

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN Y SUS
COMPLICACIONES MATERNO-PERINATALES EN EL HOSPITAL
NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN - LIMA, DURANTE
EL PERÍODO 2015-2016”.**

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER:
SÁNCHEZ GUTIÉRREZ DEISY KATHERINE**

**ASESORES:
OSCAR VILLAR GAMBOA
MÉDICO GINECÓLOGO OBSTETRA**

**OSWALDO TIPIANI RODRÍGUEZ
MÉDICO GINECÓLOGO OBSTETRA**

CAJAMARCA- PERÚ 2017

DEDICATORIA

Dedico esta Tesis, A:

Dios, mi creador y redentor, que con su misericordia me sostuvo en esta etapa de mi vida.

A mis padres: José Gonzalo Sánchez Abanto y Rogelia Gutiérrez Rojas; por su amor, apoyo incondicional y su ejemplo.

A mi tía Fredesvinda Gutiérrez Rojas, que desde pequeña me enseñó, que no hay límites.

A mis queridas hermanas: Diana y Shirley, por su cariño, sus consejos y ocurrencias.

Y a todos mis familiares y amigos, que hicieron que esta etapa sea hermosa.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por su amor infinito y a mi familia por su apoyo incondicional;

*A **JORGE LUIS CHILÓN PAUCAR** a quien Dios puso en mi camino para acompañarme en todo momento, motivarme cuando estaba cansada, enseñarme con paciencia y por vocación, y sobre todo por ser cómplice de mis sueños.*

*A los médicos: **OSWALDO TIPIANI RODRÍGUEZ y OSCAR VILLAR GAMBOA** por su apoyo constante en el desarrollo de este trabajo.*

Mi gratitud a todos los médicos que me inspiraron con su personalidad, me enseñaron con su conocimiento y guiaron con su experiencia.

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD

Yo, Deisy Katherine Sánchez Gutiérrez, identificada con DNI número 46574371, con la tesis titulada:

“Colestasis intrahepática de la gestación y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015 -2016”

Declaro bajo juramento que:

1. La tesis es de mi autoría.
2. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas. Por lo tanto la tesis no ha sido plagiada.
3. La tesis no ha sido presentada anteriormente para obtener un título o grado profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales y no falseados, ni duplicados, ni copiados y por tanto se constituyen en aportes a la realidad investigada.

De identificarse fraude (datos falsos), plagio (información sin citar a los autores), autoplagio (presentar un trabajo como nuevo habiéndose publicado anteriormente), piratería (uso ilegal de información ajena), o falsificación (presentar falsamente ideas de otros) asumo las consecuencias y sanciones que de mi acto se deriven, sometiéndome a la normatividad vigente de la Universidad Nacional de Cajamarca.

Cajamarca, Marzo de 2017

RESUMEN

OBJETIVO: La investigación tuvo como objetivo principal describir las complicaciones materno-perinatales en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

METODOLOGÍA: Presentamos un estudio tipo observacional, de alcance descriptivo, corte transversal y proyección retrospectiva, que incluye a gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación y sus recién nacidos, entre Enero del 2015 y diciembre del 2016 en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en Perú. Las principales variables dependientes estudiadas en la gestante fueron: hemorragia post parto y tasa de cesárea; y en el neonato: parto pretérmino, líquido amniótico meconial, muerte perinatal y asfixia (Apgar < 7 a los 5 minutos). Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 y la hoja electrónica de cálculo Excel 2013. **RESULTADOS:** 96 gestantes (1.8%) y 109 neonatos fueron incluidos en el estudio. 13(13.5%) neonatos provenían de embarazos dobles. La edad gestacional media al momento del diagnóstico y del parto fue de $35,5 \pm 2,5$ (25 2/7 – 39 6/7) y de $36,3 \pm 1,8$ (30 – 39), respectivamente. Fueron descritos 9 (9.4%) casos de hemorragia post parto, de los cuales 2 estuvieron asociados a colestasis intrahepática de la gestación severa (p 0,098). La tasa de cesárea fue de 65,6%. El parto pretérmino se produjo en el 51% de los casos, la tinción de líquido amniótico meconial en el 28.1% y asfixia en el 2.1%. No hubo muertes perinatales. **CONCLUSIONES:** Las complicaciones maternas más frecuentes en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación fueron: hemorragia postparto, tasas elevadas de cesárea y en sus neonatos parto pretérmino y líquido amniótico meconial. No se reportaron muertes perinatales.

PALABRAS CLAVES: colestasis intrahepática, gestación, complicaciones.

SUMARY

OBJECTIVE: The main objective of this study was to describe maternal-perinatal complications in patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of gestation at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital. **METHODS:** This is an observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study that included pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis of gestation and their newborns between January 2015 and December 2016 at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital in Peru. The main dependent variables studied in the pregnant woman were postpartum hemorrhage and cesarean rate; and in the newborn: premature labor, meconial amniotic fluid, perinatal death and asphyxia (Apgar <7 at 5 minutes). For the analysis, we used the SPSS version 22 statistical package and the Excel 2013 electronic spreadsheet. **RESULTS:** We included 96 pregnant women (1.8%) and 109 newborns. 13 (13.5%) neonates came from dual pregnancies. The mean gestational age at diagnosis and delivery was 35.5 ± 2.5 (25 2/7 - 39 6/7) and 36.3 ± 1.8 (30 - 39), respectively. 9 (9.4%) cases of postpartum haemorrhage were described, of which 2 were associated with severe gestation intrahepatic cholestasis ($p = 0.098$). The cesarean rate was 65.6%. Preterm birth occurred in 51% of cases, meconium amniotic fluid staining in 28.1% and asphyxia in 2.1%. There were no perinatal deaths. **CONCLUSIONS:** The most frequent maternal complications in patients diagnosed with intrahepatic gestation cholestasis were postpartum haemorrhage, high rates of cesarean delivery and preterm delivery, and meconium amniotic fluid. No perinatal deaths were reported. **KEYWORDS:** intrahepatic cholestasis, gestation, complications.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática de la gestación (CIHG), es la enfermedad hepática más común en el embarazo que suele resolverse tras el parto. Se presenta durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, siendo el prurito generalizado la manifestación clínica más frecuente (1).

Algunos estudios, mencionan que la Colestasis intrahepática suele considerarse benigna en mujeres embarazadas, sin embargo, otros refieren que existe asociación entre esta y el posterior desarrollo de alguna enfermedad (hepática y biliar) o complicación como: diabetes gestacional, pre-Eclampsia y hemorragia posparto (2,3,4).

Por otro lado, no solo las gestantes son susceptibles a las complicaciones ya descritas. Se ha reportado que la Colestasis intrahepática en la gestación, representa una seria amenaza para el feto, debido al riesgo elevado de parto prematuro espontáneo y iatrogénico, tinción meconial del líquido amniótico, síndrome de dificultad respiratoria y muerte fetal intrauterina repentina (2,5).

En esta Tesis, se pretende describir las complicaciones materno - perinatales más frecuentes en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática y sus recién nacidos, hospitalizados en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el período 2015-2016, para lo cual, ha sido estructurada en seis capítulos.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD.....	iv
RESUMEN.....	v
SUMARY.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	vii
ÍNDICE GENERAL.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	ix
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	3
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	3
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. ANTECEDENTES.....	7
2.2. BASES TEÓRICAS.....	13
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.....	31
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	34
3.1. HIPÓTESIS.....	35
3.2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	35
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	38
4.1. DISEÑO.....	39
4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO.....	39
4.3. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	41
CAPÍTULO V: RESULTADOS.....	42
5.1. RESULTADOS.....	43
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	54
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	60
6.1. CONCLUSIONES.....	61
6.2. RECOMENDACIONES.....	63
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
VIII. ANEXOS.....	71

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

		Pág.
TABLA 1	Prevalencia de colestasis intrahepática de la gestación según número de fetos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	42
TABLA 2	Frecuencia de colestasis intrahepática de la gestación, según grado de severidad en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	45
TABLA 3	Características obstétricas y sociodemográficas de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	46
TABLA 4	Características neonatales de hijos de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	47
TABLA 5	Características generales de la colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	47

12		Pág.
TABLA 6	Resultados de exámenes de laboratorio de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	48
TABLA 7	Hemorragia postparto según nivel de ácidos biliares en pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	49
TABLA 8	Complicaciones maternas y perinatales de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	50
GRÁFICO 1	Región de procedencia de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	43
GRÁFICO 2	Lugar de procedencia de pacientes con colestasis intrahepática de la gestación, hospitalizadas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	43

	Pág.
GRÁFICO 3 Frecuencia relativa de colestasis intrahepática de la gestación, según mes de ingreso al Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	44
GRÁFICO 4 Distribución porcentual de colestasis intrahepática de la gestación, según estación del año en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	45
GRÁFICO 5 Edad gestacional al momento del parto en pacientes con colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.	52

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

Históricamente la colestasis intrahepática de la gestación (CIHG) ha sido referida como colestasis obstétrica, ictericia idiopática de la gestación y hepatitis gestacional; definiéndose actualmente como una enfermedad hepática única del embarazo cuya sintomatología se resuelve tras el parto (6). El diagnóstico se realiza mediante el dosaje de ácidos biliares en suero materno ($>10 \mu\text{mol /L}$) Valores sobre los $40 \mu\text{mol /L}$ han sido asociados con elevadas tasas de complicaciones fetales, lo que también repercutiría en las gestantes (7).

Las implicaciones fetales del exceso de ácidos biliares en el suero materno aún no se entienden completamente. Diversos estudios describen un aumento de las tasas de complicaciones fetales, mortalidad perinatal, muerte fetal, bajo peso al nacer, parto prematuro, sufrimiento fetal e incremento de la incidencia de tinción meconial del líquido amniótico; relacionadas a esta condición (8). Por otro lado, existen controversias en cuanto a las complicaciones en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática, siendo la hemorragia postparto la más descrita (9).

El estudio a realizar tiene lugar en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, ubicado en el distrito de Bellavista, Provincia Constitucional del Callao, Lima-Perú. Lugar donde se revisarán las historias clínicas tanto de gestantes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática hospitalizadas en el servicio de Obstetricia; como las de sus recién nacidos, del servicio de Neonatología, durante el período 2015-2016.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las complicaciones materno-perinatales más frecuentes en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La Colestasis intrahepática es la enfermedad hepática más frecuente en el embarazo, con una prevalencia entre 0.3 y 5.6% (10). Sin embargo, se informan cifras más altas en poblaciones escandinavas y sudamericanas, como Chile, donde se ha reportado una incidencia de hasta el 15,6% (11). En un Hospital de Lima-Perú, durante el período 2013-2015, se reportó que la prevalencia de colestasis intrahepática de la gestación es del 0.01% (12).

El pronóstico materno suele ser bueno, con prurito intenso, alteración de las pruebas de función hepática (incremento de ácidos biliares en suero) y mayor predisposición a hemorragia postparto; no obstante, se asocia con un aumento de la morbi/mortalidad fetal, tales como: parto prematuro, bajo peso al nacer, sufrimiento fetal, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal repentina intraútero (8,13).

Debido a que en nuestro medio aún no se documentan estudios sobre las repercusiones de esta entidad nosológica en el binomio madre-feto, se crea la

necesidad de investigación, para mejorar el pronóstico materno-fetal a través del diagnóstico precoz y de la intervención médica oportuna. Lo antes dicho, aunado al valor teórico inherente, incentivan el desarrollo de esta investigación, ya que el beneficio que se puede obtener; supera el costo, tiempo y esfuerzo empleados.

1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1. Objetivo General

- Describir las complicaciones materno-perinatales en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Describir la prevalencia de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016.
- Identificar las complicaciones maternas en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período de estudio.
- Identificar las complicaciones perinatales en neonatos cuyas madres tuvieron diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación.

- Definir las características obstétricas de las gestantes en estudio.

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.

- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes de las gestantes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática.

- Identificar las alteraciones en los exámenes de laboratorio de las pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

La colestasis, término acuñado por el anatómo-patólogo Hans Pooper en 1956, constituye un verdadero síndrome clínico-analítico, que incluye un amplio espectro de entidades patológicas de severidad y pronóstico variable. Las manifestaciones clínicas principales de la colestasis derivan de la acumulación en el plasma de sustancias normalmente excretadas en la bilis, vinculado a la disminución en la excreción biliar al tubo digestivo (14). La Colestasis intrahepática de la gestación es un desorden hepático específico de esta etapa y fue descrita por primera vez en 1883 por Ahlfeld como “prurito materno” e “ictericia en el tercer trimestre de gestación”, que desaparecía después del parto (15).

Su incidencia ha variado ampliamente en varios informes por razones que aún no son comprendidas; pero que podrían estar relacionadas con factores como: origen étnico [en Reino Unido 0.6% eran caucásicas, 1.5% Pakistaníes, 1.2% sur asiáticas (16); en Chile 5% eran de origen araucano]; ubicación geográfica, se observa comúnmente en los meses más fríos de Chile y Escandinavia (17); múltiples gestaciones (hasta 22% en un estudio); mujeres que conciben luego de Fertilización In vitro (2.7% comparado con 2%); mujeres mayores de 35 años (5) y a algunos componentes dietéticos, como el selenio que es materia de investigación, ya que para el año 1987, Kauppila et al. Reportaron en Finlandia que las gestantes con Colestasis Intrahepática tenían niveles significativamente menores de Selenio en suero y eritrocitos, en comparación con mujeres cuya gestación era normal (18).

En Estados Unidos, la prevalencia estimada es de 0,001% a 0,32%, no obstante puede llegar hasta 5,6% en población hispana con sede en Los Ángeles (16). Bolivia y Chile son los dos países con mayor prevalencia de Colestasis Intrahepática durante la gestación. En Chile, el 2,4% de todos los embarazos son afectados, con una prevalencia del 5% en mujeres de origen araucano-indio (19). En Bolivia la prevalencia general es 9,2%, en mujeres aimaras 13,8%, en quechuas 4,3% y en blancas 7,8% (20).

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Geenes (2014), comunica un estudio prospectivo de casos y controles basados en la población, con cobertura nacional, utilizando el Sistema de Vigilancia Obstétrica de Reino Unido (UKOSS, por sus siglas en inglés) con el objetivo de describir la epidemiología, las complicaciones asociadas a la colestasis intrahepática de la gestación severa y poner a prueba la hipótesis de que los resultados perinatales adversos se incrementan en estas mujeres. En total, 713 casos confirmados de colestasis intrahepática de la gestación severa fueron identificados, dando una incidencia estimada de 9,2 por 10.000. En mujeres con colestasis intrahepática gestacional severa y embarazo único (n= 5 669) había aumentado los riesgos de parto prematuro (164/664; 25% versus 144/2200; 6,5%; odds ratio ajustado [OR]= 5,39, 95% [IC] 4,17-6,98), la admisión a unidades neonatales (80/654; 12% versus 123/2192; 5,6%; OR ajustado= 2,68, IC 95% 1,97-3,65), y muerte fetal (10/664; 1,5% versus 11 /2205; 0,5%; OR = 2,58, 95% CI 1,03-6,49) en comparación con los controles. En casos de colestasis intrahepática de la gestación, 7 de 10 mortinatos, se

asociaron con la coexistencia de complicaciones en el embarazo. Los riesgos de parto prematuro, líquido amniótico meconial, y muerte fetal aumentó con el incremento de concentraciones de ácidos biliares en suero materno, llegando a la conclusión de que se demuestra un aumento de riesgo significativo de los resultados perinatales adversos, incluyendo muerte fetal, y recomiendan la vigilancia prenatal cercana de embarazos afectados por esta entidad (21).

DeLeon et al. En el 2014, describen en un estudio de cohorte retrospectivo en 319 pacientes con colestasis intrahepática de la gestación, que la incidencia de hemorragia postparto después del parto vaginal fue 2,4% (4 de 208 pacientes) y 6,3% (7 de 111 pacientes) después del parto por cesárea. No evidenciando alteración del perfil de coagulación (4). En contraste, en el 2016, Furrer et al. Concluyeron que la pérdida de sangre estimada no es significativamente mayor en pacientes con colestasis intrahepática de la gestación y que no parece haber un mayor riesgo de hemorragia postparto cuando se administra ácido ursodesoxicólico y el parto es planificado (9).

Shemer (2013), con el objetivo de determinar el riesgo de desenlace adverso materno-fetal realizó un estudio tipo cohorte basado en la población. Se revisó el registro médico de nacimientos de Suecia que comprendió 12 años (1997-2009) con 1 213 668 nacidos con feto único. La colestasis intrahepática de la gestación fue diagnosticada en 0.32-0.58%. Comparado con mujeres sin colestasis intrahepática éstas estuvieron más asociación con diabetes gestacional (aOR, 2.81; 95% CI 2.32-3.41) y preeclampsia (aOR 2.62, 95% CI 2.32-2.78). Se asociaron también a parto prematuro espontáneo (aOR 1.60,

95% CI 1.47-1.93) y iatrogénico (aOR 5.95, 95% CI 5.23-6.60) y con mayor tasa de inducción de parto (aOR 11.76, 95% CI 11.04-11.62). Sin embargo, esta cohorte de manejo activo no tuvo mayor riesgo de muerte fetal (OR 0,92; IC del 95%: 0,52 a 1,62). Los bebés eran más propensos a tener Apgar < 7 a los 5 minutos (ORa 1,45, IC 95% 1,14-1,85) y ser grandes para la edad gestacional al nacer (ORa 2,27, IC 95% 2,02-2,55), concluyendo que en esta población existe un incremento de partos pretérminos, aunque sin óbitos con el manejo activo, además del hallazgo de una asociación significativa con diabetes gestacional y preeclampsia (3).

Sin embargo, Henderson (2014), publica una revisión sistemática que comprendió 53 años de estudios, debido a que el Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG) no respalda el manejo activo de rutina en embarazos afectados. Se evaluó la evidencia que apoya la indicación médica para el término de la gestación temprana. Dieciséis artículos publicados entre 1986 y 2011 fueron identificados. Se crearon dos grupos en función de la atención obstétrica activa. Grupo 1: Seis informes no controlados, sin manejo activo, publicados entre 1967 y 1983, los cuales describen altas tasas de mortalidad perinatal, principalmente relacionados con la secuela de la prematuridad. Este grupo se convirtió en la prueba fundamental "núcleo" para asociar a la colestasis intrahepática de la gestación con mortinatos y la justificación para el manejo activo. El Grupo 2: 10 informes en los que los autores acreditados empíricamente adoptaron un manejo activo con bajas tasas de muerte fetal observados en embarazos afectados. Aunque artículos del grupo 1 se citan rutinariamente como prueba de que la colestasis intrahepática de la gestación

se asocia a mayor riesgo de muerte fetal, el 1,2% (4/331) de mortinatalidad en este grupo es similar a las tasas de mortalidad fetal intrauterina de fondo de 1,1% (11/1000) y 0,6% (6/1000) en 1967 y 2011, respectivamente, $p = 0,062$ y $p = 0,0614$. Del mismo modo, las tasas de muerte fetal para los artículos del grupo 2 fueron similares a su respectiva tasa de muerte fetal nacional. Sin embargo, los artículos del grupo 2 han sido convertidos en el apoyo basado en la evidencia para el manejo activo. Por tanto no se encontraron pruebas para apoyar la práctica de manejo activo en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática. Sólo se encontró 14 casos de mortinatos inexplicados a término que se asociaron con colestasis intrahepática de la gestación. Dada la relativamente baja frecuencia de mortinatos, 3/1000 a 10/1000 en la población en general, no se alcanzó el poder suficiente para demostrar la hipótesis de que no hay diferencia significativa de óbitos inexplicados entre gestantes afectadas y no afectadas con colestasis intrahepática de la gestación. Por tanto, los autores mencionan estar de acuerdo con el Colegio Real de Obstetricia y Ginecología, en tanto que si la colestasis intrahepática de la gestación se asocia con un mayor riesgo de muerte fetal, éste es clínicamente insignificante y sin poder estadístico (22).

Lee (2009), publica un artículo en el cual reporta casos de muerte súbita en gestantes con un monitoreo electrónico (NST) reciente normal. El primer caso se refiere a una primípara joven con prurito y una concentración de ácido biliares de 79 mol/dL. Mientras se somete a un monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal se evidencia una desaceleración prolongada que resulta en muerte intrauterina. El segundo caso se refiere a una múltipara joven con

colestasis que recibía ácido ursodesoxicólico. La concentración de ácidos biliares mejoró a 13 mol/dL. A las 34 semanas de la gestación, tenía contracciones uterinas con desaceleraciones prolongadas que resultó en el nacimiento de su feto con puntuaciones de Apgar de 0, 0 y 5 a 1, 5 y 10 minutos, respectivamente, concluyendo que la muerte fetal en gestantes con colestasis intrahepática de la gestación puede ser abrupta y no puede ser predicha de forma fiable por las características del monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal (23).

2.1.2. Antecedentes Nacionales

En el Perú, hasta la fecha, no se han encontrado publicaciones nacionales de prevalencia de colestasis intrahepática en la gestación; ni estudios que describan o identifiquen complicaciones materno- perinatales relacionadas con esta patología; sin embargo, en el 2016 se realizó en el Hospital Santa Rosa-Lima, un estudio retrospectivo durante el periodo 2013-2016, en donde concluyeron que la prevalencia de colestasis intrahepática de la gestación, es del 0.01% y que 71% presentaron ácidos biliares totales en rango de 20-40 umol/L (12).

En el 2014, en el Callao - Perú, se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren para determinar los factores asociados a asfixia perinatal, encontrando 4 casos de asfixia en neonatos cuya madre tenía diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación (5%) y 4 casos, en los controlados (2.5%) ($p=0.309$) (24).

Como podemos observar; a nivel internacional, existen múltiples estudios en los que se describen complicaciones tanto maternas como fetales en pacientes con CIHG; sin embargo, a nivel local no se ha publicado ningún trabajo de investigación que identifique estas complicaciones y las divulgue para que en los diferentes niveles de atención se tomen las medidas necesarias y conjuntas para disminuir la morbimortalidad del binomio madre/niño.

2.2. BASES TEÓRICAS

La colestasis es una alteración en la formación de la bilis y/o de su flujo, que se manifiesta clínicamente con síntomas de fatiga, prurito y, en su forma más evidente, ictericia (25). En su conjunto, puede clasificarse en intra o extrahepática (dependiendo de si el obstáculo se encuentra en el interior o exterior del parénquima hepático, respectivamente); ictéricas o anictéricas; agudas o crónicas (si su duración es superior a 6 meses) y desde una visión etiológica, pueden catalogarse como congénitas, inflamatorias, mecánicas, tóxicas, metabólicas o neoplásicas (14,26).

La colestasis intrahepática es debida a defectos funcionales hepatocelulares, u obstrucciones del tracto biliar intrahepático distal procedente de los canalículos biliares (25).

Varias lesiones hepáticas son únicas del embarazo y normalmente se resuelven con el parto, dentro de ellas tenemos: hiperemesis gravídica, colestasis Intrahéptica de la gestación (CIHG), preeclampsia severa, síndrome HELLP

(Hemolysis, Elevated liver enzymes, and Low Platelets- Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, disminución de plaquetas) y la enfermedad hepática grasa aguda del embarazo; siendo la Colestasis intrahepática la enfermedad hepática más frecuente durante la gestación (10).

2.2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de colestasis intrahepática de la gestación ha variado ampliamente en varios reportes, desde 0.1 a 15.6 % (17). La prevalencia en mujeres blancas es 0.2% a 2%, pero varía de acuerdo al origen étnico y ubicación geográfica (27), siendo más frecuente en el sur de Asia (0.8%-1.46%) y Sudamérica (Chile y Bolivia) (9.2%-15.6%) (13); con mayor prevalencia en la raza araucana en América del Sur (hasta el 25%) (7).

El 80% de los casos son diagnosticados después de las 30 semanas de gestación (28) y el riesgo de recurrencia en embarazos subsiguientes es del 45% al 75% (13,7).

Las complicaciones maternas aún no están del todo descritas. Estudios describen que las mujeres con colestasis intrahepática de la gestación tienen 3 a 5 veces mayor riesgo de desarrollar enfermedades hepatobiliares, tales como hepatitis C, cirrosis y cálculos biliares; 2.5 veces mayor riesgo de cáncer en el árbol biliar y 3,5 veces mayor riesgo de cáncer de hígado (29).

También se encontró la coexistencia de colestasis intrahepática de la gestación con preeclampsia, falla hepática aguda del embarazo, diabetes gestacional y hemorragia postparto (6).

Por otro lado, no solo las gestantes son susceptibles a las complicaciones ya descritas. Se ha reportado que la colestasis intrahepática en la gestación, representa una seria amenaza para el feto, debido al riesgo de parto prematuro espontáneo y iatrogénico, tinción meconial del líquido amniótico, síndrome de dificultad respiratoria y muerte fetal intrauterina repentina (2,5).

Se estima que la tasa de parto prematuro es del 11,7% - 60% en mujeres con colestasis intrahepática y se produce principalmente entre las semanas 32 y 36 del embarazo; sin embargo, gran proporción de los partos prematuros se deben a intervenciones iatrogénicas (2). Por su parte, la tinción de meconio del líquido amniótico ocurre en el 10% al 44% y está correlacionado con la gravedad (2).

El riesgo de muerte fetal espontánea es la complicación más preocupante. Luego de excluir otras posibles causas de óbito fetal (P. Ej. Preeclampsia, diabetes gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías fetales), la incidencia de mortinatos después de las 37 semanas de gestación es de aproximadamente 1,2% (21).

2.2.2. ETIOPATOGENIA

La causa y patogénesis de la Colestasis intrahepática del embarazo es compleja. Se ha sugerido que estarían involucrados factores genéticos, hormonales y ambientales (28), los cuales se describirán más adelante.

Por otro lado, se han reportado factores de riesgo que incrementan la incidencia de CIHG, los más importantes son: Virus de la hepatitis C, comienzo estacional (invierno), niveles bajos de selenio y de vitamina D, múltiples gestaciones y edad materna avanzada (> 35 años) (28); así mismo, se describe el uso de anticonceptivos orales, antecedentes familiares, colelitiasis y enfermedad hepática no alcohólica (4,7).

Ácidos biliares

El colesterol se excreta del organismo por medio de la bilis sea en forma no esterificada o luego de conversión en ácidos biliares en el hígado (30).

Los ácidos biliares son compuestos derivados del colesterol, formados por 24 átomos de carbono dihidroxilados o trihidroxilados, se caracterizan por tener en el C17 una cadena alifática ramificada de 5 átomos de carbono, con la que adquieren una estructura básica de anillo pentanoperhidrofenantreno con un grupo carboxilo terminal. Constituyen uno de los principales solutos de la secreción biliar y existen 2 tipos: los ácidos biliares primarios y secundarios (31).

Los ácidos biliares primarios se sintetizan en los hepatocitos a partir del colesterol, se trata del ácido cólico (que se encuentra en la mayor cantidad) y el ácido quenodesoxicólico. Una proporción de ácidos biliares primarios en el intestino está sujeta a cambios adicionales mediante la actividad de las bacterias, obteniéndose del cólico el desoxicólico, y del quenodesoxicólico, el litocólico (30).

Tanto los primarios como los secundarios se encuentran unidos a aminoácidos, formando los ácidos biliares conjugados. Los aminoácidos que se unen a estas moléculas son la glicina y la taurina (en una proporción de 3:1) (30). La conjugación permite que su solubilidad en el medio acuoso sea más elevada y que sean menos citotóxicos. Si su concentración es muy alta pueden llegar a precipitar, de ahí que exista una concentración micelar crítica, en la que los ácidos se unen formando micelas que son más estables cuando se incorporan otros solutos lipídicos de la secreción (31).

Los ácidos biliares realizan cuatro funciones fisiológicas importantes (30,31):

- Su síntesis y subsiguiente excreción en las heces representan el único mecanismo significativo para la eliminación del exceso de colesterol.
- Los ácidos biliares y los fosfolípidos solubilizan el colesterol en la bilis, de tal modo que previenen la precipitación del colesterol en la vesícula biliar.
- Facilitan la digestión de triglicéridos dietéticos actuando como agentes emulsificadores que hacen a las grasas accesibles a las lipasas pancreáticas.
- Facilitan la absorción intestinal de las vitaminas solubles en grasa.

Su función la realizan a nivel de yeyuno, y son reabsorbidos y recuperados a nivel del íleon terminal. Esta reabsorción se realiza en un 95% por difusión pasiva y por transporte activo secundario. La circulación enterohepática permite que sean reconducidos hacia el hígado para ser de nuevo reutilizados. En cada comida este circuito se realiza de 2 a 3 veces, lo que supone una recirculación de 6 a 8 veces al día (31). En la bilis alcalina (pH de 7.6 a 8.4) se supone que los ácidos biliares y sus conjugados están en una forma de sal; de ahí el término “sales biliares” (30).

Factores Genéticos:

La evidencia de susceptibilidad genética incluye la agregación familiar del trastorno y se informa de un patrón hereditario ligado al sexo. Se ha reportado que el gen asociado a colestasis intrahepática del embarazo, está localizado en la región p23 del cromosoma 2. La predisposición genética puede conducir a la alteración de la membrana celular de los conductos biliares y de los hepatocitos, así como la posterior disfunción de los transportadores de la vía biliar. (13,28).

Diversos estudios han identificado variación genética en los genes que codifican las proteínas de transporte biliar y el receptor principal de ácidos biliares, el receptor X farnesoide (5). Se encontró una mutación en el gen ABCB4 que codifica el transportador hepatobiliar para la Fosfatidilcolina, con variantes genéticas tales como Fosfatidilcolina ABCB4 (MDR3) y la bomba

transportadora de ácidos biliares ABCB11, implicada comúnmente en pacientes con Colestasis intrahepática severa (28).

Sobre las membranas de los hepatocitos existen varios transportadores canaliculares ABC, que son responsables de la secreción de lípidos biliares. Entre ellos tenemos las P-glicoproteínas (MDR3 / ABCB4), clase III de resistencia a múltiples fármacos, codificados en el gen del cromosoma 7q21.1, que son translocadores canaliculares de fosfolípidos (fosfatidilcolina en mayor porcentaje) desde los hepatocitos hacia la bilis (32).

ABCB11 media el eflujo de sales biliares en la bilis. Los monómeros de las sales biliares son esenciales para el eflujo fosfolipídico; el cual está mediado por el transportador ABCB4. En presencia de micelas de sales biliares/fosfolípidos, el heterodímero ABCG5 / ABCG8 media el eflujo de colesterol lo que conduce a la formación de micelas mixtas de sales biliares, fosfolípidos y colesterol en los canalículos biliares; de este modo, se reduce la actividad citotóxica de las sales biliares y se previenen la cristalización del colesterol (32).

Mutaciones ABCB4 posteriores a la pérdida de la proteína canalicular MDR3, se asocian con bajos niveles de fosfolípidos en la bilis y un alto índice de saturación de colesterol biliar, lo que resultaría en colestasis intrahepática de la gestación y otras enfermedades hepáticas, tales como colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3, cirrosis biliar primaria y colangiocarcinoma. (13,32).

Factores Hormonales:

Los síntomas y características bioquímicas de la colestasis intrahepática de la gestación, usualmente suelen resolverse después del parto; aunque 15% de estas mujeres afectadas también pueden desarrollar colestasis cuando se administran estrógenos exógenos o anticonceptivos orales combinados (33,34). Lo mencionado, sumado a la evidencia reportada, sugiere el rol de las hormonas esteroideas como desencadenante de este desorden (32).

Se ha demostrado que los estrógenos y la progesterona pueden causar deterioro de los transportadores y receptores de ácidos biliares. En el embarazo, la producción de estrógenos alcanza niveles elevados, especialmente durante el tercer trimestre, y en mujeres con gestaciones múltiples. Niveles elevados de estrógenos, en individuos genéticamente predispuestos, produce alteración en la sulfatación y transporte de ácidos biliares (7,28). Las pruebas en roedores han demostrado que el estrógeno contribuye al desarrollo de colestasis, causando la reducción de la expresión de las proteínas hepáticas de transporte biliar e internalización de la bomba exportadora de sales biliares (BESB/ABCB11) (5).

El rol de la progesterona, aún no está claro. Pacientes con colestasis intrahepática de la gestación, presentan un defecto selectivo en la secreción de metabolitos sulfatados de progesterona en la bilis debido al polimorfismo genético de los transportadores canaliculares para los esteroides sulfatados o su regulación (7). Estudios recientes han establecido que los metabolitos

sulfatados de progesterona pueden anular o reducir la función del receptor X fernesoide (FRX, por sus siglas en inglés). Este receptor, impide la acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos mediante su absorción, síntesis y exportación de ácidos biliares (5,35).

Factores Ambientales:

Las diferencias regionales han demostrado que las variaciones estacionales, en particular los meses de invierno, se asocian con una mayor prevalencia de colestasis intrahepática del embarazo (28). También se han atribuido factores dietéticos como, elevados niveles maternos de Cobre y bajos niveles de Selenio y Zinc (13).

Es conveniente mencionar que factores ambientales estarían relacionados con la deficiencia de selenio ya que los niveles de este son más bajos durante los meses de invierno y las áreas donde la Colestasis intrahepática del embarazo parece ser más frecuente (es decir, los países escandinavos, Bolivia y Chile, los cuales tienen una ingesta dietética baja de selenio) (28).

2.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las gestantes con colestasis intrahepática presentan de manera característica prurito generalizado en el segundo y tercer trimestre del embarazo (28); que desaparece espontáneamente después del parto, usualmente dentro de las primeras 48 horas (6). Si se presenta en el primer trimestre o a inicios del

segundo, podría ser considerada como una aberración genética y el curso clínico suele ser peor (27). El prurito afecta predominantemente a palmas y plantas y este síntoma empeora por las noches, privándolas en muchos casos del sueño. No hay rash o características dermatológicas asociadas, pero las excoriaciones pueden ser evidentes (28).

En menos del 25 % de gestantes se presenta ictericia leve 1 a 4 semanas después del prurito y se acompaña de elevación de niveles de bilirrubina (10,28).

La colestasis severa de larga duración puede asociarse a esteatorrea y deficiencia de vitamina K que conduciría a hemorragia postparto en la gestante. La malabsorción de grasas puede dar lugar a deficiencias vitamínicas liposolubles, por lo que requiere suplementos (10).

Algunas mujeres pueden presentar síntomas sistémicos de colestasis, incluyendo orina oscura y heces pálidas (5). Y en otras, se reportan síntomas sistémicos como: anorexia, malestar general y dolor abdominal.

2.2.4. DIAGNÓSTICO

La Colestasis intrahepática de la gestación es un diagnóstico de exclusión (28). La sospecha se tiene en mujeres con prurito durante la gestación, asociado a niveles de ácidos biliares $> 10 \mu\text{mol/L}$ en suero materno, con aumento de los niveles de ácido cólico y disminución del ácido quenodesoxicólico (10,28).

El nivel de ácidos biliares en suero es el marcador más sensible y específico para el diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación (7). El rango de referencia depende de la técnica utilizada para analizarlos y también de si la paciente está en ayunas. La mayoría de estudios utiliza un límite superior normal de entre 10 y 14 micromoles/L para un análisis enzimático de ácidos biliares séricos totales, pero esto puede reducirse a entre 6 y 10 micromoles/L en mujeres en ayuno (5).

Si la medición de ácidos biliares séricos no está disponible, el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos del Reino Unido recomiendan que se puede diagnosticar colestasis intrahepática de la gestación en una mujer con prurito típico y pruebas de función hepática anormales, con resolución de ambos después del parto (5).

En general, la mayoría de las pruebas hepáticas permanecen en el rango normal durante el embarazo, excepto las producidas por la placenta (fosfatasa alcalina, Alfafetoproteína) o las que son resultado de la hemodilución (albúmina, hemoglobina) (10). En la tabla 1 se describen los rangos de referencia para la función hepática durante el embarazo (Ver Anexo N° 01).

Los niveles de aminotransferasa pueden estar elevados 2 a 10 veces sobre el valor normal, muchas veces antes de la elevación de ácidos biliares (28). La alanina transaminasa (ALT) es más sensible que la aspartato transaminasa (AST) en el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo (5).

Debido a que la placenta produce grandes cantidades de fosfatasa alcalina durante el embarazo, generalmente no es útil en el diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación. La gamma glutamil transferasa (GGT) puede estar elevada pero comúnmente es normal (5).

No hay consenso sobre el nivel de corte de la elevación de enzimas hepáticas en el diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación, pero la normalización de las pruebas de función hepática típicamente mejora 2 a 8 semanas post parto (6).

La mayoría de complicaciones ocurren cuando los niveles de ácido biliar exceden a 40 μ mol/L (10,28). Sin embargo, recientes estudios refieren que la tasa de complicaciones incrementa solo cuando los niveles de ácidos biliares exceden los 100 μ mol/L (6).

La ecografía se debe realizar para excluir obstrucción de la vía biliar (10,28), ya que los cálculos biliares se reportan en 13% de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo pero, a menudo, son asintomáticos y la enfermedad se ha observado también en mujeres con colecistectomía previa.

En la colestasis intrahepática del embarazo, la apariencia ultrasonográfica de los ductos biliares intrahepáticos suele ser normal, pero los volúmenes de ayuno y eyección de la vesícula biliar se incrementan (5).

2.2.5. TRATAMIENTO:

Manejo obstétrico:

Muchos autores recomiendan la inducción del parto en las semanas gestacionales 37-38 para evitar complicaciones obstétricas como muerte fetal (10,29). Este tipo de manejo activo es una práctica común en muchos países, a pesar de la falta de pruebas; ya que es muy difícil realizar ensayos prospectivos con asignación para evaluar este concepto (22,36). La adopción generalizada del manejo activo dificulta, si no imposibilita, determinar si la prematuridad relacionada con colestasis intrahepática gestacional se debe a parto prematuro espontáneo o iatrogénico (18).

Por otro lado, no hay un método ideal para la vigilancia fetal en la colestasis intrahepática de la gestación. Algunos obstetras recomiendan pruebas no estresantes o evaluación del perfil biofísico. Sin embargo, ninguna prueba predice el riesgo de muerte fetal (17).

Manejo Médico

El objetivo principal de la terapia farmacológica, es aliviar el prurito. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado recomienda Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) ,10-20 mg / kg por día, como tratamiento de primera línea para la colestasis intrahepática de la gestación. Esto difiere del enfoque escalonado para el tratamiento del prurito en otras afecciones colestáticas que

comienza con resinas de intercambio aniónico tales como colestiramina, colestipol o colesevelam, seguidos de rifampicina, opioides y agonistas de receptores de serotonina, los cuales a las vez, no han demostrado suficiente evidencia para ser indicados, solos o combinados, en el tratamiento efectivo de la colestasis intrahepática de la gestación (29). El Ácido Ursodesoxicólico es bien tolerado y seguro tanto para la madre como para el feto. Su mecanismo de acción radica en aumentar la expresión de bombas de secreción de ácidos biliares y aumentar los transportadores de bilis placentaria (10).

Los antihistamínicos son usados frecuentemente para aliviar el prurito y puede ser beneficioso en pacientes con prurito nocturno (29).

No existen ensayos controlados aleatorizados que avalen la administración de vitamina K en gestantes con colestasis intrahepática con estancia hospitalaria prolongada, pero podría administrarse 10 mg por vía intravenosa, cuando hay prolongación del perfil de coagulación (29).

2.2.6. COMPLICACIONES FETALES

La Colestasis intrahepática de la gestación, se asocia con complicaciones perinatales como: parto prematuro, asfixia fetal, líquido amniótico meconial y muerte fetal (28).

La etiopatogenia de estas complicaciones sigue siendo objeto de investigación intensiva. Sin embargo, se cree que están estrechamente relacionadas con los elevados niveles sistémicos de ácidos biliares maternos (2).

El feto comienza a sintetizar ácidos biliares desde el final del primer trimestre. Estos ácidos biliares son transportados a través de la placenta y excretados a través del organismo materno. Las mujeres embarazadas pueden excretar grandes cantidades de ácidos biliares en la orina para controlar la concentración sérica de ácidos biliares en el compartimento fetal. Cuando las concentraciones maternas de ácido biliar se elevan, el gradiente fetal-materno se invierte, lo que lleva a una elevación de ácidos biliares fetales. Aunque los niveles fetales no suelen alcanzar los niveles maternos. El conocimiento de las concentraciones séricas maternas de ácidos biliares permite sólo una estimación aproximada de los niveles de ácidos biliares en el compartimento fetal (2). La acumulación en exceso de ácidos biliares hidrófobos son hepatotóxicos en el compartimento fetal (13).

A continuación se describirá algunos mecanismos de acción propuestos por algunos autores en relación a las complicaciones fetales.

Muerte Fetal Intrauterina:

La alteración del transporte fetal-materno de los ácidos biliares a través de la placenta y la incapacidad del feto para excretar el ácido cólico conducen a una acumulación de ácidos biliares y cardiotoxicidad fetal, causando disritmia fetal

y muerte fetal intrauterina repentina, ya que el exceso de ácidos biliares induce estrés oxidativo en la placenta y deterioro de la función del cardiomiocito fetal (13).

Parto prematuro

Los ácidos biliares estimulan la expresión de receptores de oxitocina, por lo que el miometrio de mujeres con colestasis intrahepática en la gestación es más sensible a la oxitocina; ello probablemente conduce a un aumento de la actividad uterina y desencadena el trabajo de parto prematuro espontáneo (2). Adicionalmente, el aumento de la secreción de prostaglandinas y la síntesis modificada (transformación de 16α -hidroxilato dehidroepiandrosterona en estradiol) pueden estar relacionadas con la inducción del parto (13).

Síndrome de Distrés Respiratorio y asfixia perinatal

El síndrome de distrés respiratorio, conocido formalmente como enfermedad de membrana hialina, es frecuente en neonatos préterminos y ocurre comúnmente inmediatamente después del parto. Este desorden es causado, en la mayoría de los casos, por la deficiencia de surfactante pulmonar en pulmones inmaduros y de manera general, por la alteración de la función respiratoria durante la transición de la vida fetal a la neonatal (37).

La asfixia perinatal es una condición caracterizada por una anomalía del intercambio gaseoso fetal (oxígeno y dióxido de carbono), generando hipoxia,

hipercapnia y acidosis metabólica. Este es un acontecimiento grave que tiene repercusiones notorias en el neonato, principalmente a nivel del sistema nervioso central (38). Algunos autores utilizan la puntuación del score de Apgar < 7 para la evaluación de asfixia neonatal y la predicción de resultados adversos (39) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) declaró que una baja puntuación en el score Apgar más allá de los 5 minutos es un criterio sugerente de asfixia, sin embargo, existen varias limitaciones con este score, que hacen inapropiado que se use solo para establecer el diagnóstico de asfixia (40,41).

En la Tabla 2, se describe el Score convencional de Apgar, el cual fue introducido en 1953 por Virginia Apgar (ver Anexo N° 01) (42).

La propuesta fisiopatológica para el desarrollo de complicaciones pulmonares en neonatos es que la elevación de ácidos biliares en la circulación fetal reduce la actividad de la fosfolipasa A2 y provoca la degradación de la fosfatidilcolina en el surfactante fetal. Un mecanismo fisiopatológico alternativo puede incluir el efecto tóxico directo de los ácidos biliares en los neumocitos tipo II, a través de un aumento de Ca^{2+} intracelular (2).

Tinción de meconio del líquido amniótico:

La incidencia de líquido amniótico teñido de meconio (LATM) aumenta con la edad gestacional, de modo que es menos frecuente antes de las 38 semanas

y mucho más después de las 42 semanas. Es muy raro que ocurra en gestaciones pretérmino de menos de 32 semanas (43).

Se sabe que los ácidos biliares estimulan la motilidad de los intestinos lo que puede conducir a la expulsión de meconio (2). Sin embargo, la tinción de meconio del líquido amniótico es un hallazgo adicional de anoxia aguda. Se ha descubierto que los ácidos biliares, especialmente el ácido cólico, inducen la vasoconstricción en las venas coriónicas placentarias humanas in vitro y la constricción de venas umbilicales. Esos hallazgos, podrían explicar la hipoxia fetal, la inhalación de meconio e incluso la muerte neonatal en esos casos (13).

2.2.7. COMPLICACIONES MATERNAS

Aparte de la incomodidad que causa el prurito generalizado, y la prolongación de la estancia hospitalaria, la colestasis intrahepática del embarazo rara vez plantea un grave riesgo para la salud materna (44). Sin embargo, una amenaza rara y seria para la madre puede ocurrir en presencia de esteatorrea, con malabsorción de grasas que posteriormente ocasionan la reducción de los niveles de factores de coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX o X) con mayor riesgo de hemorragia intraparto (9).

No se ha reportado variación en los parámetros de coagulación: tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas (9,4).

También se ha detallado un mayor riesgo de cesárea segmentaria de emergencia (1). Sin embargo, reportes mencionan que el riesgo de cesárea segmentaria de emergencia en gestantes con colestasis intrahepática con trabajo de parto espontáneo (12,5%) no difirió de las mujeres que no tuvieron esta comorbilidad 9.3%. Por otro lado, cuando se indujo el trabajo de parto, el riesgo de cesárea segmentaria de emergencia fue significativamente más bajo entre las mujeres con colestasis intrahepática que entre las que no tenían (40).

2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Colestasis Intrahepática (CIH): La colestasis se define como una disminución en el flujo de bilis debido a la secreción alterada por los hepatocitos o a la obstrucción del flujo de bilis a través de los conductos biliares intra o extrahepática. Por lo tanto, la definición clínica de colestasis es cualquier condición en la que se retienen las sustancias normalmente excretadas en la bilis (45).

Prurito: sensación desagradable de la piel que provoca deseo de rascarse (5).

Ácidos biliares: Los ácidos biliares, constituyen uno de los más importantes solutos de la bilis y son sustancias producto del metabolismo (catabolismo) del colesterol hepático (30).

Perfil hepático (pruebas de función hepática): El hígado lleva a cabo varias funciones bioquímicas, de síntesis y de excreción, por lo cual no hay una prueba

que tenga la capacidad de detectar el estado de la función total del hígado. Por ello, se utilizan un conjunto de pruebas, denominadas “pruebas de función hepática”, para ser usadas en la evaluación inicial de un paciente con una enfermedad hepática conocida o sospechada, dentro de las que incluye el análisis de proteínas totales, albúmina, Aspartato aminotransferasa (AST o TGO), Alanino aminotransferasa (ALT o TGP), Fosfatasa alcalina, Bilirrubina total y bilirrubina directa (46).

Definiciones perinatales (47)

- **Periodo perinatal.** Lapso posterior al nacimiento de un feto después de 20 semanas de gestación y que concluye a los 28 días de edad posnatal. Cuando las tasas perinatales se basan en el peso al nacer más que en la edad gestacional, se recomienda definir al periodo perinatal como de inicio a los 500g.
- **Muerte neonatal temprana.** Muerte de un neonato vivo durante los primeros siete días de vida.
- **Muerte neonatal tardía.** Aquélla posterior de los 7 días, pero antes de los 29.
- **Óbito o muerte fetal:** Ausencia de signos de vida al nacer o después (47).
- **Recién nacido a término:** Un sujeto nacido en cualquier momento después de cumplir 37 semanas de gestación y hasta las 42 semanas. (260 a 294 días).
- **Recién nacido prematuro:** Un neonato nacido antes de cumplir 37 semanas de gestación (el día 259).
- **Recién nacido pos término:** Es el recién nacido en cualquier momento ulterior al concluir la semana 42, con inicio a partir del día 295.

Meconio: El meconio es considerado como la defecación intrauterina del feto, por cualquier circunstancia o proceso. Se caracteriza por tomar una coloración verdosa que puede pigmentar el líquido amniótico desde tonos verde claro, hasta coloraciones intensas con variación en su densidad (48).

Hemorragia postparto: La hemorragia postparto se define clásicamente por el volumen de pérdida de sangre, estimada en ≥ 500 mL después de parto vaginal o ≥ 1000 mL después de una cesárea. Otra definición clásica es una disminución de 10 puntos en la concentración de hematocrito postparto desde los niveles anteparto (49).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS

- Por ser un estudio descriptivo, no tiene Hipótesis.

3.2. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Colestasis intrahepática de la gestación.
- **VARIABLES DEPENDIENTES:**
 - **MATERNAS:**
 - Hemorragia post parto
 - Cesárea.
 - **FETALES:**
 - Parto pretérmino.
 - Presencia de meconio en el momento del parto.
 - Asfixia
 - Muerte Perinatal.

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Indicador y valor	Escala de Medición
Hemorragia Postparto	Sangrado excesivo como consecuencia del parto	Disminución del 10% del hematocrito o sangrado >500cc o >1000cc sea parto vaginal o cesárea, respectivamente.	Categórica	Sí = 1 No = 0	Nominal

Cesárea	Procedimiento quirúrgico que tiene por objeto extraer al feto, a través de la incisión de la pared abdominal y de la pared uterina.	Incisión abdominal para permitir el nacimiento del feto.	Categorica	Sí = 1 No = 0	Nominal
Parto pretérmino	Parto ocurrido antes de las 37 semanas completas de gestación	EG* menor de 37 semanas en el momento del parto, medida por FUR** o ecografía del primer trimestre.	Categorica	Sí = 1 No = 0	Nominal
Presencia de meconio en el momento del parto	El meconio es la defecación intrauterina del feto. Está compuesto de sustancias derivadas del tracto digestivo fetal.	Presencia de líquido meconial al momento del parto	Categorica	Sí = 1 No = 0	Nominal

Asfixia	Anormalidad del intercambio gaseoso fetal que genera hipoxia, hipercapnia y acidosis metabólica.	Apgar < 7 a los 5 minutos	Categoría	Sí = 1 No = 0	Nominal
Muerte Perinatal	Muerte del producto ocurrida entre las 22 semanas de gestación y los 7 primeros días postparto.	Ausencia de signos de vida (latidos cardiacos fetales) entre las 22 semanas de gestación y los 7 primeros días postparto.	Categoría	Sí = 1 No = 0	Nominal

*EG: Edad Gestacional, ** FUR: Fecha de Última Regla.

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. DISEÑO

Estudio tipo observacional, enfoque cuantitativo, de alcance descriptivo, corte transversal y proyección retrospectiva.

4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO

La información fue proporcionada por la Unidad de Registros Médicos del Hospital Nacional “Alberto Sabogal Sologuren”, a partir de las historias clínicas de los Servicios de Obstetricia y Neonatología.

4.2.1. POBLACIÓN

Todas las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación y sus recién nacidos, hospitalizados en el servicio de Obstetricia, y Neonatología, respectivamente, del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

4.2.2. MUESTRA

Se tomó la totalidad de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación y sus recién nacidos, que cumplieron con los criterios de selección, atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante el periodo 2015-2016.

4.2.3. ASPECTOS ÉTICOS

Dado que el tipo de investigación es descriptiva, observacional y retrospectiva; y que su ejecución no implica riesgo alguno sobre la integridad física y/o psíquica de la población de estudio; considero que no es necesario incluir los aspectos relacionados con la investigación clínica desarrollada en seres humanos. No obstante, se conservó la confidencialidad en caso.

4.2.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación
- Pacientes cuyos partos fueron atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015-2016.
- Gestantes entre 24 a 42 semanas de embarazo.
- Gestantes y recién nacidos cuyas Historias Clínicas cuenten con los datos del estudio.

4.2.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gestantes cuyos partos no fueron atendidos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo de estudio.
- Gestantes con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo y síndrome HELLP.
- Enfermedad hepática materna adicional: Hígado graso del embarazo, hepatitis viral, Cirrosis biliar Primaria, etc.
- Anormalidad anatómica hepática evidenciada al ultrasonido

- TORCH
- Malformaciones Congénitas.

4.3. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

4.3.1. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A. Técnica: La recopilación de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión; transcribiendo los datos de estudio en una “ficha de registro de datos” (Anexo 2).

B. Instrumentos: Ficha de registro de datos (Anexo 2), basados en los objetivos planteados.

Validación: No se requiere validación por tratarse de un instrumento para recoger información.

4.3.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

Luego de la recolección de la información, se utilizará la consistencia manual para precisar proporciones de datos no anotados. Después de la tarea de revisión y corrección de datos, se realizará la codificación para su proceso electrónico a través de claves numéricas y código de la información registrada en la ficha de registro. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 22 y la hoja electrónica de cálculo Excel 2013.

CAPÍTULO V: RESULTADOS

5.1. RESULTADOS

Como se puede observar en la tabla 1, durante el periodo 2015 y 2016 se atendió 5214 partos en el HNASS, de los cuales 1,8% (96 pacientes) presentaron CIHG. Cuando se realizó el análisis según el número de fetos se observó que los embarazos gemelares tienen una prevalencia mayor de CIHG (6 % vs 1,7%).

TABLA 1
PREVALENCIA DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN SEGÚN
NÚMERO DE FETOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

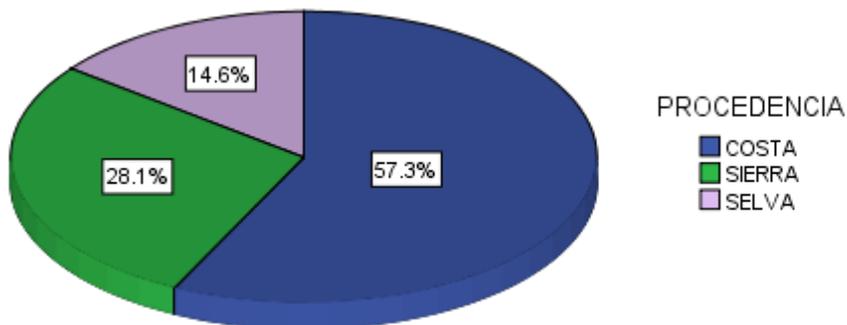
	Partos con feto único	Partos con embarazo doble	Partos en total
Sin CIH	4913	205	5118
Con CIH	83	13	96
Total	4996	218	5214
Prevalencia de CIH	1,7%	6%	1,8%

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

El 57,3% de las pacientes afectadas procedían de la costa, el 28,1% de la sierra y el 14,6% de la selva, siendo Lima, Ancash, Piura y Callao (44%,9%,6%, 6%) las ciudades de origen más frecuentes (Gráfico 1 y 2).

GRÁFICO 1

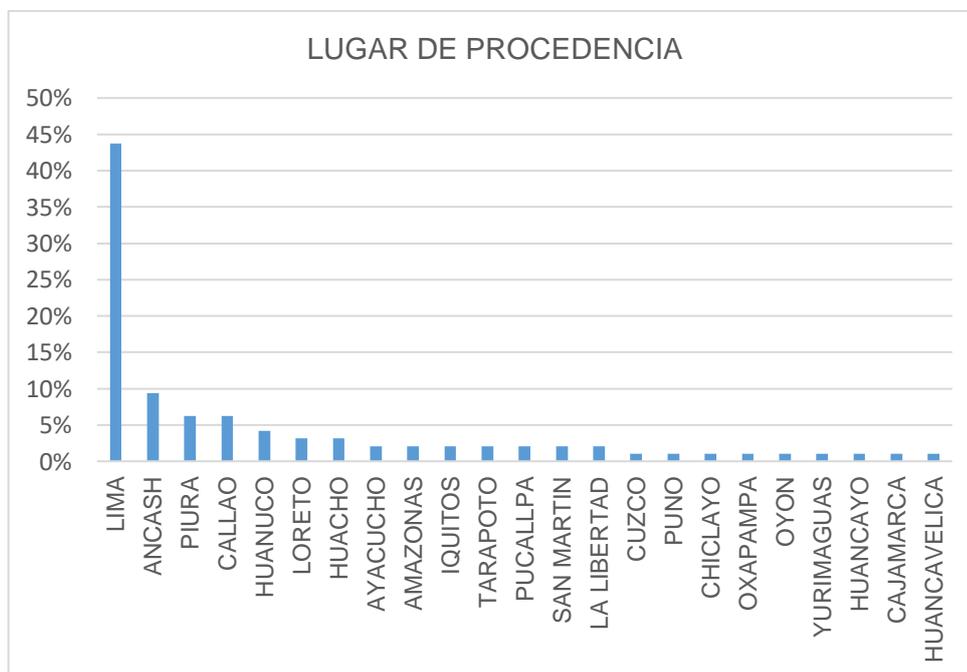
**REGIÓN DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON COLESTASIS
INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.**



Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

GRÁFICO 2

**LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.**

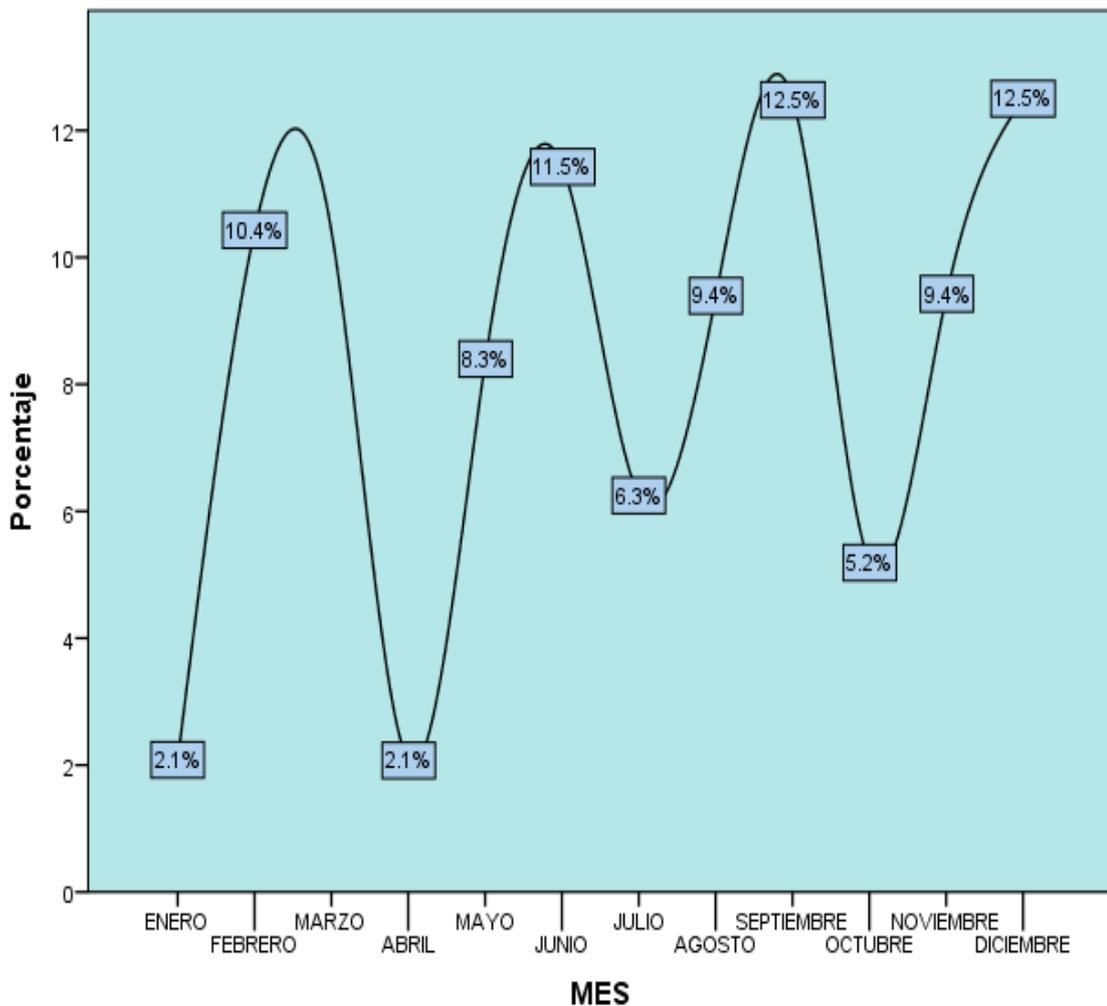


Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

Como se observa en el gráfico 3, los meses con mayor frecuencia de CIHG fueron diciembre y septiembre con 12 casos en cada mes (12.5%); junio, con 11 (11.5%) y febrero y marzo con 10 (10.4%). Siendo invierno, la estación del año con mayor porcentaje (28.1%). Ver gráfico 4.

GRÁFICO 3

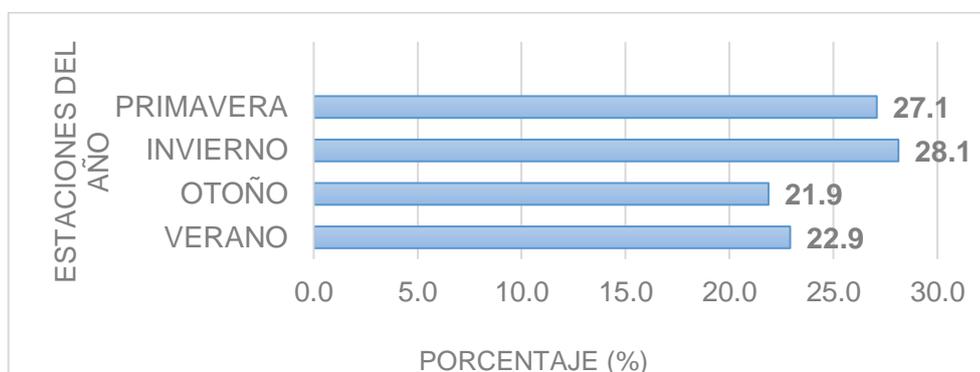
**FRECUENCIA RELATIVA DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN,
SEGÚN MES DE INGRESO AL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL
SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO 2015-2016**



Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

GRÁFICO 4

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN, SEGÚN ESTACIÓN DEL AÑO EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN DURANTE EL PERIODO 2015-2016



Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

De esas 96 gestantes, 49 tuvieron CIHG leve (51%); 12, moderada (12%); 14, severa (15%) y 21, no contaron con resultados de ácidos biliares (Tabla 2).

TABLA 2

FRECUENCIA DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN, SEGÚN GRADO DE SEVERIDAD EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

GRADOS DE CIHG	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CIHG LEVE	49	51.0 %
CIHG MODERADA	12	12.5 %
CIH SEVERA	14	14.6 %
No tienen ácidos biliares	21	21.9 %
TOTAL	96	100.0 %

CIHG: Colestasis Intrahepática de la Gestación.

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

Las tabla 3 y 4 muestran las características sociodemográficas, obstétricas y neonatales de la población estudiada. Vale resaltar la edad gestacional en el tercer trimestre para el diagnóstico (35,5 semanas con 2,5 días DE), la del parto a las 36,3 semanas (DE 1,8 días) y el peso promedio al nacer (2774,5±515,3). También se aprecia la prevalencia importante de embarazo gemelar (13,5%), la mayor frecuencia de este problema en fetos masculinos (54,2%), y el elevado porcentaje de bajo peso al nacer (32,3%).

TABLA 3
CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE PACIENTES
CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Edad materna (años)	31,6±7,1(16-48)
Edad materna mayor de 35 años (porcentaje)	37 (38,5%)
Paridad	2,5±1,4(1-7)
Edad gestacional al diagnóstico (semanas)	35,5±2,5(25 2/7 – 39 6/7)
Periodo internatal (años)	3,3 ± 3,6 (0-14)
Antecedente de CIHG	4.2%
Antecedente de óbito fetal por CIHG	4.2%
Antecedente de Colectomía Laparoscópica	4.2%
Antecedente de Histerotomía en 1 oportunidad	22.9 %
Antecedente de Histerotomía en 2 oportunidades	3.1 %

Valores expresados como media ±DE (mínimo-máximo)

CIHG: Colestasis Intrahepática de la Gestación.

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

TABLA 4

CARACTERÍSTICAS NEONATALES DE HIJOS DE PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Sexo masculino fetal	54,2%
Embarazo gemelar (porcentaje)	13,5%
Edad gestacional al parto (semanas)	36,3±1,8(30 – 39)
Peso (gramos)	2774,5±515,3 (1330-4000)
Peso <2500 gramos (porcentaje)	31 (32.3%)
Necesidad de uso de UCIN	12,5%

Valores expresados como media ±DE (mínimo-máximo). CIHG: Colestasis Intrahepática de la Gestación. UCIN: Unidad de Cuidados Intermedios.

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

TABLA 5

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Prurito	100%
Tiempo de enfermedad a la hospitalización (días)	14,1 ± 13,8 (1-60)
Estancia hospitalaria (días)	8,3 ± 6,2 (2-29)
Gestante que usaron AUDC (porcentaje)	89,6%

Valores expresados como media ±DE (mín-máx) AUDC: Ácido Ursodesoxicólico

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

Dentro de las características clínicas, el prurito se observó en el 100% de los casos. 41,7%(40) reportaron prurito generalizado; 18,8% (18), prurito palmo plantar; 8,3% (8), a predominio nocturno y el 31,3% (30) la combinación de 2 o más. La estancia hospitalaria fue elevada (8,3 días) con un máximo de hasta 29 días y el 89,6% recibió tratamiento con ácido Ursodesoxicólico (Tabla 5).

TABLA 6
RESULTADOS DE EXÁMENES DE LABORATORIO DE PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

	Al ingreso	Preparto	Postparto
Ácidos biliares ($\mu\text{mol/l}$)	51,8 \pm 48,2 (6,5- 198,2)	33,7 \pm 38,4 (6,2- 160,2)	
TGO	76,42 \pm 83,2 (10- 569)	76,32 \pm 121,6 (13-993)	45,86 \pm 34 (7- 154)
TGP	118,63 \pm 146,5 (8-992)	96,58 \pm 97(8- 439)	71,94 \pm 69,8(5- 279)
GGT	44,8 \pm 48(8-279)		
Bilirrubina total	0,7 \pm 0,5(0,2-2,9)		
Bilirrubina directa	0,5 \pm 0,4(0,1-2,5)		
TTPA	28,2 \pm 3,4(22-42)		

Valores expresados como media \pm DE (mínimo-máximo).

TGP, Alanina transaminasa; TGO aspartato transaminasa; GGT gama glutamil Transferasa

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

La tabla 6 muestra los resultados de exámenes de laboratorio que denotan la función hepática. Todas las pacientes tenían registrados los valores de transaminasas y bilirrubinas a su ingreso al hospital. La media de ácidos biliares encontrados fue de 51,8 $\mu\text{mol/L}$; con cifras que oscilaban entre 6.5 $\mu\text{mol/L}$ y 198,2 $\mu\text{mol/L}$.

Dentro de las complicaciones maternas. El 9.4% de gestantes cursaron con hemorragia posparto, siendo 12.4% la máxima diferencia entre los hematocritos pre y post parto (Tabla 8). La tabla 7 nos muestra que no existe mayor riesgo de hemorragia posparto en gestante con ácidos biliares $>$ a 100 $\mu\text{mol/L}$. También se observó que la media en mL de pérdida sanguínea en el parto vaginal fue de 357.5 ± 143.6 (rango 200-800) y en el parto por cesárea fue de 614.2 ± 157.7 (rango 300-1100).

TABLA 7

HEMORRAGIA POSTPARTO SEGÚN NIVEL DE ÁCIDOS BILIARES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

Nivel de ácidos biliares ($\mu\text{mol/L}$)	No Hemorragia postparto	Hemorragia postparto
< 100	59	2
>100	12	2
Total	71	4

Prueba de Chi cuadrado = 0,098

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

La tasa de cesáreas fue de 65,6% (Tabla 8). 25 gestantes (26%) presentaron histerotomía previa y solo en 3 (3.1%) fue doble (Tabla 3).

TABLA 8
COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES DE PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.

COMPLICACIONES	CARACTERÍSTICA	VALOR
Maternas	Hemorragia postparto	9,4%
	Cesáreas	65,6%
Perinatales	Apgar < 7 a los 5 minutos	2,1%
	Líquido meconial fluido	26%
	Líquido meconial espeso	2,1%
	Muertes perinatales	0
	Parto Pretérmino	51%

Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

Dentro de las complicaciones fetales no hubo muertes perinatales, aunque el 12,5% de los neonatos requirieron atención en UCIN (Tabla 4).

Dos casos de Apgar < 7 a los 5 minutos (2.1%): El primer caso una paciente de 21 años, primigesta procedente de Loreto de 33 semanas de edad gestacional al parto, con prurito generalizado y tiempo de enfermedad de 7 días. Curiosamente presentó ácidos biliares en 8,4 $\mu\text{mol/L}$, TGO = 24 y TGP=25. No presentó hemorragia obstétrica y por el rango de ácidos biliares no recibió Ácido

Ursodesoxicólico (AUDC). El parto fue por cesárea por bradicardia fetal con un producto femenino de 2780 g que permaneció en UCIN hasta su alta.

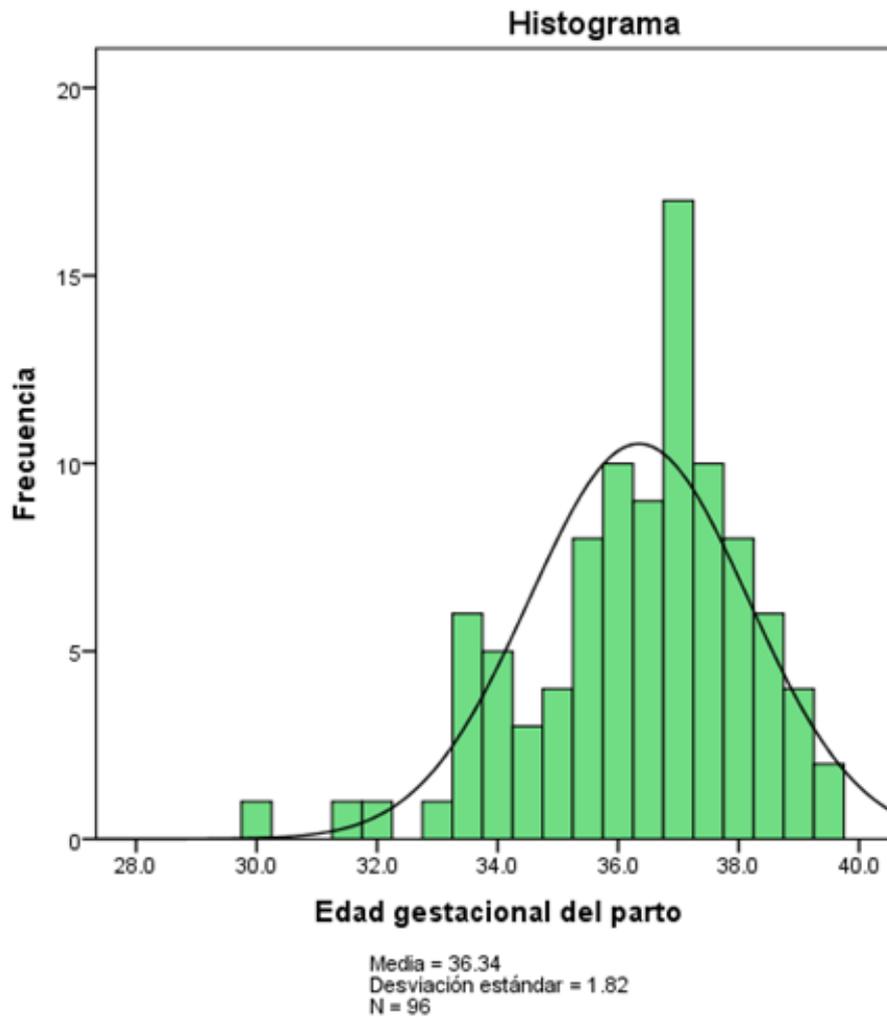
El segundo caso fue una segundigesta de 20 años, con 32 semanas de gestación y prurito generalizado, que cursó con 56.3 $\mu\text{mol/L}$ de ácidos biliares y TGO = 19 y TGP=16. Usó AUDC hasta el momento del parto, el cual fue por cesárea a las 34 semanas de gestación debido a sufrimiento fetal agudo, obteniéndose un recién nacido de sexo masculino que pesó 2480g.

Una de las pacientes que presentó líquido meconial espeso tenía 29 años y 38 semanas de gestación, presentó prurito generalizado y el nivel de ácidos biliares fue de 94,5 $\mu\text{mol/L}$, de TGO = 123 y de TGP=181. Se le administró AUDC hasta el momento del parto el cual fue vaginal con un producto de sexo masculino cuyo peso fue de 2920 g y Apgar normal. La segunda paciente, de 35,3 semanas, con 198 $\mu\text{mol/L}$ de ácidos biliares, a quien también se le indicó AUDA tuvo parto vaginal obteniéndose un recién nacido de sexo masculino, cuyo peso fue de 3100 g y Apgar normal, ninguno de los dos requirió UCIN.

Por último, 51% de los partos fueron pretérmino, siendo la media 36.3 (DS 1,8), la edad gestacional mínima y máxima fue 30.0 y 39.6 semanas, respectivamente (Tabla 4, gráfico 5).

GRÁFICO 5

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL PARTO EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN EN EL HOSPITAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN EN EL PERIODO 2015-2016.



Fuente: Resultado de encuestas según cuestionarios del Anexo 2.

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante el periodo 2015 y 2016 se atendieron 5214 partos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren- Lima. De ellos, 109 nacimientos procedieron de 96 mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación, lo que representa el 1,8% del total de embarazos; cifra similar al trabajo de Wikström et al (Suecia) que encontraron una prevalencia de 1.3% en un estudio de cohorte durante los años 2002-2006 (40).

Esta prevalencia fue superior en embarazos gemelares (6 % vs 1,7%), cuya asociación también fue encontrada por Xiaohua Liu en su estudio publicado el año 2015 (China), donde encuentra una prevalencia de 6.7% en embarazos dobles (50).

La edad gestacional al diagnóstico es típicamente descrita dentro del tercer trimestre (Williamson, 2014) (5,51). En nuestro estudio, encontramos que el diagnóstico de CIHG se realiza con una media de 35 semanas 5/7 y el parto se produce a las 36 semanas 3/7 en promedio.

Aunque la colestasis intrahepática de la gestación se considere una enfermedad benigna para la madre, se sabe que está asociada a complicaciones desfavorables para el embarazo y el feto (52). A continuación describiremos algunas de estas:

COMPLICACIONES MATERNAS

Nuestros resultados dan soporte a la teoría de que en pacientes con CIHG hay un incremento de hemorragia post parto (9.4% vs 2.14%, reportada en la literatura para pacientes obstétricos sanos) (53). No hay asociación significativa entre la hemorragia post parto y el nivel de ácidos biliares (p 0,098); sin embargo, este resultado no es confiable, ya que solo el 78,1% de la población presentaron resultados de ácidos biliares, no estando incluidos 5 casos de hemorragia post parto en el análisis bivarido. Kenyon et al. En el año 2012, reportaron en una serie de 70 casos de CIHG que 12 pacientes (17%) cursaron con pérdida de sangre de más de 500 mL (51). Sin embargo en el 2015, Brouwers et al describen en un estudio retrospectivo, en el 7.4% de pacientes, hemorragia post parto (16/215), no encontrando asociación significativa entre los niveles de ácidos biliares y hemorragia postparto (p 0,019; $p < 0,001$) (54). Un año más tarde, en un estudio retrospectivo de casos y controles, concluyen que en pacientes con CIHG que recibieron tratamiento con ácido Ursodesoxicólico y tuvieron parto planificado antes de las 38 semanas de gestación, la pérdida estimada de sangre (400 mL) no fue significativamente mayor (p 0.22) que en el grupo control (400 mL) y que no hubo diferencias en los niveles de hemoglobina preparto (14 mg/dL) y postparto (12 mg/dL) entre los grupos (p 0,09) (9).

Durante el mismo período de estudio, la tasa de cesáreas en el HNASS ha sido de 60% en promedio general; presentándose en el 65% de pacientes con CHIG. La razón de este elevado número de cesáreas, y del elevado número de partos

pretérminos (51%) se podría deber al temor de muchos cirujanos de enfrentar una muerte perinatal, descrita en algunos estudios (54,33,55).

En un estudio de cohorte, retrospectivo (333 pacientes con diagnóstico de CIHG), observaron que el riesgo de cesárea segmentaria (CS) de emergencia en pacientes con CIHG e inicio espontáneo de trabajo de parto (12,5%) no difirió de las mujeres que no tuvieron CIHG (9,3%, aOR, 1,33; IC del 95%: 0,60-2,96). Cuando el parto fue inducido, el riesgo de CS de emergencia fue significativamente menor entre las mujeres con CIHG (9%) que entre las que no tenían CIHG (16.5%) (aOR, 0,47; IC del 95%: 0,26-0,86) (40).

COMPLICACIONES FETALES

En nuestro estudio no encontramos muertes perinatales en este periodo. Y es que actualmente, existen discrepancias en cuanto al riesgo de muerte fetal intrauterina (52). Henderson et al. Realizaron una revisión sistemática en un periodo de 53 años y sólo encontraron 14 casos publicados de muerte fetal inexplicable a término, que se asoció a Colestasis intrahepática de la gestación. La frecuencia descrita en ese estudio fue de 3-10 nacidos muertos por 1000 nacimientos en la población general (22). No obstante, en otros estudios, los casos de muerte fetal alcanzaron tasas de hasta 9,5%, relacionados a Colestasis Intrahepática severa (54).

Llama la atención el elevado hallazgo de líquido meconial fluido en pacientes con esta entidad (26%). Sin embargo es un hallazgo comúnmente descrito en otros estudios. Ya desde el 2004, en un estudio de 690 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática de la gestación en Suecia, describen que en el 24,8% de los partos se observó tinción meconial de líquido amniótico, y en el 12,2% tinción verde de la placenta y/o membranas. Sumado a ello, se encontró una correlación entre los niveles de ácido biliar y las tasas de complicaciones fetales. Un análisis de regresión logística simple mostró que la probabilidad de parto prematuro, eventos de asfixia, tinción de meconio del líquido amniótico, y la tinción verde de placenta y membranas aumentó en 1% - 2% por cada mmol/L adicional de ácido biliar y que la probabilidad de tinción meconial del líquido amniótico comenzó a aumentar cuando los niveles de ácidos biliares superó los 20 mmol/L (56). Investigaciones actuales (Brouwers, 2015) también refieren que la presencia de líquido amniótico meconial [20.5% (en 215 pacientes con CIHG)] se incrementa significativamente ($p = 0.23$) al incrementar el grado de severidad de la CIHG, reportando tasas de hasta 47.6% en CIHG severa (ácidos biliares ≥ 100 mmol/L) (54).

Si bien el porcentaje de líquido amniótico meconial fue elevado (28.1%), este hallazgo no se correlaciona con complicaciones perinatales. Nosotros por ejemplo, encontramos que en los 2 partos con líquido meconial espeso ninguno de los neonatos requirió UCIN y nacieron con Apgar normal.

En el 2.1% de los neonatos, se encontró el valor del test de Apgar por debajo de 7 a los 5 minutos, cifra que coincide con la encontrada en un estudio prospectivo, de casos y controles, durante el período 2010-2011, en donde describen este valor en 18 (2.8%/713) casos, comparado con 14(1.6%) en los controles (p 0.101) (21).

El 51% de las pacientes presentaron parto pre término, siendo la edad gestacional media 36.3 semanas (DS 1,8) y la mínima 30ss. Si bien en este trabajo no se describe la tasa de parto espontáneo y/o itrogénico; nuestros resultados podrían reflejar el incremento del manejo activo de la CIHG; ya que, la inducción de parto antes de las 37 semanas de gestación, se basa en el hecho que la mayoría de casos de óbito fetal reportados en la literatura ocurren cerca de las 38 semanas de gestación (6). Esto a la vez se traduce en un mayor porcentaje de neonatos prematuros con bajo peso al nacer que requieren atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Por otro lado observamos una reducción en los niveles de pruebas hepáticas desde el diagnóstico hasta el momento preparto. Esto puede explicarse porque el 85% de nuestros pacientes usaron ácido Ursodesoxicólico desde su ingreso, fármaco que ha demostrado reducir estos niveles laboratoriales (Geenes, 2014) (57). En 1992, Palma et al, informó que la administración de AUDC a pacientes con CIHG mejoró significativamente el prurito, los niveles de ácidos biliares y la actividad de la ALT (Alanina Aminotransferasa) sin efectos adversos para la madre o el feto. Desde entonces, otros grupos han reportado efectos similares en series abiertas y reportes de casos. Hasta el 2015, un total de 11 ensayos

controlados y aleatorizados publicados en inglés comparan AUDC con otros fármacos, placebo o ningún tratamiento (29).

Cabe resaltar que sólo los ácidos biliares y las transaminasas muestran elevación en esta entidad no siendo el caso de las bilirrubinas ni la GGTP, hallazgo que concuerda con la publicación de Brouwers et al. Del año 2015 (54).

Es importante resaltar la elevada estancia hospitalaria en estas pacientes (media=8,3 días), al compararla con el promedio de hospitalización en un hospital de EsSalud (5 días) (58), lo cual implica costos hospitalarios elevados si consideramos que todas estas pacientes son hospitalizadas en el HNASS por el temor de sufrir de un óbito fetal o alguna otra complicación perinatal.

En nuestro estudio observamos que la CIHG es una entidad que implica una estancia hospitalaria superior, que es un cuadro más frecuente en el sexo masculino y finalmente que implica un riesgo de hemorragia postparto en estas pacientes.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES

- La prevalencia de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016 fue de 1.8%.
- Las principales complicaciones maternas encontradas fueron: la hemorragia postparto, evidenciada en el 9.4% de las pacientes con diagnóstico de CIHG; y el incremento de la tasa de cesárea, la cual fue de 65.6%.
- Dentro de las complicaciones más frecuentes en los recién nacidos de gestantes con Colestasis intrahepática, tenemos: Tinción del Líquido amniótico con meconio: Fluido: 26% y espeso: 2.1%; partos préterminos en el 51% de los casos y Apgar < 7 a los 5 minutos, 2.1%. No hubo muertes perinatales reportadas.
- El promedio de paridad fue de 2,5, con un máximo de hasta 7 gestaciones y el del periodo internatal de 3,3 años; 15.6% de las gestantes tuvieron antecedente de parto prematuro; 4.2%, de colestasis intrahepática de la gestación y 3.1% de histerotomía doble. El 13.5% fueron embarazos dobles y la edad gestacional media al momento del diagnóstico y del parto fue de 35 semanas 2/7 y de 36 semanas 3/7, respectivamente.

- La edad materna promedio en pacientes con CIHG fue de $31,6 \pm 7,1$ años. El 57,3% procedían de la costa, el 28,1% de la sierra y el 14,6% de la selva. En invierno se evidencia mayor frecuencia de CIHG.

- El 100% de las pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación presentó prurito al momento del ingreso, con un promedio de tiempo de enfermedad de 14,1 días. Las descripciones más frecuentes del prurito fueron: generalizado, palmo-plantas y nocturno.

- Dentro de los resultados de exámenes de laboratorio se encontró que sólo los ácidos biliares y las transaminasas se elevaron, y que 21 pacientes no contaron con ácidos biliares por carecer el Hospital del reactivo para este examen.

6.2. RECOMENDACIONES

- El presente estudio motiva la investigación de Colestasis Intrahepática de la gestación (CIHG) en el interior del país; ya que como hemos descrito, son pocos los trabajos nacionales publicados.
- Los exámenes de ácidos biliares aún no forman parte del paquete de exámenes auxiliares de Laboratorio del Hospital de estudio y dada la prevalencia de CIHG, se debe proveer a la población bajo jurisdicción su acceso gratuito, para poder analizarlos con mayor precisión.
- Dada la elevada tasa de partos pre término, se debería plantear la pregunta ¿el parto es espontáneo o iatrogénico?
- Se debería realizar un estudio prospectivo, de casos y controles, en pacientes con colestasis intrahepática de la gestación cuyo diagnóstico se realice a través de ácidos biliares, para comparar el nivel de estos con complicaciones materno perinatales; ya que la carencia de este conocimiento, conlleva a situaciones tales como: necesidad de ingreso de neonatos a la Unidad de Cuidados Intensivos y mayor tiempo de estancia hospitalaria.
- Ante el problema de legibilidad para la recolección de datos, es oportuna la implementación de un sistema informático que permita tener acceso a las historias clínicas de una forma más clara y ordenada.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, et al. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. *Plos One*. 2012; 7(3).
2. Šimják , Pařízek , Vítek L, Černý A, Adamcová , Koucký , et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2014 August; 43(2): p. 133-139.
3. Shemer EW, Marschall H, Ludvigsson J, Stephanosson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013 February; 120(1): p. 717-723.
4. DeLeon A, De Oliveira G, Kalayil M, Narang S, McCarthy R. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *Journal of Clinical Anesthesia*. 2014 Abril; 26(1).
5. Williamson , Geenes. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2014 July; 124(1).
6. Diken Z, Usta I, Nassar A. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *American Journal of Perinatology*. 2014; 31(1): p. 1-8.
7. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of pregnancy. *Clinics in Liver Disease*. 2016; 20(1).
8. Gurung V, Stokes M, Middleton P, Milan S, Hague W, Thornton J. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 February; 6(1).
9. Furrer R, Winter K, Schäffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 November; 128(5).

10. Tram T, Ahn J, Reau N. The American Journal of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and pregnancy. 2016 february; 430(1): p. 1-19.
11. Puljic , A; Kim , E; Page , J. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. Am J Obstet Gynecol. 2015 February; 212:667(e1-5.).
12. Pacheco Eslava A. Prevalencia de Colestasis Intrahepática gestacional en el Hospital Santa Rosa durante el periodo 2013-2015. Tesis doctoral. Lima: Hospital Santa Rosa; 2016.
13. Sebiha O, Yasin C, Orhan VO, Sule Y. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology. 2015 June; 21(23): p. 7134-7141.
14. Collares M, Valverde M, Fernández I, Ormaechea G. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. Archivo de Medicina Interna. 2014 Marzo; 36(1).
15. Pařízek, A; Dušková, M; Vitek, L; Šrámková, M; Hill, M; Adamcová, K; Šimják, P; Černý, A; Kordová, Z; Vráblíková, H. The Role of Steroid Hormones in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Physiological Research. 2015 July; 64(2).
16. Pathak B, Sheibani L, Lee RH. Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol Clin N Am. 2010; 37(1): p. 269-282.
17. Hay J. Liver Disease in Pregnancy. Hepatology. 2008 March; 47(3): p. 1067-1076.
18. Humberto Reyes, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. Journal of hepatology. 2000 september; 32: p. 542-549.
19. Green-Top Guideline. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2011 Abril;(43).

20. Poma P. Colestasis del Embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2013 Junio; 59(1): p. 213-224.
21. Geenes V, Chappell L, Seed P, Steer P, Knight M, Williamson C. Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Population-Based Case-Control Study. Hepatology.. 2014 April; 59(4).
22. Henderson C, Shah R, Gottimukkala S, Ferreira K. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2014 September; 40(1).
23. Lee R, Incerpi M, Miller D, Pathak B, Goodwin M. Sudden Fetal Death in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2009 February; 113(2): p. 528-531.
24. Romero F, Herles E, Lino A, Rojas F, Flores M, Flores V, et al. Factores asociados a asfixia perinatal en un hospital de Callao, Perú. Perinatología y Reproducción Humana. 2016 Junio; 30(2): p. 51-56.
25. European Association for the Study of the Liver. Guías de práctica clínica de la EASL: Manejo de la Colestasis Hepática. Journal of Hepatology. 2009; 51(1): p. 237-267.
26. Herranz X, Gonzáles A. Aproximación diagnóstica al paciente con colestasis. Medicina Guiada. 2008 Noviembre; 3(6).
27. Gabzdyl E, Schlaeger J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. A critical Clinical Review. The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing. 2014 Noviembre; 29(1).
28. Krishna I, Lindsay M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Postgraduate Obstetrics & Gynecology. 2015 Mayo; 35(10).
29. Marschall HU. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2015 August; 9(10): p. 1273-1279.

30. Murray R, Bender D, Botham K, Kennelly P, Rand M. Harper. Bioquímica Ilustrada. 28th ed. Lange , editor. Mexico: Mc Graw Hill; 2010.
31. Monte M, Marín J, Antelo A, Vazquez-Tato J. Bile acids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. World Journal of Gastroenterology. 2009 February 21; 15(7): p. 804-816.
32. Shin-ya M, Tomohiro T. Molecular Mechanisms for Biliary Phospholipid and Drug Efflux Mediated by ABCB4 and Bile Salts. BioMed Research International. 2014 July; 2014(1): p. 1-11.
33. Williamson C, Hems L, Goulis D, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004 July; 111(1): p. 676-681.
34. Kreek MJ, Weser E, Sleisenger M, Jeffries G. Idiopathic cholestasis of pregnancy. The response to challenge with the synthetic estrogen, ethinyl estradiol. The New England Journal of Medicine. 1967 December; 277(26): p. 1391-1395.
35. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lovgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Akmal Jamaludin N, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. Hepatology. 2013 February; 57(2): p. 717-726.
36. Puljic A, Caughey A. Expectant management in cholestasis in pregnancy. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015 August; 54(1).
37. Pérez Rodríguez J, Elorza D. Dificultad respiratoria en el recién nacido. Anales Pediatric Continental. 2003; 1(2).
38. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. 2014 October; 3(2).

39. Oztekin D, Aydal , Oztekin O, Okcu , Borekci , Tinar. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2009 January; 280(1): p. 975-979.
40. Wikström Shemer E, Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A hospital-based retrospective cohort study. Sexual / Reproductive Healthcare. 2012 November; 4(1): p. 17-22.
41. Dalili, Hosein; Nili, Firouzeh; Sheikh, Mahdi; Hardani, Amir Kamal; Shariat, Mamak; Nayeri, Fatemeh. Comparison of the Four Proposed Apgar Scoring Systems in the Assessment of Birth Asphyxia and Adverse Early Neurologic. Plos One. 2015 March; 10(3).
42. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Current researchs in anesthesia and analgesia. 1953 July- August; 32(4).
43. Gallo M, Gallo JL, Herrera J. Meconio en el Parto. In Revinter , editor. Situaciones Especiales en la Cesárea y Puerperio. España: Amolca; 2013. p. 62-64.
44. Benavides Zuñiga A, Castillo Franco G, Landauro Gallardo M, Vásquez Ruiz G. Factores que prolongan la estancia hospitalaria en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz. Revista de Medicina Humana. 2006; 6(2).
45. Balistreri W, Bezerra J, Jansen P, Karpen S, Schneider B, Suchy F. Intrahepatic Cholestasis: Summary of an American Association for the Study of Liver Diseases Single Topic Conference. Hepatology. 2005 May; 42(1): p. 222-235.
46. Thapa BR, Walia A. Liver Function Tests and their Interpretation. Indian Journal of Pediatrics. 2007 July; 74(1).
47. Gary Cunningham F LKBSHJRDSC. Williams Obstetricia.. 23rd ed. C.V. MHIESAd, editor.; 2011.
48. Coba Abanto CD, Sánchez Pérez FM. 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).

49. Hancock A, Weeks A, Lavender T. Is accurate and reliable blood loss estimation the 'crucial step' in early detection of postpartum haemorrhage: an integrative review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 January; 15(230): p. 1-9.
50. Xiaohua L, Landon M, Chen Y, Cheng W. Perinatal outcomes with intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015 September; 29(13): p. 2176-81.
51. Kenyon AP, Piercy N, Girling J, Williamson C. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2002 March; 109(1): p. 282-288.
52. Sahin Günes E, Aral Atalay M, Bilge CD. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationship between bile acid levels and maternal and fetal complications. J Turk Soc Obstet Gynecol. 2014 Febrero; 3(1): p. 148-152.
53. Bryant A, Mhyre J, Leffert L, Hoba R, Yakoob M, Bateman B. The Association of Maternal Race and Ethnicity and the Risk of Postpartum Hemorrhage. Anesthesia & Analgesia. November 2012; 115(5): p. 1127-1136.
54. Brouwers L, Koster M, Page C, Kemperman H, Boon J, Inge E, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015 January; 212(100): p. e1-7.
55. Favre N, Abergel A, Blanc P, Sapin V, Roszyk L, Gallot D. Unusual Presentation of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Fetal Death. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2009 August; 114(2): p. 491-493.

56. Glantz A, Marschall H, Mattsson LA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Relationships Between Bile Acid Levels and Fetal Complication Rates. *Hepatology*. 2004 August; 40(1): p. 467-474.
57. Geenes V, Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, et al. The Reversed Feto-Maternal Bile Acid Gradient in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Is Corrected by Ursodeoxycholic Acid. *Plos one*. 2014 January; 9(1): p. 1-9.
58. Gerencia Central de Planeamiento y Desarrollo. ESSALUD: PRINCIPALES INDICADORES DE SALUD 1990-2015. Boletín Informativo. Lima: ESSALUD, Gerencia de Gestión de la Información; 2016.
59. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researchs in anesthesia and analgesia*. 1953 July- August; 32(4).

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01

Tabla 1. Rangos de Referencia para la Función Hepática durante el Embarazo					
Enzima Hepática	Sin Embarazo	Embarazo	1er Trimestre	2do Trimestre	3er Trimestre
ASL (UI/L)	0-40		6-32	6-32	6-32
AST (UI/L)	7-40		10-28	11-29	11-30
Bilirrubina (umol/L)	0-17		4-16	3-13	3-14
GGT (UI/L)	11-50		5-37	5-43	3-41
Fosfatasa Alcalina(UI/L)	30-130		32-100	43-135	133-418
Albúmina (g/L)	35-46	28-37			
Ácidos Biliares(umol/L)	0-14	0-14			

ALT, Alanina transaminasa; AST aspartato transaminasa; GGT gama glutamil Transferasa. UI: Unidades Internacionales, L: Litro, umol: micromoles.

Fuente: Modificado de Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function test in pregnancy. BJM 2013, 347: f6055 (5).

Tabla 2. Score Apgar			
Signos	Score		
	0	1	2
Frecuencia Cardíaca	Ausente	<100	>100
Respiración	Ausente	Lenta, irregular	Buena, Lloro
Tono muscular	Flácido	Flexiona extremidades	Movimientos activos
Irritabilidad refleja	No responde	Muecas	Tos, estornudos, llora
Color	Pálido o azul	Cuerpo Rosado, extremidades azules	Completamente rosado

Fuente: Dalili H, Nili F, Sheikh M, Hardani AK, Shariat M, Nayeri F. Comparison of the Four Proposed Apgar Scoring Systems in the Assessment of Birth Asphyxia and Adverse Early Neurologic. Plos One. 2015 March; 10(3) (59).

ANEXO N° 02

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Colestasis intrahepática de la gestación y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016.

GESTANTE	RECIÉN NACIDO
<p>1. H. Clínica o SS:.....</p> <p>2. Fecha de Ingreso:.....</p> <p>3. Edad: Procedencia:.....</p> <p>4. G: P:.....</p> <p>5. Embarazo: Único () Múltiple () N°.....</p> <p>6. FUR: ___/___/___ EG por FUR:..... EG por Ecografía*:.....</p> <p>7. Antecedentes: HTA () DM () Abortos () N°..... Óbitos () Cirugía Pélvica () N°..... CIHG previa: sí () No ()</p> <p>8. Síntomas y signos al momento de ingreso:.....</p> <p>9. Ác. Biliares:1°.....2°.....3°.....</p> <p>10. TGO: 1°.....2°.....3°..... TGP: 1°.....2°.....3°..... GGT:..... BT:.....BD:.....</p> <p>11. Hemorragia posparto: sí () No () Hto preparto..... Hto postparto.....</p> <p>12. Estancia hospitalaria: Pre parto.....días. Postparto.....días.</p>	<p>1. Fecha de parto:..... ()RN pretérmino : _____ss. () RN a término : _____ss. () RN postérmino: _____ss.</p> <p>2. Tipo de Parto: () Vaginal () Cesárea Motivo:.....</p> <p>3. Recién nacido: ➤ Vivo () Muerto () F2:..... ➤ Sexo: F() M () F2:..... Peso (g):..... F2:..... ➤ EG por examen físico:..... F2:..... ➤ Apgar: 1` _____ 5` _____ F2: 1` _____ 5` _____ ➤ Relación Peso/ EG () Pequeño () Adecuado () Grande</p> <p>4. Líquido amniótico meconial: sí () No ()</p> <p>5. Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sí () No () F2:..... Estancia en UCI.....días</p>

* No es obligatorio. ALT o TGP, Alanina transaminasa; AST o TGO aspartato transaminasa; GGT gama glutamil Transferasa;

BT bilirrubinas totales BD bilirrubina a predominio directo; CIHG: colestasis intrahepática de la gestación.