hepáticas del 3 al 5% anormales en el embarazo (Tabla 1). Debido a la necesidad de considerar la salud de la madre y el feto, los cuales se deben de tener en cuenta para el diagnóstico y manejo de los trastornos hepáticos en el embarazo, como lo es la colestasis intrahepática del embarazo⁹.

Tabla 1. Valores esperados para las pruebas hepáticas durante el embarazo	
Valor de laboratorio	Tendencia esperada en el embarazo
Albúmina	Disminución
Fosfatasa alcalina	Elevación
ALT (Aspartato aminotransferasa)	Sin cambios esperados / ligera disminución
AST (Alanina aminotransferasa)	Sin cambios esperados / ligera disminución
Bilirrubina	Sin cambios esperados / ligera disminución
Acido biliar	Ningún cambio esperado
GGT (gamma glutamil transpeptidasa)	Sin cambios esperados / ligera disminución
Plaquetas	Ningún cambio esperado
Tiempo de protrombina	Ningún cambio esperado

*Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. Hepatol Commun. 2020.*⁹

Epidemiología

La frecuencia de la colestasis intrahepática del embarazo cuenta con cifras estadísticas muy variables, contando en México con pocos estudios que permitan establecer su prevalencia. Puello-Tamara y Pereda-Balderas de la UMAE HGO 3 CMN LA RAZA IMSS estudiaron la incidencia y resultados perinatales de la colestasis intrahepática del embarazo de dicha unidad del periodo julio 2016-junio 2017. Reportaron una incidencia de 11.8 pacientes por cada 1,000 pacientes que tuvieron atención obstétrica durante ese año, siguiendo los criterios de la referencia "Liver Disease in pregnancy". Se encontró líquido con meconio en el 30% del total de recién nacidos (RN). Además, un 40% de los RN presentaron alguna complicación al momento del nacimiento dentro de los cuales los resultados perinatales adversos más comunes fueron: peso bajo para la edad gestacional (16%), síndrome de distrés respiratorio (6%), ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (14%) y óbito 2%⁹.

Por otra parte, Gallardo y colaboradores del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) describieron los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Se realizó un estudio de serie de casos, retrospectivo y observacional durante el periodo 2012-2015. Entre los resultados se encontró lo siguiente: 25 expedientes de pacientes; el 32% de las pacientes eran primigestas. El diagnóstico se realizó de manera clínica en el 100% de las pacientes. Se corroboró mediante elevación de enzimas hepáticas en 21 pacientes. Se solicitaron ácidos biliares en el 48% de las pacientes, de los cuales 67% se reportaron > 10 mmol/l. El parto pretérmino se presentó en el 40% de los casos, el 24% de ellos espontáneos y el 16% iatrogénicos. Dos pacientes (8%) desarrollaron preeclampsia leve. El 12% de los recién nacidos requirieron de cuidados intensivos, mientras que el Apgar promedio fue de 8/9¹⁰. En la literatura médica se ha estimado una frecuencia variable en los distintos grupos étnicos y países, por ejemplo; en Chile en un 13.8 % mientras que en Estados Unidos es del 1 %¹¹.

Fisiología hepática en el embarazo:

Debido al fenómeno de la hemodilución, el nivel de albúmina disminuye desde el primer trimestre. Los niveles séricos de actividad de alanina y aspartato aminotransferasa permanecen dentro de los límites normales establecidos para mujeres no embarazadas. Por lo tanto, la medición de los niveles de aminotransferasas en suero sigue siendo la prueba más útil para el diagnóstico rutinario de enfermedades hepáticas durante el embarazo. Las concentraciones séricas de bilirrubina total y libre son más bajas en mujeres embarazadas que en controles no embarazadas durante los tres trimestres, al igual que las concentraciones de bilirrubina conjugada durante el segundo y tercer trimestre.

La actividad de la fosfatasa alcalina sérica aumenta al final del embarazo, debido tanto a la producción de la isoenzima placentaria como al aumento de la isoenzima ósea. En consecuencia, la medición de los niveles séricos de fosfatasa alcalina no es una prueba adecuada para el diagnóstico de colestasis durante el embarazo.

Los niveles de actividad sérica de gamma-glutamil transferasa disminuyen durante el segundo y tercer trimestre, y la actividad sérica de 5' nucleotidasa aumenta ligeramente en el segundo y tercer trimestre. Las concentraciones séricas de ácidos biliares totales durante el embarazo no son diferentes en comparación con los niveles en mujeres no embarazadas.

La medición de los ácidos biliares séricos puede ser útil para el diagnóstico de colestasis, especialmente cuando los niveles séricos de aminotransferasas están dentro de los límites normales. En resumen, de acuerdo con el contexto clínico, un aumento en los valores de la actividad de las aminotransferasas séricas, la actividad de la GGT sérica, la bilirrubina sérica o las concentraciones de ácidos biliares totales en ayuno durante el embarazo debe considerarse patológico¹².

Factores genéticos:

Existen diversas teorías sobre mutaciones genéticas que controlan los sistemas de transporte hepatocelular. Un ejemplo de esta mutación es el gen de la resistencia a múltiples fármacos 3 (MDR3), descubierto en la colestasis intrahepática familiar progresiva. Se cree que la colestasis intrahepática del embarazo se debe a una mutación genética en el transporte de sales biliares a través de la membrana de transporte. La más común de las mutaciones es una mutación del transportador de unión a trifosfato de adenosina B4(ABCB4), que codifica la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR3), este es un transportador principal de fosfolípidos a través de la membrana canalicular hacia la bilis¹³.

Diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo clínicamente se caracteriza por prurito generalizado principalmente en las plantas de manos y pies, otros síntomas asociados aparte del prurito como fatiga, anorexia e ictericia, con pruebas de ácidos biliares de la función hepática elevada. Estos cambios han tenido una asociación con mayores resultados adversos perinatales, tales como parto pretérmino, sufrimiento fetal y muerte fetal, siendo esta la complicación más grave. Se sospecha que la causa de muerte puede ser causa de paro cardíaco, relacionado a los ácidos biliares como potente arritmogénico³.

El prurito es el síntoma principal de la CIHE. A menudo es generalizado, pero afecta predominantemente las palmas y las plantas. Es más severo por la noche e interfiere con el sueño. La intensidad del prurito se puede controlar mediante una puntuación prefijada (Tabla 2). El prurito desaparece espontáneamente en los primeros días posteriores al parto. Los hallazgos del examen clínico son normales excepto por evidencia de rascado. Los pacientes

pueden tener ictericia en formas más graves (menos del 10%). La CIHE con ictericia sin prurito es muy rara. Los pacientes no presentan fiebre, dolor abdominal ni encefalopatía. El examen por ultrasonido puede revelar cálculos biliares en la vesícula biliar, pero no debe haber evidencia que sugiere una obstrucción biliar, como la dilatación del tracto biliar. Se considera una colestasis intrahepática del embarazo severa: basado en los niveles de bilirrubina plasmática >1.2 mg/dl, presencia de prurito incapacitante que no cede a tratamiento farmacológico¹⁴.

Tabla 2. Monitorización de la intensidad del prurito en pacientes con CIHE mediante una puntuación prefijada.	
Puntuación 0	Ausencia de prurito
Puntuación 1	Prurito ocasional (no todos los días)
Puntuación 2	Prurito discontinuo todos los días, lapsos Asintomáticos predominantes (es decir, el Prurito está presente menos del 50% del tiempo)
Puntuación 3	Prurito discontinuo todos los días, lapsos Sintomáticos predominantes (es decir, el prurito está presente más del 50% de las veces)
Puntuación 4	Prurito permanente (día y noche)

Recuperado de Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnosis and management. *Clin Liver Dis.* 2014. ¹⁴

La medición de la actividad de las aminotransferasas, especialmente la alanina aminotransferasa (ALT), proporciona una prueba muy sensible para el diagnóstico de CIHE. Los pacientes con CIHE pueden presentar aumentos muy significativos en la actividad de la ALT sérica, lo que sugiere una hepatitis viral aguda, que debe descartarse mediante pruebas serológicas adecuadas. Las concentraciones séricas de ácidos biliares también suelen estar elevadas y los valores de corte elegidos para el diagnóstico de CIHE suelen ser valores superiores a 10 µmol / L. Las concentraciones normales de ácidos biliares no excluyen el diagnóstico. Cabe señalar que la determinación de la concentración sérica de ácidos biliares no es una prueba de rutina y no está disponible en todos los centros.

La medición de las concentraciones séricas de ácidos biliares es especialmente útil para el diagnóstico de CIHE en pacientes con prurito cuando los niveles de ALT están en límites normales¹⁴. A diferencia de ALT, las determinaciones de ácidos biliares séricos pueden ser de interés para el pronóstico fetal. De hecho, se ha encontrado una relación entre los niveles de ácidos biliares en suero materno y el sufrimiento fetal en la CIHE grave, que se define como concentraciones de ácidos biliares en suero de más de 40 $\mu\text{mol} / \text{L}$ ¹⁵.

Clasificación:

De acuerdo con el riesgo perinatal y según los parámetros bioquímicos se ha clasificado la colestasis intrahepática del embarazo en bajo, moderado y alto riesgo¹⁶.

- Bajo riesgo: cuando los ácidos biliares se encuentran entre 10 y 19 micromoles /litro con enzimas hepáticas normales.
- Moderado riesgo con ácidos biliares de 20 a 39 micromoles /litro y/o enzimas hepáticas aumentadas, pero no más del doble.
- Alto riesgo con ácidos biliares mayor de 40 micromoles /litro y/o enzimas hepáticas mayores al doble y/o no respuesta al tratamiento médico.
 - *Categoría Independientemente de sus valores especialmente bioquímicos serán consideradas en esta categoría aquellas pacientes:
 - a) Antecedentes personales o familiares de CIHE en embarazos previos.
 - b) Antecedentes de fetos muertos sin causa conocida o por CIHE.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos	
Parámetro	Criterios de Colestasis
Bilirrubina total (expensas de la directa)	>1.2 mg /dl

Fosfatasa alcalina	500 UI/L
Transaminasas	Siempre < 1000 UI/l
- AST: Aspartato aminotransferasa	>35-65 UI/L
- ALT: Alanina aminotransferasa	>35-65 UI/L
GGT: Gamma glutamil transferasa	>40 UI /L
Colesterol	>300 mg sobre todo LDL y triglicéridos 150 mg
Ácidos biliares: - Ácido cólico - Ácido quenodesoxicólico	>10-14 micromol/l
Tiempo de protrombina	< 70 %

Tabla 3. Datos recuperados y modificados de Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000⁵; Diken Z. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014⁸; Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) Consenso FASGO 2016¹⁷.

Tratamiento

El ácido ursodesoxicólico, que se utiliza fuera del embarazo para tratar la colangitis biliar primaria y otros trastornos hepatobiliares, se ha utilizado para tratar la colestasis intrahepática del embarazo. El ácido ursodesoxicólico es un ácido biliar de origen natural que está presente en pequeñas cantidades en los seres humanos. Tiene varias acciones que dan como resultado la mejora de la colestasis, incluido el aumento de la excreción de ácidos biliares a través de la regulación positiva de las enzimas metabolizadoras hepáticas y los transportadores de ácidos biliares, la estimulación de la secreción hepatocelular alterada por mecanismos postranscripcionales, la estabilización de la membrana plasmática y la protección de los colangiocitos del epitelio biliar contra la citotoxicidad de los ácidos biliares y la protección de los hepatocitos contra la apoptosis inducida por ácidos biliares¹⁸.

El fármaco ácido ursodesoxicólico (UDCA), mejora la gravedad del prurito y altera la composición del grupo de ácidos biliares séricos en colestasis intrahepática del embarazo. Se sugiere que durante la CIHE, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico puede asociarse con el enriquecimiento de la microbiota intestinal con *Bacteroidetes*. Estos demuestran una alta actividad de hidrolasa de sales biliares, que desconjuga los ácidos biliares permitiendo la modificación secundaria de los agonistas de FXR, mejorando la retroalimentación enterohepática a través de FGF19¹⁹.

Mecanismo de transporte en el feto:

El feto sintetiza ácidos biliares (AB) antes de tener maduro su mecanismo de excreción. Elimina los AB 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 en el transporte de los AB. El nivel elevado de los estos en suero materno se correlaciona con niveles elevados en LA (líquido amniótico) y sangre fetal. Estos podrían afectar estructural y funcionalmente a la placenta, comprometiendo la capacidad de transporte de los AB 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. La mayor citotoxicidad se asocia a los ácidos biliares más hidrofóbicos. Sin embargo, ciertos compuestos colefílicos como el ácido ursodesoxicólico y la bilirrubina en bajas concentraciones tienen efectos antioxidantes directos²⁰.

Ácidos biliares y afección fetal.

Ha sido observado que el aumento de la concentración de ácidos biliares altera el nodo sinoauricular e induce bradicardia, este mecanismo podría explicar la muerte fetal aguda porque una asociación crónica como insuficiencia placentaria no ha sido demostrada. El

intervalo PR mecánico corresponde a la interpretación de ecografía de la conducción auriculoventricular (AV), esta medición guarda directa relación similar al electrocardiograma, la prolongación del intervalo PR se asocia con trastornos de conducción de AV²¹.

En un estudio de casos y controles que se realizó en el Departamento de Obstetricia y Ginecología del Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health and Reserch Hospital en Ankara, Turquía, en diciembre de 2018 hasta abril del 2019, en el cual se calculó el intervalo PR mecánico fetal y el resultado neonatal se comparó con el grupo control, y se analizó la relación entre el intervalo PR mecánico y la gravedad de la colestasis intrahepática del embarazo. El resultado del estudio del intervalo PR mecánico fetal se asigna significativamente más largo que el grupo control con $p < 0.005$. Del mismo modo, los parámetros de laboratorio como las transaminasas ALT y AST, así como los niveles totales de bilirrubina fueron significativamente mayores en el grupo de embarazadas con colestasis intrahepática del embarazo que el grupo control $p < 0.005$. Habiendo una relación positiva entre la gravedad de la enfermedad y el intervalo PR fetal se concluyó que existe una correlación positiva entre el intervalo PR mecánico fetal prolongado en fetos con madres con colestasis intrahepática del embarazo. También se demostró una correlación positiva entre el Intervalo PR fetal y la gravedad de la enfermedad. En conclusión, la medición del intervalo PR mecánico fetal se puede usar para predecir la gravedad de la enfermedad de colestasis intrahepática del embarazo²².

Medición del intervalo PR y alteraciones fetales:

La medición mecánica del intervalo PR se mide desde el inicio de la onda mitral al final de la contracción isovolumétrica del ventrículo izquierdo, que es cuando se abre la válvula aórtica. En toda paciente con colestasis intrahepática del embarazo se recomienda la medición de PR mecánico fetal como tamizaje de feto en riesgo de bloqueo cardiaco.

Strehlow y colaboradores evaluaron 14 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo y 7 controles demostraron que el PR mecánico de fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo era significativamente mayor que el grupo control, y al ser evaluado con un modelo de regresión logística multivariada, la colestasis intrahepática del embarazo fue el único parámetro significativo asociado a alteración del PR mecánico fetal²³.

En asociación a estos resultados un estudio local de Rodríguez-M y colaboradores evaluaron a 31 pacientes afectadas con colestasis intrahepática del embarazo y 17 controles, confirmando que el grupo afectado presenta un PR mecánico fetal significativamente mayor, con dos casos compatibles con bloqueo cardiaco de primer grado, uno de ellos requiriendo seguimiento neonatal. Esto se explica por un efecto tóxico en el miocardio con desincronización de la frecuencia cardiaca secundaria a una destrucción de la red eléctrica.

Medición del intervalo PR mediante electrocardiografía fetal, con desarrollo de un método para medir el intervalo PR mecánico fetal mediante ecocardiografía Doppler pulsado, que es equivalente al intervalo PR eléctrico en electrocardiografía de superficie. En la cual se mantienen valores de referencia del tiempo de conducción aurículo ventricular a través de la evaluación Doppler del intervalo PR mecánico y evaluar su correlación con la edad gestacional, frecuencia cardiaca fetal y sexo fetal. (Figura 1)²⁴.

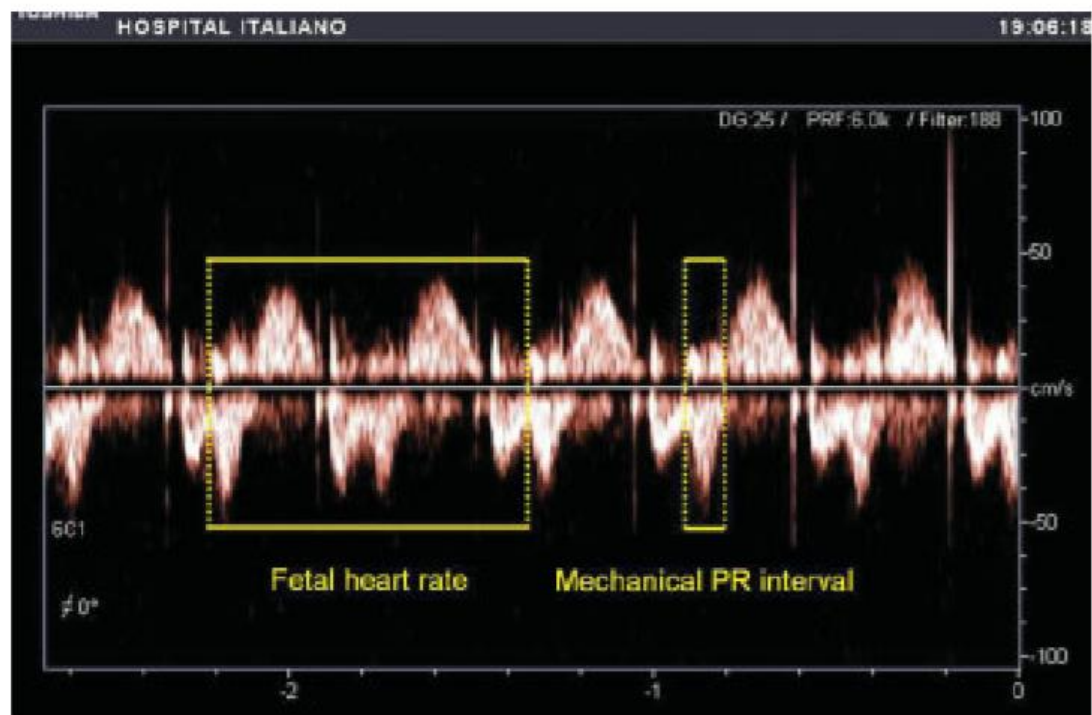


Figura 1. Intervalo PR mecánico medido entre el inicio de la contracción auricular (onda A) e inicio de la contracción ventricular (onda V). Tomado de Wojakowski A, 2009.²³

Las mediciones de los resultados obtenidos se evalúan con percentiles donde se determinaron percentiles según la edad gestacional y frecuencia cardiaca. Los valores de referencias se muestran en las siguientes tablas. (Tabla 4 y 5).

<i>GA (weeks)</i>	<i>Percentile</i>		
	<i>50th</i>	<i>95th</i>	<i>99th</i>
16–19	117.0	132.3	138.1
20–24	121.0	136.9	143.3
25–29	121.0	139.9	146.8
30–34	125.0	142.9	150.5
35–38	121.0	145.7	153.9

Tabla 4: Intervalo PR mecánico en milisegundos según la edad gestacional. Tomado de Wojakowski A, 2009. ²³

<i>FHR (bpm)</i>	<i>Percentile</i>		
	<i>50th</i>	<i>95th</i>	<i>99th</i>
120–124	129.0	146.8	154.6
125–129	129.0	147.5	155.0
130–134	125.0	145.6	152.9
135–139	123.0	141.4	148.5
140–144	121.6	139.8	146.6
145–149	117.0	135.8	142.4
150–154	118.5	135.1	141.4
155–159	117.0	133.0	139.1
160–180	121.0	139.6	145.4

Tabla 5: Intervalo PR mecánico en milisegundos según frecuencia cardiaca fetal. Tomado de Wojakowski A, 2009. ²³

La incidencia de muerte fetal es menor a 1-3%. Esta ocurre 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 de las células miocárdicas o con un espasmo en los vasos placentarios secundarios a altos niveles de ácidos biliares en la circulación. Provocando la disminución de flujos sanguíneos hacia el feto y por lo tanto alteraciones en la oxigenación y finalmente la muerte.²⁴ Existen series de resultados adversos que están relacionados con la colestasis intrahepática del embarazo los cuales se incluyen partos prematuros, líquido amniótico teñido de meconio, sufrimiento, falla cardíaca, arritmias, muerte fetal, distrés respiratorio. Dada la gravedad de estas complicaciones, la identificación y la utilización de marcadores predictivos para la colestasis intrahepática del embarazo han sido motivo de investigaciones²⁵.

Conducta para seguir según parámetros bioquímicos y semanas de gestación:

- Bajo riesgo: Tratamiento ambulatorio, control bioquímico semanal hasta normalización y luego C/2 semanas.
- Moderado riesgo:
 - Menor de 28 semanas: tratamiento ambulatorio, control bioquímico semanal hasta normalización de laboratorio y luego cada 2 semanas.
 - Mayor de 28 semanas: Internamiento y tratamiento, Control bioquímico cada 72 hrs hasta normalización y luego semanal.
- Alto riesgo: Hospitalización siempre, tratamiento y seguimiento según edad gestacional.^{26,27,28}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De las complicaciones que se relacionan con colestasis intrahepática del embarazo en la madre es solo seguimiento y verificar progresión de daño hepático, las cuales se revierten al concluir el embarazo. Sin embargo; en el feto expuesto a ácidos biliares (característica de la colestasis) se ha reportado riesgo de óbito de forma súbita. Sin evidencia de la utilidad de las pruebas de bienestar fetal tradicionales, ya que el mecanismo fisiopatológico ha sido descrito como una afección a nivel de conducción cardíaco secundario a la presencia de estos ácidos. Por lo que los protocolos sugieren interrupción de estos embarazos a las 37 semanas por el riesgo de óbito.

La ecocardiografía fetal en la etapa prenatal, en el tercer trimestre en donde se observa con mayor frecuencia esta patología del embarazo se podrá medir el intervalo PR a partir del tercer trimestre y determinar si se encuentra alargado en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, y detectar fetos con PR elevado, llevar a cabo la búsqueda intencional de datos de bloqueos cardíacos y determinar el nacimiento de forma oportuna. No se cuentan con datos en nuestra población por lo que será necesario dar seguimiento de estas mediciones a pacientes que presenten colestasis, y sus resultados perinatales. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación significativa entre un intervalo PR aumentado (mayor del percentil 95) y el aumento en la frecuencia de resultados perinatales adversos (bajo peso al nacer, baja reserva fetal y presencia de meconio) en mujeres embarazadas con colestasis intrahepática atendidas en el HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” en el periodo de mayo 2019 a agosto del 2021?

JUSTIFICACIÓN:

La colestasis intrahepática del embarazo en una condición poco frecuente, pero de repercusión perinatal importante. Actualmente no se cuentan con pruebas de bienestar fetal (registro toco-cardiográfico, perfil biofísico, Doppler, etc.); que garanticen que los fetos de estas pacientes no estén en riesgo de presentar un resultado perinatal adverso, entre ellos

óbito. De acuerdo con estudios realizados a nivel mundial se ha observado que la medición de PR en fetos de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo es útil para detectar a fetos con riesgo perinatal adverso, debido a la acumulación de sales biliares en el miocardio fetal, lo cual está asociado a alteraciones como bloqueo cardíaco. Esta medición se ha propuesto como medida para la detección de bloqueos cardíacos y progresión del mismo. Con este estudio se podrá corroborar que el mejor método de seguimiento en fetos con madres con esta patología es tomar como marcador de bienestar fetal el intervalo PR, ya que no existe relación entre la progresión o severidad de la colestasis con el riesgo fetal.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre el PR aumentado (mayor del percentil 95) y resultados perinatales adversos (bajo peso al nacer, baja reserva fetal y presencia de meconio) en mujeres embarazadas con colestasis intrahepática atendidas en el HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” en el periodo de mayo 2019 al 31 agosto del 2021.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En las pacientes que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” en el periodo de estudio comprendido entre el 01 de mayo de 2019 al 31 de agosto de 2021:

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y tratamiento recibido de las pacientes que cursaron con colestasis intrahepática del embarazo.
2. Estimar la prevalencia del intervalo PR mayor al percentil 95 de acuerdo a las semanas de gestación a partir de las 32 semanas.
3. Estimar la frecuencia de baja reserva fetal.
4. Estimar la frecuencia de bajo peso al nacer.
5. Estimar la frecuencia de presencia de meconio al momento del nacimiento.
6. Estimar el riesgo relativo para presentar cada resultado adverso neonatal entre los fetos con intervalo PR mayor al percentil 95 vs aquellos con PR igual o menor a percentil 95.

7. Estimar el riesgo relativo para presentar al menos un efecto adverso neonatal entre los fetos con intervalo PR mayor al percentil 95 vs aquellos con PR igual o menor a percentil 95.

HIPÓTESIS

El riesgo relativo de presentar al menos un efecto adverso perinatal será del 60% mayor en los fetos que tengan intervalo PR > al percentil 95 respecto a los fetos que no lo tengan, en RN de mujeres embarazadas con colestasis intrahepática atendidas en el HGO 3 CMN La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de Los Reyes Sánchez” en el periodo de mayo 2019 al 31 de agosto del 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva.

- Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional
- Por el uso de la información obtenida: Analítico
- Por la captación de la información: Ambispectivo
- Por la direccionalidad de la asociación causa-efecto: Prolectivo
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Longitudinal.

Universo de trabajo

El estudio se realizó en gestantes a las que durante el control prenatal se les realizó el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo que, independientemente del manejo farmacológico con ácido ursodesoxicólico, fueron atendidas en el HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez”, CMN La Raza del IMSS en el periodo comprendido 01 de mayo de 2019 al 31 de agosto de 2021.

Lugar de realización del estudio

El estudio se llevó a cabo en los servicios de Obstetricia de la UMAE HGO 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez” CNM La Raza, con todas las pacientes que

cumplieron con el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, derechohabientes del IMSS y seguimiento, en el periodo comprendido 01 de mayo de 2019 al 31 agosto del 2021.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes derechohabientes del IMSS.
- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.
- Embarazo único
- Embarazo de más de 28 semanas.

Criterios de exclusión:

- Antecedente de enfermedad biliar.
- Antecedente de enfermedad hepática previa.
- Preeclampsia.
- Restricción de crecimiento intrauterino.
- Uso de alfametildopa.
- Enfermedad renal crónica.
- Lupus.
- Enfermedad reumatológica.
- Embarazo gemelar.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que se perdieron durante el seguimiento.
- Óbito.

Descripción general del estudio

1. La Dra. Luz María Gaspar Reyes acudió a los servicios para conseguir los datos de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, y tomar registros de

estudios realizados a los fetos con medición y seguimiento de intervalo PR en la Unidad de Evaluación Fetal mediante el instrumento de recolección de datos (ANEXO 1).

2. Una vez realizada la captura y seguimiento por la Dra. Gaspar se realizó revisión de expedientes clínicos (físico y electrónico), en busca de estudios de datos clínicos, de laboratorio, resultados de medición del intervalo PR, para toma de resultados.
3. La Dra. Gaspar realizó las hojas de recolección de datos.
4. La Dra. Márquez y la Dra. Gaspar transcribió los datos de recolección a una hoja de Excel creada para tal fin.
5. La Dra. Chinolla, Dra. Márquez, Dr. Gutiérrez y la Dra. Gaspar, elaboraron y transcribieron los datos obtenidos y se llevó a cabo el análisis estadístico.
6. La Dra. Chinolla, Dra. Márquez, Dr. Gutiérrez y la Dra. Gaspar redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

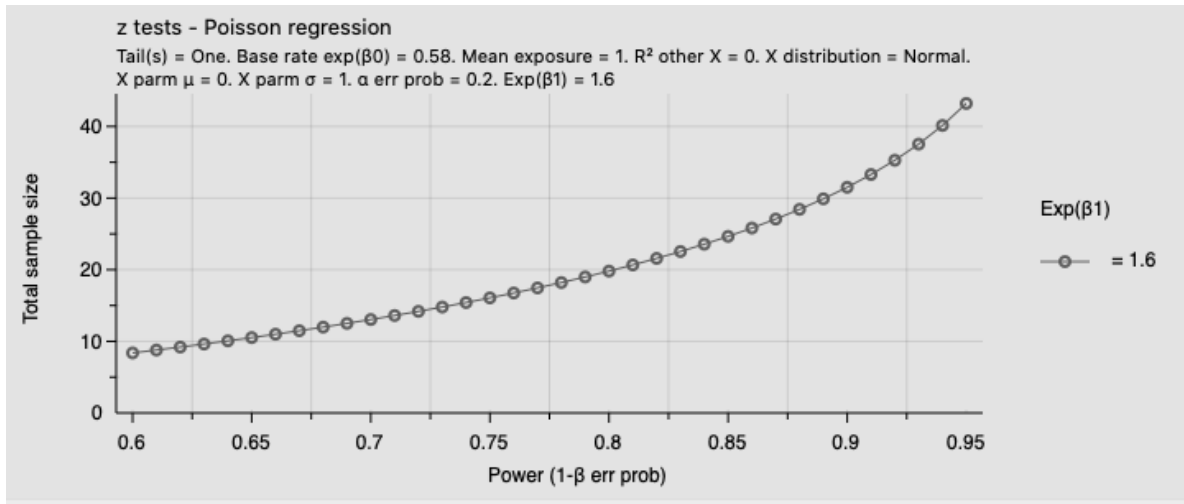
Aspectos estadísticos:

Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. La base de datos se elaborará en Software Microsoft Excel. Se estimó la incidencia con intervalos de confianza del 95%. Se evaluó la asociación de las covariables potencialmente confusoras entre el grupo de fetos con PR en percentil $>$ al 95 vs aquel de fetos con PR \leq al percentil 95 con la prueba t de student o U de Mann Whitney para variables continuas y chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se planeaba construir un modelo multivariado Poisson para cada desenlace y al menos un efecto adverso en los fetos con intervalo PR mayor al percentil 95 comparado con los fetos con intervalo PR menor al percentil 95, ***sin embargo, dado el bajo número de pacientes con intervalo PR anormal, esto no fue posible.*** El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS o STATA, dependiendo disponibilidad. Se consideraron estadísticamente significativos valores de p menores a 0.05.

Se realizó una recolección de datos de forma de continua no aleatoria de todos los registros previos y de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo establecido. Sin embargo, por lo estudios previos ya realizados en nuestro hospital se esperaba contemplar un total aproximado de 50 a 60 casos debido al cálculo de 11.8 casos

por cada 1000 pacientes atendidas. Considerando un histórico de 4500-5500 nacimientos por año en los últimos cinco años en nuestro centro hospitalario.

El total de la población de embarazadas atendidas en el HGO 3 al año es de 6000, y tomando en cuenta que se determinó una incidencia de 11.8 pacientes con CIHE por cada 1000 pacientes que fueron atendidas en este hospital en el 2017, lo que significa un total de 142 pacientes esperadas para el periodo de estudio.



Definición de las variables

Variable Independiente				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Intervalo PR Prolongado	El intervalo PR mecánico corresponde a la interpretación de ecografía de la conducción auriculo-ventricular (AV)	<p>El intervalo PR mayor al percentil 95 de acuerdo a las semanas de gestación.</p> <p>25-29 >139.9ms 30-34 >142.9ms 35-38 >145.7ms</p> <p>Los ensayos clínicos revelaron que la medición del intervalo PR entre las 18-24 semanas tuvieron resultados electrocardiográficos capaces de predecir enfermedad cardíaca al nacer. Idealmente 1 o 2 operadores utilizaron el mismo equipo, recomendable para la medición del intervalo PR.</p>	Cualitativa Dicotómica Nominal	0: No 1: Sí
VARIABLES DEPENDIENTES				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Prueba sin estrés	Electrocardiograma encargada de proporcionar un registro continuo de frecuencia cardíaca fetal, actividad uterina, y movimientos fetales, permitiendo saber el estado fetal	<p>Prueba de bienestar reportado en el expediente clínico:</p> <p>PSS No reactiva Perfil biofísico 6/10.</p>	Cualitativa Dicotómica Nominal	0: No 1: Sí

Bajo peso al nacer	La OMS define bajo peso al nacer a un peso menor de 2500 grs.	Peso fetal en percentil \leq 10, reportado en el expediente clínico.	Cualitativa Dicotómica Nominal	0: No 1: Sí
Meconio	Líquido amniótico de coloración verdosa secundario a defecación fetal intrauterina.	Detección cualitativa de meconio reportadas al nacimiento	Cualitativa Dicotómica Nominal	0: No 1: Sí
Covariables				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de observación	Edad reportada en el expediente clínico en la nota postparto.	Cuantitativa Discreta De razón	Años
Manejo médico con ácido ursodesoxicólico	Es la ingesta del fármaco previamente indicado por el servicio de gastroenterología .	Valorado por el servicio de gastroenterología, indicando tratamiento con ácido ursodesoxicólico reportado en el expediente clínico El tratamiento (dosis, frecuencia y tiempo del tratamiento se estableció por dicho servicio.	Cualitativa Dicotómica Nominal	No= 0 Si =1
Pruebas de funcionamiento hepático alteradas.	Concentraciones séricas elevadas: AST: Aspartato aminotransferasa ALT: Alanina aminotransferasa GGT: Gamma glutamil transferasa BT: Bilirrubina total	Reporte en resultado de laboratorio en el expediente de: AST: >35 UI/L ALT: > 35 UI/L (29). GGT: >40 UI/L (29) BT: > 1.2 mg/dl A expensas de BD (29). Se consideró el primer resultado escrito según la definición.	Cualitativa Nominal	No= 0 Si =1

<p>Diabetes y embarazo</p>	<p>Diabetes mellitus: Condición que se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física Diabetes gestacional: como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo.²⁸</p>	<p>Un nivel de glucosa plasmática en ayunas > 126 mg / dl (7,0 mmol / l) o una glucosa plasmática casual > 200 mg / dl (11,1 mmol / l). Embarazadas que se les realizó pruebas entre las 24 y 28 semanas de gestación. Se realizó un tamizaje inicial midiendo la concentración de glucosa en plasma o suero 1 h y 2 h después de una carga de glucosa oral con una carga de glucosa oral de 100 g: Ayuno 95 mg/dl 1 h 180 mg/dl 2 horas 155 mg/dl 3 horas 140 mg/dl.</p>	<p>Cualitativa dicotómica nominal</p>	<p>No= 0 Si =1</p>
<p>Trastornos hipertensivos del embarazo.</p>	<p>Complicación del embarazo caracterizada por presión arterial alta y signos de daños en otro sistema de órganos. Puede tener antecedente de presión arterial crónica y tener cambios de progresión a severidad de la enfermedad durante la gestación.</p>	<p>La preeclampsia se definió como la presencia de hipertensión inducida por el embarazo con tensión arterial diastólica (TAD) mayor o igual a 90 mmHg y/o tensión arterial sistólica (TAS) mayor o igual a 140 mm Hg, en otros casos se consideró por aumento de 30 mmHg o más en la TAS o de 15 mmHg o más en la TAD habitual, todo esto asociado con proteinuria y en ocasiones edema o lesión de órgano blanco. Crisis hipertensiva: Una máxima por encima de 180 y/o una mínima por encima de 120, con pacientes que necesitan cambios rápidos en la medicación si no hubo otras indicaciones de problemas, u hospitalización inmediata de daño a los órganos.</p>	<p>Cualitativa categórica ordinal</p>	<p>No= 0 Hipertensión gestacional = 1 Preeclampsia sin criterios de severidad = 2 Hipertensión crónica = 3 Con criterios de severidad o crisis hipertensiva = 4</p>

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el riesgo de esta investigación es considerada como **SIN RIESGO** por tratarse de la revisión retrospectiva de registros clínicos y se realizó en una población vulnerable como lo es la mujer embarazada y su recién nacido.

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. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg y el informe de Belmont.

Dado que se trató de un estudio ambispectivo, en el que algunas de las pacientes fueron retrospectivas con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta, por lo que a las pacientes que ya fueron atendidas y que algunas de ellas no podrían acudir a firmar consentimiento informado no permitiría la realización del proyecto (dado que todas ellas ya fueron alta del Hospital) solicitamos a los Comités de Ética en Investigación y al de Investigación en Salud autorización y se autorizó para que se lleve a cabo sin consentimiento informado para estas pacientes retrospectivas. Para las pacientes prospectivas se comprometió y se solicitaron consentimientos informados.

Las pacientes no obtuvieron ni obtendrán algún beneficio, los resultados nos permitieron conocer los resultados que se generaron del estudio Doppler de la paciente embarazada, se llevó a cabo los registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio con la medición que sugerían alteración o posible riesgo del feto en la medición del PR. El balance riesgo-beneficio es adecuado.

En todo momento se preservará la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contienen 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.

La muestra estuvo conformada por todas pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el periodo referido. El protocolo fue aprobado por el comité de ética e

investigación con el **Núm. Registro R-2021-3504-011**. Forma de otorgar los beneficios a las participantes: No aplica.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.

Recursos humanos:

Tutor principal de la tesis

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

La Dra. Chinolla es médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana con 12 años de experiencia clínica, 14 tesis dirigidas y coautor en varias publicaciones científicas. Actualmente jefe del departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO 3 CMN La Raza "Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez".

Asesor de tesis y clínico en Medicina Materno Fetal

Dra. Alejandra Márquez Dávila

La Dra. Márquez Médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Medicina Materno Fetal con experiencia en USG Actualmente adscrita al departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO 3 CMN La Raza "Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez".

Asesor de tesis y clínico en Medicina Materno Fetal

Dr. Iván Israel Gutiérrez Gómez

El Dr. Gutiérrez Médico especialista en Ginecología y Obstetricia con subespecialidad en Medicina Materno Fetal con experiencia en USG Actualmente adscrito al departamento de Medicina Materno Fetal de la UMAE HGO 3 CMN La Raza "Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez".

Recursos Materiales

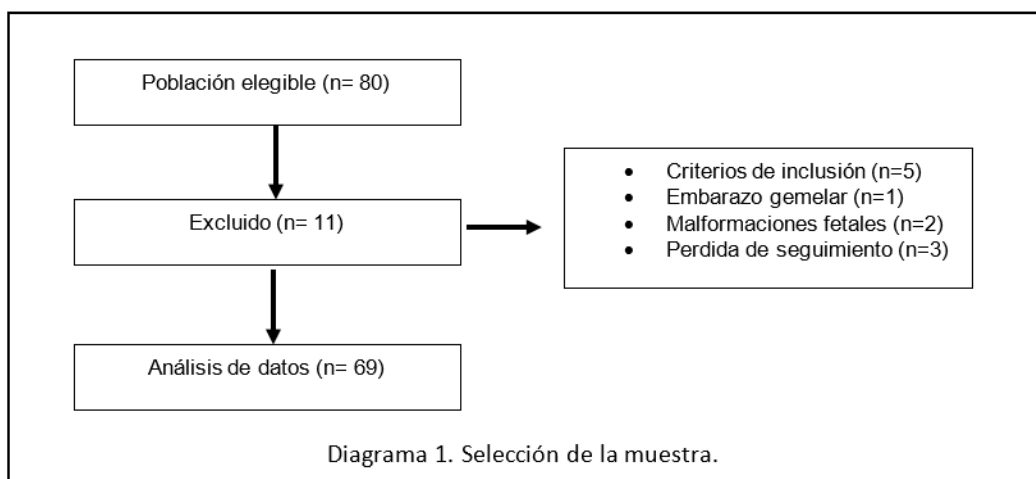
- Expedientes clínicos y reportes de ultrasonido fetal
- Computadora personal.
- Software para procesamiento de texto y base de datos.

Recursos financieros

Este estudio fue financiado por recursos personales de los participantes del estudio, así como recursos disponibles y clínicos de la UMAE HGO 3 CMN La Raza "Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez".

RESULTADOS

Se invitaron a participar 80 mujeres, todas ellas en estudio de probable colestasis intrahepática del embarazo, de las cuales fueron descartadas 5 al no cumplir con los criterios de inclusión, 1 por embarazo gemelar, 2 por malformaciones fetales, 3 por pérdida en el seguimiento, siendo un total de 69 pacientes incluidas en el estudio. [Diagrama 1]



Características generales de las participantes

La edad materna de las pacientes fue de los 19 a los 44 años, con un promedio de edad de 30 años, lo cual no influyó en el diagnóstico ni pronóstico de la enfermedad. De las 69 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, sólo 54 de ellas (78.3%) recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico y 15 pacientes sin tratamiento representando el 21.7%. El determinante para el uso de tratamiento a base de ácido ursodesoxicólico fue la alteración en las enzimas hepáticas, todas indicadas por el servicio de gastroenterología y algunas de las pacientes ya enviadas con el manejo por médico privado. La elevación de la enzima AST estuvo presente en 58 participantes y 60 de ellas con elevación de la ALT (84.1 y 87%, respectivamente), por lo que no el 95% de todas las

pacientes presentaron elevación simultánea de ambas transaminasas. Del total de las pacientes, 13 de ellas no se realizó medición de GGT, lo que representa el 33.3% de la población. Esto debido a que el hospital no cuenta con dicho estudio y actualmente se subroga al hospital de Especialidades. [Tabla 1]

Tabla 1. Características sociodemográficas, clínicas y tratamiento recibido de las participantes del estudio.

Variable	Frecuencia (%)
	N=69
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	
Edad materna, años **	30 (19, 44)
Diagnóstico de colestasis *	69 (100)
VARIABLES CLÍNICAS	
Medición de PR**	125 (84, 160)
PR >P50 *	37 (53.6)
PR >P95*	10 (14.5)
BT > 1.2 mg/dl, a expensas de la directa *	22 (31.9)
PSS reactiva *	56 (81.2)
PBF *	8 (11.6)
Función hepática	
AST >35 UI/L *	58 (84.1)
ALT > 35 UI/L *	60 (87)
GGT > 40 UI/L *	23 (33.3)
Enfermedad hipertensiva en el embarazo *	11 (15.8)
Tratamiento farmacológico	
Ácido ursodesoxicólico *	54 (78.3)

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencias y porcentajes. ** Las variables continuas como mediana (mínimos, máximos). ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gamma glutamil transferasa, PSS: baja reserva fetal, PBF: Perfil biofísico.

Resultado de la medición PSS (prueba sin estrés)

Se les realizó prueba sin estrés al 100 % de las pacientes, con 56 pruebas reactivas correspondiente al 75.6 % y 9 pacientes con pruebas no reactivas siendo el 24.3 %. De las 10 pacientes con prueba sin estrés no reactiva se realizó un perfil biofísico a una paciente con un puntaje 4 de 8 puntos, lo que significa que todas las pacientes con PSS no reactivas se le realizó al 18.8 % prueba complementaria. [Tabla 2]

Tabla 2. Frecuencia de la medición de segmento PR *.

Medición	Frecuencia	Porcentaje
PSS reactiva	56	81.2
PSS no reactiva	13	18.8
Perfil biofísico realizados	8	11.6

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencias y porcentajes.

La medición del segmento PR se realizó en el tercer trimestre, considerando como factor de riesgo una medición mayor de 145.7 ms para lo cual 10 pacientes se incluyeron este rango con las siguientes mediciones de 145 y 147 MS que corresponde a 14.5% del total de las pacientes, y el 85.5 % con medición del segmento PR en parámetros normales, no tomado en cuenta para la resolución del embarazo, ni como marcador de severidad para la estabilidad fetal. [Tabla 3]

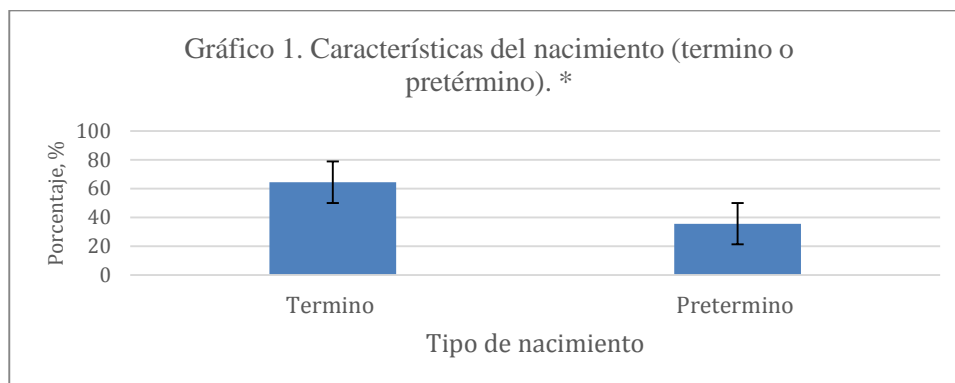
Como análisis secundario de los datos, se determinó la prevalencia del intervalo PR mayor al percentil 95 en comparación con las de \leq de percentil 95, de acuerdo con las semanas de gestación de 32 a 34, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.083$). [Tabla 3]

Tabla 3. Prevalencia del intervalo PR mayor al percentil 95 de acuerdo con las semanas de gestación*.

Semanas de gestación	PR \leq P95	PR > P95	
32- 34	59 (85.5)	10 (14.5)	0.083

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencias y porcentajes.

El nacimiento se basó principalmente en un embarazo de término estipulado por la literatura a las 37 semanas de gestación, y de los embarazos con resolución pretérmino fue basado principalmente en PSS no reactiva y elevación de las enzimas hepáticas. Los embarazos con nacimientos a término fueron 38 y 21 pretérmino (65.2 y 34.8%, respetivamente). [Gráfico 1]



*Las variables dicotómicas se describen como frecuencias y dispersión.

El peso al nacimiento en el 68.4% fue adecuado para edad gestacional, en menor porcentaje en bajo peso para edad gestacional tomando en cuenta el percentil de crecimiento tanto para recién nacidos de termino y pretérmino; lo que significa que la colestasis intrahepática del embarazo no está relacionada con el bajo peso al nacer. [Tabla 4]

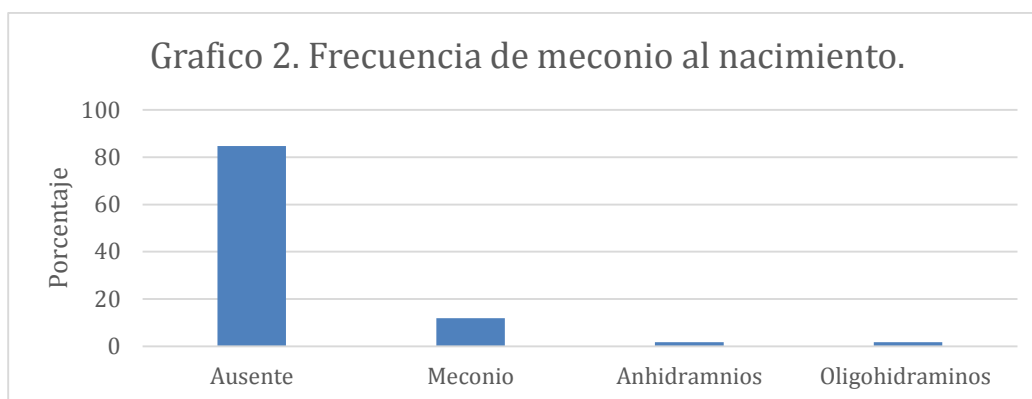
Tabla 4. Características del nacimiento según el percentil por bajo peso y peso adecuado*.

Nacimiento	Bajo peso	Peso adecuado	P**
De termino	6 (15.7)	39 (68.4)	0.223
Pretérminos	6 (28.6)	18 (31.6)	

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje).** Chi cuadrada de Fisher

Uno de los indicadores de sufrimiento fetal es la presencia de meconio hasta el nacimiento, encontrando el reporte de 7 recién nacidos con presencia de meconio correspondiente al

10.1% de los recién nacidos, solo 1 caso de anhidramnios y 1 oligohidramnios (1.7% para cada caso). Cabe mencionar que la edad gestacional de interrupción fue programada a las 37 SDG en todas las pacientes. [Gráfico 2]



Las variables dicotómicas se describen como frecuencias (porcentaje).

La frecuencia de los resultados perinatales adversos en los fetos con PR > P95 (n=10) comparada con aquella en los fetos con PR < P95 (n=59), no fue significativamente diferente; sin embargo la frecuencia de nacimiento pretérmino fue significativamente mayor en los fetos con PR > P95 ($p=0.001$). [Tabla 5]

Tabla 5. Asociación de las covariables potencialmente confusoras entre el grupo de fetos con PR en percentil > al 95 vs aquel de fetos con PR ≤ al percentil 95*

Variable	PR >P95	PR<95	p**
n	10	59	
Baja reserva fetal	9 (90)	47 (79.7)	0.439
Bajo peso al nacer	2 (20)	10 (16.9)	0.814
Meconio	2 (20)	7 (11.9)	0.350
Nacimiento pretérmino	8 (80)	16 (27.1)	0.001

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje). **Análisis de chi cuadrada con significancia estadística $p=0.005$

Los fetos con Intervalo PR anormal no tuvieron mayor riesgo de baja reserva fetal (sufrimiento fetal agudo vs estado fetal no tranquilizante), bajo peso al nacer ni para las características del nacimiento, así como tampoco la presencia de meconio; dichos resultados no son concluyentes y pueden deberse al tamaño de la muestra insuficiente y a la culminación del embarazo programada a las 37 semanas. Por tanto La frecuencia de resultados perinatales adversos no fue significativamente distinta en los fetos con PR < P95 respecto a los que tuvieron PR > P95, excepto la frecuencia de nacimiento pretérmino que fue significativamente mayor en estos últimos (p=0.001). El riesgo de nacimiento pretérmino fue 7 veces mayor en este grupo (RR= 7.77, IC 95% 0.61, 30.67, p= 0.004). [Tabla 6].

Tabla 6. Efectos adversos en los fetos con intervalo PR<P95 vs intervalo PR>P 95.*

	RR (IC 95%)**	beta	P
Baja reserva fetal	4.181 (-0.633, 35.840)	1.431	0.124
Bajo peso al nacer	0.462 (-18.80, 1.541)	0.462	0.384
Meconio	2.490 (-5.47, 19.474)	2.555	0.128
Nacimiento pretérmino	7.771 (0.608, 30.67)	2.785	0.004

*Las variables dicotómicas se describen como frecuencia (porcentaje). **Modelo multivariado de Poisson para cada desenlace. Regresión logística simple para cada variable de desenlace.

DISCUSIÓN

El estudio se conformó de 69 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión en promedio de 18 meses, con una incidencia acumulada de colestasis intrahepática del embarazo fue de 1.3% por cada 1000 nacimientos en el hospital, con una mortalidad y morbilidad del 0%, Siendo menor a lo reportado en el mismo hospital en 2016 por Puello Tamara y cols. De estas pacientes se encontró con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático con AST alteradas en el 84.1% y ALT en un 87%, y en un menor porcentaje GGT.^{1,2}

Del total de la población de estudio, solo 54 pacientes que representan el 78.3% recibió tratamiento con ácido ursodesoxico teniendo mejoría de los síntomas, y la reducción de las transaminasas, sin tener referencias en la cuantificación de ácidos biliares. Apostando como en la mayoría de las referencias en la evolución clínica, en cuanto a los resultados perinatales en nuestro estudio no tuvo repercusión significativa; por lo que tampoco se cuenta con evidencia de que el ácido ursodesoxico reduzca la tasa de eventos perinatales en base a estudios realizados por Chappell et al del 2019 publicado en el Lancet en donde utiliza dos grupos de estudios, un grupo manejado con ácido ursodesoxico, uno con placebo en donde no encuentra diferencias para el desarrollo de eventos perinatales severos entre un grupo y otro. Este mismo autor reportó 8 pacientes de las 600 estudiadas presentaron efectos adversos perinatales los cuales, con muerte fetal in útero e infecciones, lo cual no se observó en nuestro grupo de pacientes.^{16,17}

En relación a la etiología de la enfermedad de colestasis intrahepática del embarazo y medición del segmento PR como factor de riesgo fetal no representó un parámetro como marcador de severidad en comparación con el estudio de Yakut et al, en el cual encontró un valor significativo en la medición del intervalo PR en su grupo de control de pacientes, además de encontrar alteraciones en los exámenes de laboratorio como ALT, AST y niveles de bilirrubinas en los que se vieron significativamente incrementados en el grupo control; por lo que encontró correlación entre la severidad de la enfermedad y el intervalo PR fetal.^{3,29}

De acuerdo Álvaro Sepúlveda et al, en relación a la principal indicación para el momento de interrupción de la gestación, fue edad gestacional de término a las 37 a 38 semanas de gestación con marcador de estabilidad fetal PSS, en cuadros de colestasis intrahepática para disminuir el riesgo de muerte fetal súbita y asegurando una gestación de término, basado en las recomendaciones de la Sociedad de Medicina Materno Fetal en su consulta de abril de 2011.^{4,7} En nuestra población estudiada se realizó interrupción del embarazo a las 37 semanas, de las cuales 56 fueron reactivas y 9 no reactivas, las no reactivas fueron indicación de resolución del embarazo independiente de la edad gestacional.

La edad materna no hubo datos en nuestro grupo de estudio como factor de riesgo, ya que en nuestra población se estudiaron mujeres entre 19 y 44 años un promedio de 30 años de

edad, en comparación con J.M. Gallardo et al. Que reporta como factor de riesgo edad de 35 años como población de riesgo. ^{10,11}.

Dentro de las limitantes encontradas en el estudio fue el no haber completado el tamaño de muestra propuesto debió influir en que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas en los resultados perinatales adversos entre ambos grupos. Un estudio posterior con un tamaño de muestra adecuado debería confirmar o descartar de manera definitiva la hipótesis propuesta.

CONCLUSIONES

La asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo no fue significativamente distinta entre los fetos con PR < P95 respecto a los que tuvieron PR > P95, excepto la frecuencia de nacimiento pretérmino que fue significativamente mayor en estos últimos. El riesgo de nacimiento pretérmino fue 7 veces mayor en este grupo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez CMN La Raza". El no haber completado el tamaño de muestra propuesto debió influir en que no se encontraran diferencias estadísticamente significativas con los resultados perinatales entre ambos grupos. Un estudio posterior con un tamaño de muestra adecuado, debería confirmar o descartar de manera definitiva la hipótesis propuesta.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza

Cronograma	Programado	Realizado
Revisión bibliográfica y elaboración de protocolo	Ago – Dic 2020	Ago 2020 – Ene 2021
Presentación del proyecto al CEI y al CLIS y aprobación	Febrero 2021	Marzo 2021
Recolección de datos	Mar - Mayo 2021	Agosto 2021
Análisis de los resultados	Junio 2021	Agosto 2021
Reporte final y entrega de tesis	Julio 2021	Octubre 2021

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Folio: _____ Fecha: _____

Asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza	
Pregunta	Respuesta
1. Diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.	SI () NO ()
2. Edad materna	_____ años
3. Bajo percentil de peso al nacer	_____
4. Tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico	SI () NO ()
5. Alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático	AST: >35 UI/L _____ SI () NO () ALT: > 35 UI/L..... _____ SI () NO () GGT: >40 UI/L _____ SI () NO () BT: > 1.2 mg/dl..... _____ SI () NO () a expensas de la directa.
6. Medición de segmento PR	El intervalo PR mayor al percentil 95 de acuerdo a las semanas de gestación. 25-29 >139.9ms 30-34 >142.9ms 35-38 >145.7ms Valor del estudio _____ ms
7. Datos de baja reserva fetal	Prueba de bienestar reportada en el expediente clínico: PSS No reactiva Perfil biofísico 6/10 PSS categoría _____ PBF puntuación: _____
8. Presencia de meconio al nacimiento	SI () NO ()
9. Enfermedad hipertensiva y embarazo	No= 0 Hipertensión gestacional = 1 Preeclampsia sin criterios de severidad = 2 Hipertensión crónica = 3 Con criterios de severidad o crisis hipertensiva = 4

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NOMBRE DEL ESTUDIO: "Asociación entre el Intervalo PR y resultados perinatales adversos en fetos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en la UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza"

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México a _____ **NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO:** _____

Por medio de la presente, se le invita a que participe en un estudio de investigación clínica que se realiza en esta Unidad Médica.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

Existe una enfermedad de la bilis en el hígado que puede darle a las mujeres embarazadas. El tratamiento es solo darles vigilancia y revisar si hay daño en el hígado. Durante esta enfermedad, el feto está en contacto con la bilis y eso le puede causar algunos daños como el aumento de la velocidad de conducción en su corazón. La enfermedad de la mujer termina en el momento en que da a luz. El objetivo de este estudio es evaluar si los fetos que tienen esta alteración en su corazón puede presentar otras complicaciones en su nacimiento.

PROCEDIMIENTOS

El procedimiento será únicamente la extracción de información del expediente clínico.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

El estudio no tiene ningún riesgo.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

No existe ningún beneficio al participar en el estudio ni recibirá ninguna remuneración económica. Los resultados de la investigación contribuirán para el avance del conocimiento de las consecuencias en el recién nacido a causa de esta enfermedad.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

La investigación sólo extraerá información del expediente y se le entregará el resultado de su estudio, mismo que será reportado como habitualmente se realiza en el reporte de ultrasonido.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

La participación es totalmente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho y se le ofrecerán todos los servicios de atención médica. Si decide participar y después cambia de opinión, podrá salir del estudio en cualquier momento que usted lo decida y no tendrá ninguna repercusión en el tratamiento ni beneficios que le corresponden como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

La información que pueda identificarle como su nombre y número de expediente será guardada de manera confidencial y será sustituido por un número de identificación en la base de datos. Nadie ajeno a la investigación tendrá acceso a su información.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación: Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono (55) 5724 5900 extensión 23768, en horario de 07:00 a 13:30 horas o al correo electrónico: efreen.montano@imss.gob.mx

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre: Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Área de adscripción: Jefe del Servicio de Medicina Materno Fetal. UMAE HGO 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" CMN La Raza

Domicilio: Dom. Calz Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Alcaldía La Raza Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. **Teléfono:** 57245900 **Email:** zarela.chinolla@imss.gob.mx **Matrícula:** 99383968

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

PARTICIPANTE

Nombre del paciente

Firma

PERSONA QUE SOLICITA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del investigador responsable

Firma

TESTIGO 1

Nombre

Firma

Relación con el participante

Dirección

TESTIGO 2

Nombre

Firma

Relación con el participante

Dirección

GLOSARIO

A

ABCB4, 8
ácido ursodesoxicólico, 15
ácidos biliares, 11

B

bloqueo cardiaco, 17

C

cálculos biliares, 12
colestasis, 5
colestasis intrahepática, 7
conducción auriculoventricular, 16

D

Doppler, 17

F

fosfatasa alcalina, 10

I

ictericia, 12

M

meconio, 7

O

óbito, 20

P

partos prematuros, 19
perfil biofísico, 21
peso bajo para la edad gestacional, 9
PR mecánico fetal, 5, 16
preeclampsia, 7
prurito, 12

T

transaminasas hepáticas, 8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Puello- Tamara E, Pereda-Balderas I. Incidencia y resultados perinatales de la colestasis intrahepática del embarazo en la Unidad Médica de alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del Centro Médico Nacional La Raza del 1º Julio del 2016 al 30 de junio del 2017. México: Universidad Nacional Autónoma de México, División de Posgrado Facultad de Medicina. Tesis de posgrado para la especialidad en Ginecología y Obstetricia. (2018).
2. Velazco BY, Moreno UM. 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. México: Universidad Nacional Autónoma de México, División de Posgrado Facultad de Medicina. Tesis de posgrado para la especialidad en Ginecología y Obstetricia. (2018).
3. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, et al. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2016;40(4):298-302.
4. Pusch T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):26.
5. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-1021.
6. Shah R, John S. Cholestatic Jaundice. (Cholestasis, Cholestatic Hepatitis). *StatPearls.* June 27, 2018.
7. Del Valle Díaz S, Piñera Martínez M, Medina González J. Colestasis: un enfoque actualizado. *MEDISAN.* Published online 2017:876-900.
8. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A clinical approach to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):1-8.
9. Brady CW. Liver Disease in Pregnancy: What's New. *Hepatol Commun.* 2020;4(2):145-156.
10. Gallardo Gaona JM, Lemionet Escanero D, Acevedo Gallegos S, et al. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol y Reprod Humana.* 2018;32(3):131-137.
11. Medina LJ, Jáuregui MR, Medina CD. Colestasis Intrahepática Del Embarazo: Una Revisión. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(4):285-294.
12. Bacq Y. The Liver in Normal Pregnancy. *Landes Bioscience;* 2000-2013.
13. Sundaram SS, Sokol RJ. The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2007;10(6):495-503.
14. Bacq Y, Sentilhes L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Diagnosis and management. *Clin Liver Dis.* 2014;4(3):58-61.

15. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LÅ. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474.
16. Guía de Práctica Clínica: “Coolestasis Intrahepática Gestacional”. HMIR Sardá, actualizada a mayo de 2011. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2012; 31 (3):125-36.
17. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10201):849-860.
18. Ovadia C, Perdones-Montero A, Fan HM, et al. Ursodeoxycholic acid enriches intestinal bile salt hydrolase-expressing Bacteroidetes in cholestatic pregnancy. *Sci Rep*. 2020;10(1):3895.
19. Kotake H, Itoh T, Watanabe M, et al. Effect of bile acid on electrophysiological properties of rabbit sino-atrial node in vitro. *Br J Pharmacol*. 1989;98(2):357-360.
20. Pérez González Y, Torres Rojas KL, Argote Viñals C. Coolestasis intrahepática del embarazo. *Rev. electron. Zoilo*. 2015; 40(8)
21. Kadriye Y, Doğa ÖF, Merve Ö, et al. Assessment of Mechanical Fetal PR Interval in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Its Relationship with the Severity of the Disease. *Am J Perinatol* 2019; 37 (14): 1476-1481
22. Strehlow SL, Pathak B, Goodwin TM, et al. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(5): 455 .
23. Wojakowski A, Izbizky G, Carcano ME, et al. Fetal Doppler mechanical PR interval: correlation with fetal heart rate, gestational age and fetal sex. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34(5):538-542.
24. Maya Quiñones JJ, Zúñiga Lara DS, Maya Quiñones JL Diagnóstico y Manejo de La Coolestasis Intrahepática Del Embarazo. Reporte de Un Caso y Revisión de La Literatura. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2013;11(1):20.
25. Sonesson S, Salomonsson S, Jacobsson LA, et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1253–1261.
26. Managing complications in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors – 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2017.
27. Williamson C, Geenes V. Coolestasis Intrahepática del Embarazo. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2014; 124: 120–33
28. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. E139–596