

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**ASOCIACION ENTRE COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL Y
COMPLICACIONES MATERNO-PERINATALES ENTRE EL PERIODO 2013 –
2018 EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, LIMA, PERU**

PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA HUMANA

MANUEL ALEJANDRO FLORES FARRO

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
Asesor de Tesis

Dr. Mario F. León Abad
Asesor de la Especialidad

LIMA – PERÚ
2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a mis padres Manuel Roberto Flores Toro y Doris Olivia Farro Medina por ser mi apoyo incondicional durante toda la carrera, a mi esposa Gladys Gabriela Gutierrez Ramos por darme mis dos preciados tesoros: Dominic y Alessia, a mis hermanos, asesores, maestros, doctores y amigos, y a todos aquellos que contribuyeron a lo que soy ahora.

DEDICATORIA

*A mis abuelos, Don
Vicente Flores y Doña
Rosa Farro que desde el
cielo me cuidan.*

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.

Materiales y métodos: Este un estudio analítico, observacional, tipo casos y controles. Se seleccionaron 78 casos (pacientes con colestasis intrahepática gestacional) y 78 controles (pacientes sin colestasis intrahepática gestacional). Se obtuvieron datos de la oficina de estadística y archivo del Hospital Santa Rosa.

Resultados: El 55.1% tuvo CIG en su primera gestación, el 44.6% tuvo un IMC pre gestacional mayor a 25 kg/m². El 100% tuvo una gestación única. Dentro de las complicaciones maternas, el 30.8% de pacientes con CIG tuvo un parto prematuro y 6,4% presentó preeclampsia. Además, se describe que 38,5% de recién nacidos de madres con CIG presentó tinción meconial en líquido amniótico 2,6% presentó de asfixia neonatal. También se puede decir que ninguna paciente con CIG presentó diabetes gestacional y que ningún recién nacido de madre con CIG presentó hipoglicemia fetal. No hubo ningún óbito fetal durante el periodo de estudio. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre colestasis intrahepática gestacional y parto pretérmino (OR 3.89, IC 95%: 1.62 – 9.33). También hubo una asociación entre tinción meconial de líquido amniótico y colestasis intrahepática gestacional (OR 4.25, IC 95%: 1.89 – 9.51). No se encontró una asociación estadísticamente significativa con preeclampsia y asfixia neonatal.

Conclusiones: Las pacientes con colestasis intrahepática gestacional tienen un riesgo tres veces mayor de tener un parto pretérmino. Los recién nacidos de madres con CIG tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar tinción meconial de líquido amniótico.

Palabras clave: colestasis intrahepática del embarazo, complicaciones maternas, complicaciones perinatales.

ABSTRACT

Objective: Determine the association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and adverse maternal-perinatal outcomes at Santa Rosa Hospital in the period 2013-2018.

Materials and methods: An analytical, observational, cases and controls study. We selected 78 cases (patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy) and 78 controls (patients without intrahepatic cholestasis of pregnancy). Data was obtained from the statistics and archives office of the Santa Rosa Hospital.

Results: 55.1% had ICP in their first pregnancy, 44.6% had a pre-gestational BMI greater than 25 kg / m². 100% had a unique gestation. Within the maternal complications, 30.8% of patients with ICP had a premature delivery and 6.4% presented preeclampsia. In addition, it is described that 38.5% of newborns of mothers with IGC presented meconium staining in amniotic fluid 2.6% presented with neonatal asphyxia. It can also be said that no patient with ICP had gestational diabetes and that no newborn of a mother with ICP had fetal hypoglycemia. There were no fetal deaths during the study period. A statistically significant association was found between intrahepatic cholestasis OF pregnancy and preterm delivery (OR 3.89, 95% CI: 1.62 - 9.33). There was also an association between meconium staining of amniotic fluid and intrahepatic cholestasis of pregnancy (OR 4.25, 95% CI: 1.89 - 9.51). No statistically significant association was found with preeclampsia and neonatal asphyxia.

Conclusions: Patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy have a three times greater risk of having a preterm delivery. Newborns of mothers with ICP have a four times greater risk of presenting meconium staining of amniotic fluid.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy, adverse maternal outcomes, adverse perinatal outcomes.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática gestacional, también conocida en el mundo como colestasis del embarazo, es la patología hepática más común de la gestación¹. Es la segunda causa de ictericia en el embarazo después de la hepatitis viral². Es caracterizada por prurito palmo plantar y suele aparecer entre el segundo y tercer trimestre del embarazo. Su incidencia a nivel mundial es variable, siendo más frecuentes en países de Sudamérica como Chile y Bolivia, 9.2% y 16.6% respectivamente. También es frecuente en países escandinavos como Suecia, 1,5%². Existen factores asociados como edad materna avanzada, embarazo múltiple, tratamiento mediante fertilización in vitro, colestasis intrahepática gestacional previa^{1,5}. Las gestantes presentan un riesgo incrementado de presentar enfermedades hepatobiliares, diabetes gestacional y preeclampsia¹⁴. El pronóstico materno es más alentador que el del feto, con el uso de fármacos, como el ácido ursodesoxicólico, pueden calmar los síntomas clásicos de esta enfermedad, sin embargo, el pronóstico fetal es expectante debido a la morbimortalidad relacionada, y los efectos adversos como distrés respiratorio, tinción de meconio en líquido amniótico y óbito fetal¹⁵. Por tal motivo, es de suma importancia para la comunidad científica, realizar investigaciones respecto a este importante tema. El impacto de las complicaciones materno-perinatales de la colestasis intrahepática gestacional nos lleva a realizar este importante estudio.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1. Planteamiento del problema	8
1.2. Formulacion del problema	9
1.3. Justificación de la investigación	9
1.4. Delimitacion del problema: línea de investigación	10
1.5. Objetivos de la investigación	10
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	11
2.1. Antecedentes de la investigación	11
2.2. Bases teóricas – estadísticas	16
2.3. Definición de términos	20
CAPÍTULO III : HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	23
3.1. Hipótesis	23
3.2. Variables de la investigación	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1. Tipo y diseño de investigación.....	24
4.2. Población y muestra	24
4.3. Operacionalización de variables	24
4.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	25
4.5. Procedimiento para la colección de información	25
4.6. Instrumentos a utilizar y método para el control de la calidad de datos.....	25
4.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos	26
4.8. Análisis de resultados	26
CAPÍTULO V : RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
5.1. Resultados	27
5.2. Discusión.....	34
CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	36
6.1. Conclusiones.....	36
6.2. Recomendaciones	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXOS.....	43

CAPÍTULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Colestasis intrahepática gestacional (CIG), también conocida como Colestasis obstétrica, es la enfermedad hepática más común del embarazo. Se presenta clásicamente en el tercer trimestre con prurito, típicamente de las palmas de las manos y plantas de los pies, enzimas hepáticas en niveles anormales, y niveles séricos elevados de ácidos biliares. Los síntomas y marcadores de laboratorio se resuelven rápidamente después del parto, pero puede recurrir en embarazos posteriores y con el uso de anticonceptivos hormonales. Esto es típicamente reportado con el uso de anticonceptivos hormonales y puede preceder al embarazo. Colestasis intrahepática gestacional ha sido constantemente asociado con una mayor incidencia resultados adversos, incluyendo parto prematuro, espontáneos y iatrogénicos; estado fetal no tranquilizador, tinción meconial de líquido amniótico y óbito fetal¹.

La incidencia varía a nivel mundial entre 0.1%-15.6%, siendo más frecuentes en poblaciones de Sudamérica, como Chile y Bolivia entre 9.2%-15.6%. En Europa, la prevalencia se encuentra entre el 0,1% y el 0,2%, con una mayor incidencia en los países escandinavos, 1,5% en Suecia². En el Reino Unido afecta aproximadamente al 0.7% de gestaciones³.

Los ácidos biliares séricos son un marcador importante para predecir el riesgo de complicaciones materno-perinatales, las gestantes con valores mayores de 40mol/L presentar mayor riesgo de muerte fetal intraútero⁴.

La etiopatogenia de la CIG es multifactorial, están relacionados factores genéticos, hormonales y ambientales. La CIG suele aparecer al inicio del tercer trimestre, coincidentemente con un aumento en la producción de estrógenos. Los embarazos gemelares tienen una mayor prevalencia de CIG (20.9% versus 4.7%) asociado a niveles altos de estrógenos y la hiperestimulación ovárica para tratamiento de fertilización in-vitro está relacionada a CIG durante el primer trimestre^{5,6}. El uso de progesterona micronizada oral (200-1,000 mg/d) en pacientes con riesgo de parto prematuro tuvieron síntomas como prurito⁷.

Algunos casos están relacionados a mutaciones genéticas que controlan los sistemas de transporte hepatocelular, por ejemplo, la mutación del gen *ABCB4* que codifica a la proteína multidrogo resistente tipo 3 *MDR3* está relacionada a casos de CIG⁸.

Actualmente se estudian causas ambientales como niveles bajos de selenio en la dieta y una disminución en los niveles séricos de vitamina D estarían relacionados a CIG^{9,10}.

Existen múltiples tratamientos para la CIG, dentro de todos, el más destacado es el uso del ácido ursodesoxicólico, el cuál mejoraría el prurito y los marcadores bioquímicos. Además, podría mejorar los resultados de las complicaciones materno-perinatales¹¹.

Las complicaciones materno-perinatales como parto pretérmino espontáneo, tinción de meconio del líquido amniótico o puntuación baja de la prueba de Apgar, han sido estudiadas desde 1999 en una cohorte de 690 mujeres suecas con CIG⁴. En el país existen estudios como la tesis de Ñaupá¹² donde informaron 32,43% de ingreso distréss respiratorio de neonatos de madres con CIG. Desde allí, la preocupación por esta patología con resultados fatales para el feto. Por lo expuesto anteriormente es pertinente realizar la siguiente pregunta.

1.2. Formulacion del problema

¿Cuál es la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en el Hospital Santa Rosa durante el periodo 2013-2018?

1.3. Justificación de la investigación

La colestasis intrahepática gestacional es una entidad poco común, se considera benigna para la madre, pero existe una relación entre CIG y el desarrollo de ciertas enfermedades hepáticas posteriores al cuadro¹³, por ejemplo, un mayor riesgo de cáncer hepatobiliar, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares¹⁴.

Las pacientes con CIG presentan un riesgo elevado de presentar tanto diabetes gestacional como preeclampsia. Además, existe una fuerte asociación entre pacientes con CIG y parto pretérmino, sea espontáneo o inducido¹⁵.

Las complicaciones perinatales son las más preocupantes, entre las que se encuentran síndrome de distrés respiratorio, tinción de meconio en líquido amniótico, ingreso a UCI neonatal y óbito fetal^{16, 17, 18}.

En el país existen pocos estudios de CIG como el de Pacheco¹⁹ donde refieren el 92% de casos terminó en cesárea. Además, las pacientes con CIG tienen 5 veces mas posibilidad de presentar hemorragia posparto según Cruz²⁰.

El estudio de la colestasis intrahepática gestacional se encuentra dentro de las líneas de investigación propuestas por la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Santa Rosa en el año 2018-2019. No existen muchos estudios respecto a las complicaciones maternas perinatales y esta patología en el país por lo que se justifica el presente trabajo.

1.4. Delimitacion del problema: línea de investigación

El presente estudio se encuentra incluido en la primera prioridad nacional de salud 2016-2021: Salud materna, perinatal y neonatal.

1.5. Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.

Objetivos específicos

Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos perinatales como: Puntaje de Apgar bajo, hipoglicemia neonatal, tinción de meconio de líquido amniótico, óbito fetal.

Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos maternos como: Parto pre termino, diabetes gestacional, preeclampsia.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la investigación

Antecedentes nacionales

A nivel nacional se presentan los siguientes antecedentes:

a) PREVALENCIA DE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN EL HOSPITAL SANTA ROSA, DURANTE EL PERIODO 2013-2015.

Su objetivo fue describir la prevalencia de la colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Santa Rosa durante el periodo 2013-2015

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo, con una muestra de 38 pacientes diagnosticadas de CIG. Se incluyeron las pacientes que presentaron prurito y elevación de sérica de ABT. Se evaluaron las variables: características sociodemográficas y obstétricas, manifestaciones clínicas, alteraciones en los exámenes de laboratorio, antecedentes de importancia.

Se concluyó que La prevalencia de CIG es de 0.01% de CIG, 79% de pacientes en el rango de 19-34 años, el 100% desarrolló CIG en el tercer trimestre de gestación y presentó prurito palmo plantar, el 71% presentó ABT en el rango de 20-40 $\mu\text{mol/l}^{19}$.

b) RELACIÓN ENTRE RESULTADO NEONATAL ADVERSO Y NIVELES DE ACIDOS BILIARES EN GESTANTES CON COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL DEL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN CALLAO 2013-2015.

Su objetivo fue encontrar la asociación entre la presencia de Resultado neonatal adverso y el nivel de ácidos biliares en gestantes con Colestasis Intrahepática del embarazo (CIH) del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS), Callao.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo de todas las mujeres con diagnóstico de CIH del HNASS de enero del 2013 a diciembre del 2015. Se describió las principales características clínicas de las gestantes, los resultados de laboratorio del perfil hepático (TGO, TGP, Fosfatasa

Alcalina y Bilirrubina total). Dentro de resultado neonatal adverso se incluyó: El ingreso a UCI, la Hipoglicemia fetal, la Hiperbilirrubinemia Fetal, el Síndrome de Distrés Respiratorio, la Taquipnea Transitoria del Recién Nacido, el uso de ventilación mecánica, el aporte de oxígeno por cánula binasal, la presencia de meconio en líquido amniótico en el parto, y el óbito fetal. El resultado neonatal adverso se evaluó de acuerdo con el nivel de ácidos biliares totales. Todos los datos se analizaron con estadística descriptiva e inferencial.

Se concluyó que los resultados neonatales adversos se asocian al nivel de ácidos biliares de la gestante con CIH¹².

c) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA HEMORRAGIA POSPARTO EN HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN.

Su objetivo fue demostrar que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2015 -2016.

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo de cohortes, con base poblacional de quienes fueron hospitalizadas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en la provincia del Callao durante el período 2015 al 2016. La población de estudio está constituida para la cohorte 1 por 72 pacientes y en la cohorte 2 se incluyeron a 144 pacientes sin el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión.

Se concluyó que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia postparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el período 2015 – 2016²⁰.

d) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN Y SUS COMPLICACIONES MATERNO-PERINATALES EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN – LIMA, DURANTE EL PERIODO 2015-2016.

Su objetivo principal fue describir las complicaciones materno-perinatales en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Se realizó 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.

Se concluyó que 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 perinatales²¹.

Antecedentes internacionales

A nivel internacional se presentan los siguientes antecedentes:

a) LAS CONCENTRACIONES DE ACIDOS BILIARES Y ERITROPOYETINA EN MUJERES GESTANTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL Y EL ESTADO DEL FETO Y EL NEONATO.

El objetivo de este estudio fue encontrar una correlación entre los altos niveles de ácidos biliares y la concentración de eritropoyetina en el suero de mujeres con CIG sin anemia y disfunción renal, para evaluar el curso y el resultado de mujeres con CIG.

Se realizó un estudio con 73 mujeres embarazadas del departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de la Madre y el Niño en Varsovia; 33 mujeres embarazadas con CIEG fueron incluidos en el grupo I. En el grupo

II (control) fueron incluidas 40 mujeres con embarazo sin CIG. La inclusión de los criterios para el estudio en el grupo I fueron los siguientes: $ABT \geq 11$, enzimas hepáticas elevadas: $ALT > 41$ U/l y/o $AST > 40$ U/l y la presencia de prurito (actual o previo). Los criterios de exclusión incluyeron: anemia ($HGB < 11$ g / dl); hepatitis viral A, B, C; otras anomalías del hígado y del tracto biliar; alcohol y drogadicción; Infección por VIH; enfermedades de la piel con picazón y erupción; enfermedad renal aguda y crónica; enfermedad ósea; hemorragias agudas y crónicas en el embarazo y preeclampsia. Análisis de laboratorio de los parámetros de función hepática, función renal, ABT, EPO y hemogramas se realizaron el mismo día. La intensidad del prurito en pacientes con CIG se determinó sobre la base de una escala especial de 5 grados, propuesta por el autor. Las condiciones de los fetos fueron monitoreadas durante pruebas de laboratorio de la gestante, cardiotocografía y ecografía. Los análisis de los neonatos se basaron en los siguientes datos: edad gestacional al momento del parto, peso al nacer, Puntuaciones de la prueba de Apgar al minuto y a los 5 minutos, parámetros de gases en sangre en la arteria umbilical.

Se concluyó que en el grupo de mujeres embarazadas con CIG no hubo correlación entre la concentración de ácidos biliares y eritropoyetina. El parto pretérmino y el peor resultado neonatal fueron más frecuentes en el grupo de CIG, que indica que la atención perinatal debe mejorarse y se necesitan más estudios²².

b) PREDICIENDO LA ASFIXIA FETAL EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es una enfermedad asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad perinatal. Es importante tener parámetros que ayuden en predicción de resultados fetales. Ciertos parámetros que causan la asfixia en recién nacidos a madres con CIG se evalúan en este estudio.

Se realizó un estudio con 187 pacientes con CIG analizados retrospectivamente. La asfixia fetal se obtuvo con un puntaje APGAR de

menos de 7 a los 5 minutos después del parto. Los predictores de asfixia en la CIG se analizaron mediante análisis de regresión logística multivariable binarios.

Se concluyó que, para la evaluación del estado fetal, el aumento de los niveles de ABT en la madre y el aumento de exposición del feto a estos valores durante el embarazo ayudan a predecir un mayor riesgo de asfixia en recién nacidos de madres con CIG²³.

c) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL ASOCIADO A RESULTADOS MATERNO-FETALES ADVERSOS: COHORTE EN UNA POBLACIÓN DURANTE 12 AÑOS

El objetivo del estudio fue determinar el riesgo de resultados materno-fetales adversos en la colestasis intrahepática gestacional (CIG).

Se realizó un estudio tipo cohorte retrospectiva en un total de 1 213 668 partos únicos. Se utilizó la data del Registro de Nacimientos Médico de Suecia entre 1997 y 2009. Los principales resultados medidos fueron diabetes gestacional, preeclampsia, prematuridad y óbito fetal.

Se concluyó que una mayor proporción de mujeres suecas embarazadas han recibido un diagnóstico de CIG, probablemente debido a una mayor preocupación del trastorno. Nuestros datos confirman un mayor riesgo de parto prematuro, pero no de muerte fetal en el manejo activo de CIG. Las altas tasas de diabetes gestacional y preeclampsia son nuevos hallazgos, y deben ser considerados en el manejo de los embarazos con ICP¹⁵.

d) ASOCIACIÓN ENTRE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL SEVERA Y RESULTADOS ADVERSOS: ESTUDIO PROSPECTIVO DE TIPO CASOS Y CONTROLES

El objetivo del estudio fue describir la frecuencia y complicaciones del embarazo asociadas con la CIG grave y probar la hipótesis de que los resultados perinatales adversos aumentan en estas mujeres.

Se realizó un estudio prospectivo de tipo casos y controles de pacientes registradas en el Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido desde

junio del 2010 hasta mayo del 2011, obteniendo un total de 713 casos de CIG.

Se concluyó que las pacientes con CIG presentan un mayor riesgo de resultados adversos perinatales como parto pretérmino, tinción meconial en líquido amniótico y óbito fetal.

2.2. Bases teóricas – estadísticas

MARCO TEÓRICO

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) está caracterizada por prurito palmoplantar (su síntoma cardinal) y ácidos biliares totales elevados. Es la patología hepática más común durante el embarazo¹.

La incidencia es variable, desde menos del 1 por ciento hasta el 27.6 por ciento según su ubicación geográfica^{7,32}. No se entienden las razones de esta variabilidad, solo existen reportes de la etnia de indios Araucanos o mapuches con la mayor incidencia mundial; en Bolivia, en la etnia de indios aimaras se encontró una incidencia de 13.8%. En la región de Europa la incidencia varía desde un 0.5 por ciento hasta un 1.5 por ciento; en Suecia⁴, un estudio con 45,485 gestantes se tuvo una incidencia de 1.5%; en Italia, 0.96%; en Portugal, Lamentablemente en el Perú, no existen estudios multicéntricos, pero la prevalencia es de aproximadamente 0.01% según ciertos trabajos^{12,19}.

Existe una asociación entre embarazos múltiples y CIG⁵ (20.9% en mellizos vs. 4.7% en fetos únicos). Además, se reporta ser más común durante el invierno en ciertos países (Chile, Suecia, Finlandia)³². También existen diversos factores de riesgo asociados como edad materna avanzada (mayor a 35 años), colestasis intrahepática gestacional previa o historia de enfermedad hepatobiliar previa¹⁰.

La etiología de la CIG es multifactorial, la base genética está relacionada a 6 tipos de transportadores canaliculares¹⁰. El gen *ABCB4* codifica la proteína *MDR3* (un transportador canalicular del hepatocito) es responsable del flujo de bilis; está asociado a la CIG, colestasis intrahepática familiar tipo 3, colestasis neonatal, colestasis juvenil. Los otros genes como *ABCB11*, *ABCC2*, *ATP8B1*, *NR1H4*, *FGF19* están asociados también a otras patologías hepatobiliares.

Los factores hormonales relacionados a CIG son fundamentales, el estrógeno juega un rol importante en esta patología, estudios refieren que la

hiperestimulación ovárica a través del tratamiento de fertilización *in vitro* está asociados a la aparición de CIG en el primer trimestre del embarazo⁶, situación inusual. Además, la clásica presentación de la CIG en el segundo o tercer trimestre del embarazo coincide con la elevación de estrógenos alcanzan niveles elevados, mujeres con uso de anticonceptivos orales, y la resolución de síntomas después de 8 a 10 días afirman lo dicho⁷. También la administración de progesterona exógena durante en el embarazo como tratamiento de la amenaza de parto pretérmino está asociado a mayor riesgo de presentar CIG. Durante un estudio prospectivo, se halló que 64% de pacientes recibió progesterona micronizada previo al inicio de prurito⁷.

Los factores ambientales estudiados reportan a niveles bajo de Selenio y niveles altos de Cobre en plasma como un factor asociado a CIG⁹, también la vitamina D en niveles bajo estaría implicada¹⁰.

Las mujeres con que presentaron una patología hepatobiliar previa como hepatitis C, cirrosis hepática, litiasis biliar o colangitis, tienen mayor riesgo de presentar CIG; y las mujeres que presentaron CIG tienen mayor riesgo de padecer las mismas patologías después²⁹.

La presentación clínica de la enfermedad consiste principalmente en prurito de tipo palmo plantar, aunque puede llegar a generalizarse a todo del cuerpo, empeora durante la noche y conforme avanza el embarazo puede llegar a ser intolerable. No existe un orden establecido entre el inicio del prurito y elevación de ácidos biliares totales, y viceversa. Existen otros síntomas asociados como dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, hiporexia, náuseas, vómitos o esteatorrea. La presencia de otros signos como estigmas hepáticos o encefalopatía deben llevarnos a pensar en otras causas. Los diagnósticos diferenciales relacionados a prurito durante la gestación se encuentran en la Tabla N°1 Existen estudios que informan la elevación de la enzima autotaxina eleva los niveles del pruritígeno ácido lisofosfatídico, producto presente en paciente con CIG³⁴. Al examen físico podemos encontrar excoriaciones, marcas de rascado, prurigo.

Dentro de los hallazgos laboratoriales se encuentra la elevación de los ácidos biliares totales mayor a 8-10 mmol/L. También se puede encontrar alterado el perfil hepático; por ejemplo, elevación de ALT (alanino aminotransferasa) y/o

AST (aspartato aminotransferasa) dos a tres veces mayor al valor normal, elevación de fosfatasa alcalina la cual no es específica de la CIG porque se eleva junto con el desarrollo de la placenta, elevación de la bilirrubina total no mayor de 6 mg/dl a predominio directa⁷.

Los ácidos biliares primarios son el ácido cólico y el quenodesoxicólico, estos son conjugados con la glicina y la taurina antes de ser secretados a la bilis. La elevación de estos se evidencia en los exámenes laboratoriales para confirmar CIG¹.

El diagnóstico de la CIG está definido por la aparición de prurito asociado a elevación de ácidos biliares totales (ABT) y/o alteración de perfil hepático³⁵, en

Tabla 1. Diagnóstico Diferencial de la Colestasis Intrahepática del Embarazo

Diagnóstico Diferencial	Presentación Clínica Típica	Características Distintivas
Causas específicas de prurito del embarazo		
Prurito gravídico	Prurito, generalmente en el tercer trimestre	Presentación similar a la de la colestasis intrahepática del embarazo, pero con pruebas de función hepática y ácidos biliares normales
Erupción atópica del embarazo	Prurito, generalmente en el primer trimestre	Erupción roja y seca con o sin pequeñas ampollas Afecta generalmente al tronco y los pliegues de las extremidades
Erupción polimorfa del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Es común que afecte las estrías bajas del abdomen pero no el ombligo Pápulas o placas urticariformes, vesículas y lesiones en diana (target)
Penfigoide gestacional	Erupción con prurito, por lo general en el segundo o tercer trimestre	Enfermedad autoinmune poco común caracterizada por anticuerpos de inmunoglobulina G fijadora de complemento La erupción evoluciona a ampollas grandes y tensas Se asocia con aumento de riesgo de parto pretérmino y de SGA
Prurigo del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Recurrer en embarazos subsiguientes y con anticonceptivos orales combinados Grupos de pápulas de color café rojizas en el abdomen y superficies extensoras de las extremidades
Foliculitis pruriginosa del embarazo	Prurito, por lo general en el tercer trimestre	Las pápulas pueden persistir después del parto Erupción acneiforme en los hombros, parte superior de la espalda, muslos, y brazos Pápulas y pústulas foliculares, que pueden estar llenas de pus, pero el cultivo es típicamente estéril; la erupción usualmente mejora al avanzar la gestación
Causas preexistentes del prurito		
Dermatitis atópica	Prurito, en cualquier gestación	Historia de atopía
Reacción alérgica o reacción a los fármacos	Prurito, en cualquier gestación	Historia de exposición a alérgenos o a fármacos
Enfermedad sistémica	Historia de enfermedad hepática, renal o tiroidea	Erupción máculopapular Signos y síntomas de enfermedad sistémica
Causas de deficiencia hepática específicas del embarazo		
Hígado graso agudo del embarazo	Nausea, vómito, dolor de cabeza, dolor abdominal, poliuria, polidipsia en el tercer trimestre	Historia de prurito antes de la concepción
Síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas	Hipertensión, proteinuria, dolor de cabeza, dolor epigástrico, trastornos visuales en el segundo o tercer trimestre	Nauseas y vómito nuevos en el tercer trimestre, no causados por hiperémesis gravídica Las mujeres con AFLP se encuentran más indispuestas, y con frecuencia tienen deficiencia renal, coagulopatía, hipoglucemia y preeclampsia asociadas La hipertensión y la proteinuria son las características predominantes
Hiperémesis gravídica	Nausea y vómito en el primer trimestre	Presentación en la etapa temprana del embarazo, pruebas de función hepática anormales se resuelven con tratamiento exitoso

Síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas	Hipertensión, proteinuria, dolor de cabeza, dolor epigástrico, trastornos visuales en el segundo o tercer trimestre	Las mujeres con AFLP se encuentran más indispuestas, y con frecuencia tienen deficiencia renal, coagulopatía, hipoglucemia y preeclampsia asociadas La hipertensión y la proteinuria son las características predominantes
Hiperémesis gravídica	Nausea y vómito en el primer trimestre	Presentación en la etapa temprana del embarazo, pruebas de función hepática anormales se resuelven con tratamiento exitoso
Causas preexistentes de deficiencia hepática		
Hepatitis viral	Ictericia, nausea, vómito, dolor abdominal	Síntomas sistémicos, malestar general, contactos
Cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria	Prurito, ictericia, letargo, otros trastornos autoinmunes	Síntomas antes del embarazo; autoanticuerpos asociados
Hepatitis autoinmune	Nausea, letargo, ictericia, otros trastornos autoinmunes	Síntomas antes del embarazo; autoanticuerpos asociados
Lesión hepática inducida por fármacos	Prurito, ictericia	Ingestión de fármacos antes de la aparición de los síntomas o de las anomalías bioquímicas
Obstrucción biliar	Dolor abdominal, heces pálidas, orina oscura	Anomalías en el examen por ultrasonido del hígado
Enfermedad venooclusiva	Dolor abdominal, distensión (ascitis), ictericia, sangrado gastrointestinal	Trombosis demostrada en los estudios de imagen, trombofilia

SGA, pequeño para la edad gestacional; AFLP, hígado graso agudo del embarazo.

Fuente : Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Obstetrics & Gynecology. julio de 2014;124(1):120–33.

ausencia de otras causas que puedan alterar estos resultados. Los valores de perfil hepático difieren ligeramente en cada trimestre y los ácidos biliares totales deben ser tomados en ayunas. Estudios indican que a partir de valores mayores a 40 mmol/L de ABT⁴ se considera una colestasis severa y está asociado efectos adversos materno-perinatales. El diagnóstico diferencial incluye preeclampsia, síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo u otras patologías asociadas.

La acumulación del ABT de la madre atraviesa la placenta y esto presenta un gran riesgo para el feto⁷, en la CIG la homeostasis de los ABT se regula gracias al receptor X fernesioide, que maneja su síntesis y absorción¹.

Los resultados adversos materno-perinatales son el parto pretérmino, la presencia de meconio en líquido amniótico, preeclampsia, diabetes gestacional, asfixia perinatal, síndrome de distréss respiratorio, óbito fetal^{14,18}.

La tasa de resultados adversos aumenta conforme aumenta el nivel de ABT, así niveles por encima de 100 mmol/L tienen un gran riesgo de óbito fetal⁴.

El tratamiento tiene como objetivo reducir las molestias maternas y disminuir la tasa de complicaciones materno-perinatales. A pesar de que para confirmar la CIG se necesitan exámenes laboratoriales, se puede iniciar empíricamente el tratamiento dependiendo de las facilidades locales³⁵.

El ácido ursodesoxicólico es el fármaco recomendado en la mayoría de las guías internacionales como el tratamiento de primera línea para la CIG. Disminuye el prurito totalmente hasta en 61% y parcialmente en 42% de pacientes³⁷. Además mejora los valores de perfil hepático, disminución de ABT, resultados adversos perinatales, y no presenta toxicidad para el feto³⁶. La dosis es de 15 mg/kg/día (dosis máx. 21 mg/kg/día) dividido en dosis de 300 mg tres veces al día, el efecto se da dentro de la primera o segunda semana. La reevaluación debe realizarse con monitoreo de ABT de manera semanal. Los casos refractarios tienen otras alternativas como el uso de colestiramina, S-adenosyl-metionina o rifampicina. El monitoreo fetal prenatal no ayuda a predecir los resultados adversos perinatales ya que estos suceden como un evento repentino, el uso de la prueba no estresante o perfil biofísico no ha demostrado ser eficaz en los casos de CIG³⁸. Sin embargo se recomienda hacer uso de estos para la decisión de adelantar el parto cuando lo amerite.

Las recomendaciones del *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* a pacientes con CIG es inducir labor de parto a partir de las 37 semanas, sobre todo aquellas que persisten las alteraciones laboratoriales. En cambio, el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda el iniciarlo desde las 36 semanas. La cesárea dependerá del estado del feto y ponderando el riesgo/beneficio tanto para el feto como para la madre.

2.3. Definición de términos

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 bilis²⁴.

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 directa²⁴.

Diabetes gestacional: La diabetes gestacional es un padecimiento de la mujer caracterizado por intolerancia a los carbohidratos, que resulta en hiperglucemia de severidad variable, que se inicia y reconoce durante el embarazo²⁵.

Preeclampsia: Se define la preeclampsia como la hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación y que se acompaña de proteinuria significativa, denominándose eclampsia cuando la hipertensión se acompaña de convulsiones y/o coma²⁴.

Definiciones perinatales²⁴

- **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.** Aquella posterior de los 7 días, pero antes de los 29.

- **Óbito o muerte fetal:** Ausencia de signos de vida al nacer o después.

- **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.

Asfixia Perinatal: La asfixia perinatal es una condición caracterizada por Una alteración del intercambio de los gases respiratorios (oxígeno y dióxido de carbono) resultando en hipoxemia e hipercapnia, acompañada de acidosis²⁶. Se considera un Apgar bajo cuando a los 5 minutos se obtiene una puntuación menor a 7.

Hipoglicemia Neonatal: La definición de hipoglicemia neonatal es considerada una glicemia menor o igual a 45 mg/dl (2,5 mmol/l), para neonatos a término y pretérmino, a cualquier edad gestacional.

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 densidad²⁴.

CAPÍTULO III : HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Hipótesis

Hipótesis general

- Ho: No existe asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.
- Ha: Existe asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.

Hipótesis específicas

- Ha: Existe asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos perinatales como: Puntaje de Apgar bajo, Hipoglicemia neonatal,
- tinción de meconio de líquido amniótico, óbito fetal.
- Ha: Existe asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos maternos como: Parto pretérmino, diabetes gestacional, preeclampsia.

3.2. Variables de la investigación

Variable Independiente

Colestasis Intrahepática Gestacional

Variables Dependientes

- | | |
|------------------------------|---|
| • Complicaciones Maternas | • Hipoglicemia Neonatal |
| • Parto Pretérmino | • Puntaje de Apgar Bajo |
| • Preeclampsia | • Presencia de meconio en Líquido Amniótico |
| • Diabetes Gestacional | • Óbito fetal |
| • Complicaciones Perinatales | |

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de investigación.

El diseño de investigación del presente estudio es de tipo casos y controles, Observacional, analítico – correlacional.

4.2. Población y muestra

POBLACIÓN

El presente estudio se incluyó a todas las gestantes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional hospitalizadas en el departamento de Gineco-Obstetricia en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, siendo un total de 78 casos.

MUESTRA

La muestra contó con el total de la población como casos, todas las gestantes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional hospitalizadas en el departamento de Gineco-Obstetricia en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018. Para los controles se tomó en cuenta la misma cantidad de historias que los casos, siendo un total de 78 controles.

4.3. Operacionalización de variables

Ver **Anexo N° 3**

Unidad de análisis

La unidad de análisis será cada historia clínica de las pacientes que cuenten con las variables expuestas, las cuales serán recolectadas a través de una Ficha de Recolección de datos. La ficha ha sido validada por tres asesores médicos Gineco-Obstetras del Hospital Santa Rosa.

4.4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Pacientes gestantes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional hospitalizadas en el servicio de Gineco-Obstetricia en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2018.
- Pacientes que cuenten con historias clínicas legibles que tengan las variables propuestas y resultados de laboratorio necesarios.

Criterios de exclusión

- Pacientes gestantes con otras patologías no expuestas en el presente trabajo como: TBC, VIH, anomalías congénitas u otra que pueda alterar los resultados.
- Historias Clínicas ilegibles y que no cuenten con las variables propuestas
- Pacientes gestantes con CIG no hospitalizadas.

4.5. Procedimiento para la colección de información

Mediante el uso de la Ficha de recolección de datos se pasó a usar los datos disponibles en las historias clínicas, previa autorización de la Oficina de Ayuda a la Docencia e Investigación del Hospital Santa Rosa. Se tuvo en cuenta los criterios de inclusión y no los de exclusión propuesta. Una vez obtenida toda la información, se procedió a tabular los datos y elaborar los gráficos correspondientes para obtener los resultados.

4.6. Instrumentos a utilizar y método para el control de la calidad de datos

El instrumento utilizado es una Ficha de Recolección de Datos validada por tres médicos Gineco-Obstetras del Hospital Santa Rosa; la Ficha ha sido elaborada según los requerimientos del presente estudio (**ver anexo 1**).

Para el control de calidad de los datos se revisarán cada una de las fichas y solo se tomarán en cuenta las que estén completamente llenadas.

4.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos

La recolección de los datos se hará previa autorización de la oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación. Los procedimientos por realizar salvaguardan la privacidad e integridad de los pacientes involucrados.

La ficha de recolección de datos diseñada para este estudio no presentará los nombres de los pacientes para preservar su confidencialidad. La información obtenida será usada únicamente en este estudio.

Luego de la obtención de los datos, según los criterios de inclusión y exclusión, se pasará a realizar el análisis y su respectiva interpretación de resultados.

No se requerirá consentimiento informado pues se utilizarán historias clínicas.

4.8. Análisis de resultados

Los datos fueron analizados en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel para la creación de tablas y gráficos. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS v25.0. Para describir variables categóricas se usó frecuencias absolutas y porcentuales. Las variables numéricas fueron descritas como Media \pm Desviación Estándar. Para las variables categóricas se usó Regresión logística univariante para el cálculo de OR e IC 95%. El análisis multivariado se realizó con regresión logística multivariante, se ajustó el modelo según las posibles variables confusoras usando el método paso a paso y calculando OR ajustados e intervalos de confianza al 95%. Se consideró significativos valores de $p < 0.05$.

El presente trabajo de investigación fue desarrollado en el contexto del V CURSO – TALLER DE TITULACIÓN POR TESIS según enfoque y metodología publicada

CAPÍTULO V : RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Resultados

Se estudiaron 156 historias clínicas, divididas en 78 historias con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional (casos) que cumplen los criterios de inclusión y no los de exclusión; y 78 historias sin diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional (controles) con características similares a los casos.

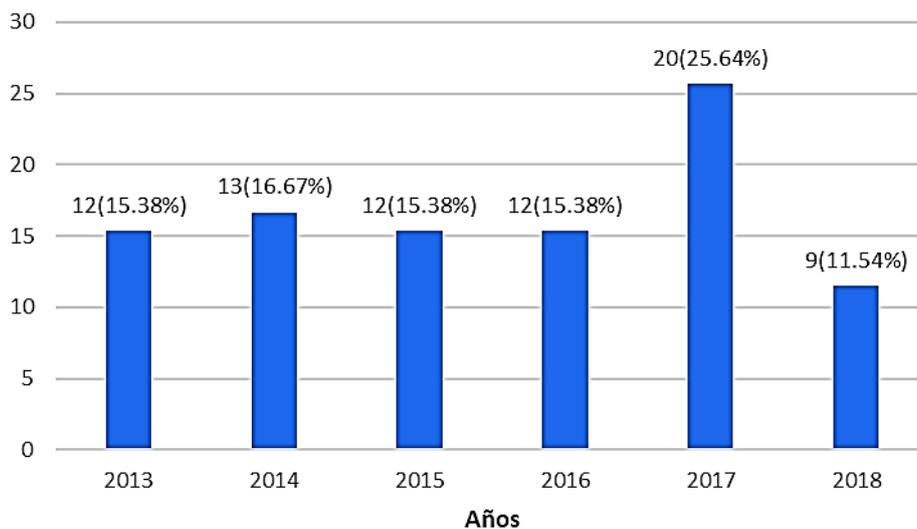
Tabla N° 1: Características Clínicas-Epidemiológicas de pacientes con Colestasis Intrahepática Gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018

Características	Casos(N)	Controles(N)
Paridad		
Nulipara	43(55.1%)	49
Primipara	20(25.6%)	25
Multipara	15(19.2%)	4
Tipo de Gestación		
Única	78(100%)	78
Múltiple	0	0
IMC Pre gestacional		
Normal	44(56.4%)	66
Sobrepeso	20(25,6%)	9
Obesidad	14(17.9%)	3
Colestasis intrahepática gestacional previa		
No	73(93.6%)	78
Si	5(6.4%)	0
Tabaquismo		
No	78(100%)	78
Si	0	0
Uso de ácido ursodesoxicólico		
No	46(59%)	78
Si	32(41%)	0

Fuente: Historias Clínicas

Tabla N°1

En la tabla N°1 podemos describir que la mayoría de las pacientes con CIG fueron nulíparas (n=43, 55,1%), seguidas de las primíparas (n=20, 25,6%). Todas las pacientes tuvieron una gestación con un solo feto (n=78, 100%) así como ninguna de ellas consumió tabaco (n=78, 100%). Respecto al IMC pregestacional se observa que la mayoría tuvieron un peso normal (n=44, 56,4%) seguidas de las pacientes son sobrepeso (n=20, 25,6%). Respecto al uso de ácido ursodesoxicólico, se denota que la mayoría no usó este medicamento (n=46, 59%).



Fuente: Historias Clínicas

Gráfico N° 1: Distribución de frecuencias de pacientes con colestasis intrahepática gestacional por año. Hospital Santa Rosa 2013-2018

Gráfico N°1

En el gráfico N°1 podemos observar que desde el 2013 hasta el 2016 se tuvieron un promedio de 12 casos por año, empero durante el 2017 aumentó los casos de CIG (n=20, 25,64%). Después disminuyeron considerablemente durante el año 2018 (n=9, 11,54%).

Tabla N°2
Características Clínicas de pacientes con colestasis intrahepática gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018.

Características	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad materna al diagnóstico	27	6.68	16	42
Edad Gestacional de Diagnóstico	35	2.36	31	40

Fuente: Historias Clínicas

En la tabla N°2 se puede observar que la media de edad materna al diagnóstico es de 27 años con una DS +/- 6 años. Además, que la media de edad gestacional al diagnóstico es de 35 semanas con una DS +/- 2 semanas.

Tabla N°3
Resultados de laboratorio de pacientes con colestasis intrahepática gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018.

Características*	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Valores Normales
TGO	52.26	35.29	13	140	<33 UI/L
TGP	75.91	68.23	11	276	<35 UI/L
Fosfatasa Alcalina	259.79	101.09	113	573	<220 UI/L
Bilirrubina total	0.69	0.40	0.14	2.09	<1.2 mg/dl
Ácidos Biliares	35.81	24.47	10	108	<10 mmol/L
GGTP	31.32	35.20	10	219	<22 UI/L

Fuente: Historias Clínicas

En la Tabla N°3 se observan los resultados laboratoriales de las pacientes con CIG viéndose aumentado la mayoría de ellos, a excepción de la bilirrubina total con una media de 0,69 con una DS +/- 0.40. La fosfatasa alcalina aumentada es esperable, debido a su gran incremento durante el embarazo. Los ácidos biliares presentan una media de 35,81 con una DS +/- 24,47.

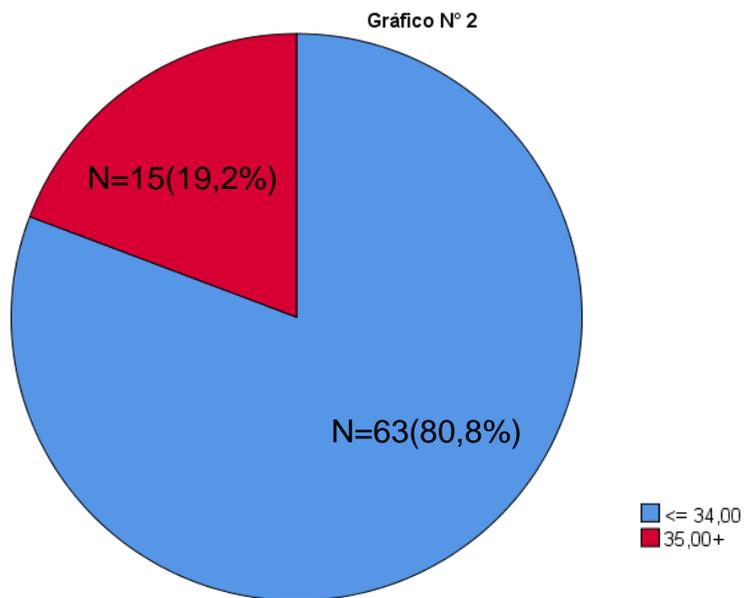


Gráfico N° 2

Edad materna al diagnóstico en pacientes con Colestasis intrahepática gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018.

En el Gráfico N° 2 se observa que la menor parte de las pacientes con CIG son mayor o igual a 35 años (n=15, 19,2%).

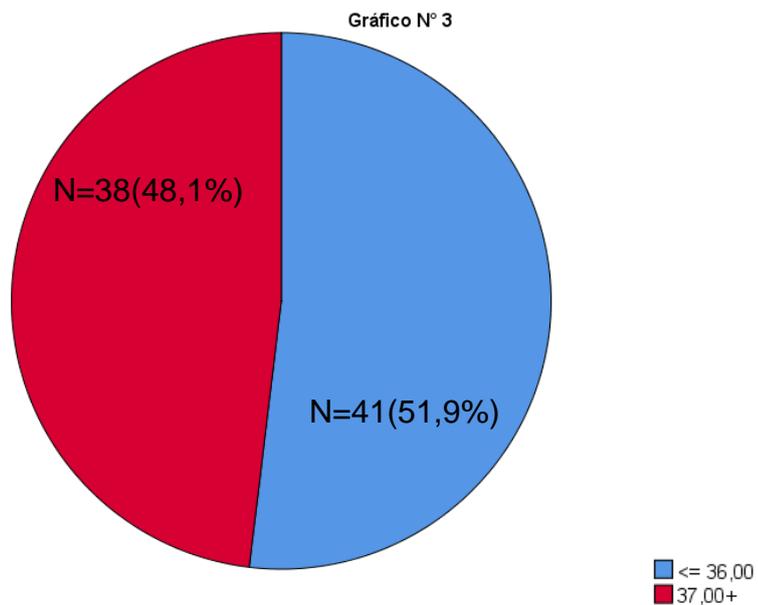


Gráfico N° 3

Edad gestacional al diagnóstico en pacientes con Colestasis intrahepática gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018.

En el Gráfico N°3 se observa que la mayoría de las pacientes con CIG tuvieron fueron diagnosticadas antes de las 37 semanas (n=41, 51,9%).

Tabla N° 4
Resultados adversos materno-perinatales en pacientes con Colestasis
Intrahepática Gestacional. Hospital Santa Rosa 2013-2018

Características	Casos(N)	Controles(N)
Diabetes Gestacional		
Si	0	0
No	78(100%)	78
Preeclampsia		
Si	5(6,4%)	2
No	73(93,6%)	76
Parto pretérmino		
Si	24(30,8%)	8
No	54(69,2%)	70
Puntaje de Apgar bajo		
Si	2(2,6%)	1
No	76(97,4%)	77
Hipoglicemia Fetal		
Si	0	0
No	78(100%)	100
Presencia de meconio en Líquido Amniótico		
Si	30(38,5%)	10
No	48(61,5%)	68
Óbito fetal		
Si	0	0
No	78(100%)	78

Fuente: Historias Clínicas

En la tabla N° 4 se observa que el 30,8% (n=24) de pacientes con CIG tuvo un parto prematuro y 6,4%(n=5) presentó preeclampsia. Además, se describe que 38,5% (n= 30) de recién nacidos de madres con CIG presentó tinción meconial en líquido amniótico y 2,6%(n=2) presentó de puntaje de Apgar bajo. También se puede decir que ninguna paciente con CIG presentó diabetes gestacional y

que ningún recién nacido de madre con CIG presentó hipoglicemia fetal. No hubo ningún óbito fetal durante el periodo de estudio.

Tabla N° 5
Análisis bivariado de resultados adversos materno-perinatales. Hospital
Santa Rosa 2013-2018.

Características	X²	P<0,05	OR (IC95%)	Inf.	Sup.
Preeclampsia	1,346	0.246	2,60	0,49	13,8
Parto Pretérmino	10,06	0.02	3,89	1,62	9,33
Puntaje de Apgar bajo	3,40	0.56	2,02	0,18	22,8
Tinción meconial en líquido amniótico	13,44	<0,01	4,25	1,89	9,51

En la Tabla N°5 se obtienen los siguientes datos:

- Las pacientes con colestasis intrahepática gestacional tienen tres veces más probabilidad de tener un parto prematuro en comparación a las pacientes que no presentaron la enfermedad, teniendo una asociación estadísticamente significativa (OR= 3.89, IC 95%: 1.62 – 9.33, p=0.02, X²=10,06).
- Los recién nacidos de madres con colestasis intrahepática gestacional tienen cuatro veces más probabilidad de presentar tinción meconial en líquido amniótico en comparación a los controles, teniendo una asociación estadísticamente significativa (OR= 4.25, IC 95%: 1.89 – 9.51, p<0.01, X²=13,44).

- La asociación entre colestasis intrahepática gestacional y preeclampsia no es estadísticamente significativa en el presente estudio (OR=2.60, IC 95%: 0.49 – 13.8, p=0.24, X²=1.34)
- La asociación entre colestasis intrahepática gestacional y puntaje de Apgar bajo no es estadísticamente significativa en el presente estudio (OR=2.02, IC 95%: 0.18 – 22.8, p=0.56, X²=3,4).

Tabla N° 6

**Análisis multivariado de resultados adversos materno-perinatales.
Hospital Santa Rosa 2013-2018.**

Características	X²	P<0,05	OR (IC95%)	Inf.	Sup.
Parto Pretérmino	9,08	0.03	3,94	1,59	9,75
Tinción meconial en líquido amniótico	13,44	0,01	4,29	1,88	9,82

En la tabla N° 6 se obtienen los siguientes datos

- Las pacientes con colestasis intrahepática gestacional tienen mayor probabilidad de presentar parto prematuro mostrando una asociación estadísticamente significativa (OR=3.94, IC 95%: 1.59 – 9.75, p<0.05)
- Los recién nacidos de madres con colestasis intrahepática gestacional tienen mayor probabilidad de presentar tinción meconial de líquido amniótico mostrando una asociación estadísticamente significativa (OR=4.29, IC 95: 1.88 – 9.82, p<0.05).

5.2. Discusión

La presente investigación consiste en analizar los datos obtenidos en el Hospital Santa Rosa entre el periodo 2013-2018 y buscar el nivel de asociación entre las pacientes con colestasis intrahepática gestacional y las complicaciones materno-perinatales.

La edad materna media de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional fue de 27 años (DS \pm 6.6) resultado similar al de **Estiú et al**¹⁷, donde encontraron una edad materna media de 26 años (DS \pm 6.5), empero algo distinto a otras series^{18,33}.

La media de edad gestacional al diagnóstico fue de 35 semanas (DS \pm 2.3) y el 51.9% de pacientes con colestasis intrahepática gestacional fueron diagnosticadas antes de las 37 semanas de gestación, tal como se halló en el estudio de **Geenes et al**¹⁸, donde hubo una media de 33 semanas (DS \pm 5.2). Respecto al tipo de gestación, fue única en el 100% de pacientes. En otros trabajos como el de **Geenes et al**³² refieren que existe una mayor incidencia en embarazos múltiples (hasta un 22%).

En el presente trabajo se observa que ninguna gestante con colestasis intrahepática gestacional refiere haber fumado. Diferentes investigaciones relacionan el tabaquismo con la colestasis obstétrica¹.

El uso de ácido ursodesoxicólico para el tratamiento de los síntomas maternos en la colestasis intrahepática gestacional está recomendado por la Real Academia de Gineco Obstetras². En nuestro estudio el 41% de gestantes usó este medicamento, en otras revisiones valoran el uso de este medicamento para mejorar complicaciones maternas como el parto pretérmino¹¹. Sin embargo no hay estudios concluyentes sobre el efecto protector respecto a las complicaciones perinatales.

Dentro de las características clínicas-epidemiológicas se encontró que 56.4% de pacientes con colestasis intrahepática gestacional tuvo un IMC pre gestacional normal, 25.6% presentó sobrepeso y 17.9% presentó obesidad, resultados que similares comparándolos con los de **Ñaupá**¹², donde 45.2% tuvo un IMC pre gestacional normal, 39.8% presentó sobrepeso y 14.8% obesidad.

EL 55.1% de pacientes presentó colestasis intrahepática gestacional en su primer embarazo. Además, 6.4% tuvo colestasis intrahepática gestacional previa. Estos resultados difieren a los de **Estiú et al**¹⁷, donde el 35.6% presentó colestasis intrahepática gestacional en su primer embarazo y 37.4% tuvo la misma enfermedad previa.

El 100% de los pacientes con colestasis intrahepática gestacional tuvo valores de ácidos biliares totales por encima de lo normal. La media fue de 35.8 mmol/L (DS+/- 24.5), comparando con el estudio realizado por **Bacq et al**⁷, donde la media fue de 48 mmol/L (DS +/- 43).

El resto de valores también estuvieron alterados como la TGO con una media de 52.2 UI/L (DS+/- 35.2), TGP con una media de 75.9 UI/L (DS +/- 68.2), GGTP con una media de 31.3 UI/L (DS +/- 35.2); valores alterados como estudio de **Brouwer et al**³³, la fosfatasa alcalina también estuvo alterada, aunque es una enzima que puede estar elevada a distintas causas fisiológicas durante el embarazo²⁴. La bilirrubina total tuvo una media de 0.60 mg/dl (DS +/- 0.40) difiriendo a algunos estudios donde sí se encontró elevada⁷.

En nuestro estudio el 30,8% de pacientes con colestasis intrahepática gestacional terminó en un parto pretérmino, el 6.4% presentó preeclampsia y ninguna paciente tuvo diabetes gestacional. **Wikstrom et al**⁴, presentó un estudio donde el 7.5% de pacientes con CIG presentó preeclampsia y 2.34% presentó diabetes gestacional. Además, el 38,5% de recién nacidos de madres con la enfermedad presentó tinción meconial de líquido amniótico, el 2.6% presentó un puntaje de Apgar menor a 7 y ninguno presentó hipoglicemia fetal. No hubo ningún óbito fetal.

Se encontró una asociación entre parto pretérmino y colestasis intrahepática gestacional (OR 3.89, IC 95%: 1.62 – 9.33), resultado como el de **Wikstrom et al**¹⁵, que obtuvo una asociación similar (ORa 3.30, 95% CI 3.00–3.63) y **Geenes et al**⁸ que obtuvo también una asociación estadísticamente significativa (ORa 5.39, IC 95%: 4.17 – 6.18).

Se encontró una asociación entre tinción meconial de líquido amniótico y colestasis intrahepática gestacional (OR 4.25, IC 95%: 1.89 – 9.51), resultado distinto al de **Brouwer et al**³³ (OR 1.15, IC 95%: 1.06 – 1.25).

CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y

RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

1. El 100% de pacientes con colestasis intrahepática gestacional presentó niveles de ácidos biliares totales aumentados. Además, del resto del perfil hepático alterado.
2. Ninguna paciente con colestasis intrahepática gestacional presentó diabetes gestacional. Además, ningún recién nacido de madre con CIG presentó hipoglicemia fetal. No se registró ningún óbito fetal.
3. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre preeclampsia y colestasis intrahepática gestacional. Tampoco entre puntaje de Apgar bajo y colestasis intrahepática gestacional.
4. Las pacientes con colestasis intrahepática gestacional tienen un riesgo tres veces mayor de tener un parto pretérmino.
5. Los recién nacidos de pacientes con colestasis intrahepática gestacional tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar tinción meconial de líquido amniótico.

6.2. Recomendaciones

1. Se recomienda realizar más estudios de prevalencia respecto a esta patología para tener indicadores epidemiológicos adecuados.
2. Se debe solicitar a toda paciente con colestasis intrahepática gestacional un perfil hepático completo y ácidos biliares totales. Además, de realizar una anamnesis y examen físico exhaustivo, ya que es un diagnóstico de exclusión.
3. Se recomienda al personal clasificar adecuadamente esta patología según el CIE 10, para facilitar la búsqueda de historias clínicas y poder realizar los estudios correspondientes.
4. Si bien en el presente estudio no se encontró ningún óbito fetal, se debe continuar la línea de investigación de esta enfermedad, ya que tiene importantes consecuencias para el ser humano

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: *Obstetrics & Gynecology*. julio de 2014;124(1):120–33.
2. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. el 21 de junio de 2015;21(23):7134–41.
3. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med* 2010;3:25-9. doi:10.1258/om.2010.09005527582836
4. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467–74
5. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9:84–90.
6. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37:547.
7. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology*. 1997;26(2):358-64.
8. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:210.

9. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol* 2000; 32:542
- .
10. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20:177.
11. Chappell LC, Chambers J, Thornton JG, Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ*. el 1 de febrero de 2018;k104.
12. Ñaupá L. Relación entre resultado neonatal adverso y niveles de ácidos biliares en gestantes con colestasis intrahepática del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren Callao, 2013-2015. [Arequipa-Peru]: Universidad Nacional de San Agustín; 2016.
13. Šimják P, Pařízek A, Vitek L, Černý A, Adamcová K, Koucký M, et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of Perinatal Medicine* [Internet]. el 1 de enero de 2015 [citado el 17 de enero de 2019];43(2). Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2015.43.issue-2/jpm-2014-0089/jpm-2014-0089.xml>
14. Wilkstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;63(2):456–61.
15. Wikström Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. mayo de 2013;120(6):717–23
16. Zecca E, De Luca D, Baroni S, et al. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121:e146.

17. Estiú MC, Frailuna MA, Otero C, et al. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLoS One* 2017; 12:e0176504.
18. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59:1482.
19. Pacheco A. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015. [Lima, Perú]: Universidad Ricardo Palma; 2016.
20. Cruz D. Colestasis Intrahepática Gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. [Trujillo, Perú]: Universidad Privada Antenor Orrego; 2017.
21. Sánchez D. Colestasis intrahepática de la gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el periodo 2015-2016. [Cajamarca, Perú]: Universidad Nacional de Cajamarca; 2017.
22. Kowalska-Kańka A, Maciejewski T, Niemiec KT. The concentrations of bile acids and erythropoietin in pregnant women with intrahepatic cholestasis and the state of the fetus and newborn. *Med Wieku Rozwoj.* septiembre de 2013;17(3):232–45.
23. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* diciembre de 2009;280(6):975–9.
24. Gary Cunningham F LKBSHJRDSC. *Williams Obstetricia..* 23rd ed. C.V. MHIESAd, editor.; 2011.
25. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestacional Diabetes Mellitus: definition, aetological and clinical aspects. *Eur J of Endocrinol* 2016; 174:R43-R51.

26. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Care of the neonate. In: Gilstrap LC, Oh W, editors. Guidelines for perinatal care. 5th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2002: 196-7.
27. Leslie Ivonne Martínez de la Barrera. Hipoglicemia neonatal.SCP.2012.12 (2):38-46
28. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod* 2002;17:2897–903.
29. Marschall HU, Shemer EW, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385–91.
30. Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Lövgren-Sandblom A, Tahir M, Oduwole O, Jamaludin NA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit FXR resulting in a pro-cholestatic phenotype. *Hepatology* 2013;57:716–26.
31. De la Cruz Vargas JA, Correa Lopez LE, Alatrística Gutierrez de Bambaren M del S, Sanchez Carlessi HH, Luna Muñoz C, Loo Valverde M, et al. Promoviendo la investigación en estudiantes de Medicina y elevando la producción científica en las universidades: experiencia del Curso Taller de Titulación por Tesis. *Educ Medica* [Internet]. 2 de agosto de 2018 [citado 16 de enero de 2019] Disponible en <http://www.Sciencedirect.com/science/article/pii/S1575181318302122>
32. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066

33. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212: 100 e1±7.
34. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012; 56:1391–400.
35. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 231:180.
36. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer AI, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis* 2017; 49:63.
37. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492.
38. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, et al. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:528.

Problemas	Objetivo General	Hipótesis General	Variables	Método
<p>Problema general ¿Cuál es la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en el Hospital Santa Rosa durante el periodo 2013-2018?</p> <p>Problemas Específicos 1. ¿Cuál es la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas Hospital Santa Rosa? 2. ¿Cuál es la asociación entre colestasis intrahepática y las complicaciones perinatales en el Hospital Santa Rosa?</p>	<p>Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.</p> <p>Objetivos Específicos 1. Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos perinatales como: Puntaje de Apgar bajo, hipoglicemia neonatal, tinción de meconio de líquido amniótico, óbito fetal. 2. Determinar la asociación entre colestasis intrahepática gestacional y resultados adversos maternos como: Parto pre término, diabetes gestacional, preeclampsia.</p>	<p>Existe asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales en el Hospital Santa Rosa en el periodo 2013-2018.</p> <p>Hipótesis Específicas 1. Existe asociación entre CIG y resultados adversos perinatales como: Puntaje de Apgar bajo, Hipoglicemia neonatal, tinción de meconio de líquido amniótico, óbito fetal. 2. Existe asociación entre CIG y resultados adversos maternos como: Parto pretérmino, diabetes gestacional, preeclampsia.</p>	<p>Variable Dependiente Colestasis Intrahepática Gestacional</p> <p>Variable Independiente Complicaciones Maternas Parto Pretérmino Preeclampsia Diabetes Gestacional</p> <p>Complicaciones Perinatales Hipoglicemia Neonatal Puntaje de Apgar Bajo Presencia de meconio en Líquido Amniótico Óbito fetal</p>	<p>Tipo de Estudio <u>Estudio tipo</u> casos y controles, Observacional, analítico correlacional.</p> <p>Población Gestantes con diagnóstico de CIG hospitalizadas en el departamento de Gineco obstetricia en el Hospital Santa Rosa durante el periodo 2013 – 2018</p> <p>Instrumento de Recolección Ficha de recolección de datos: Datos obtenidos de la oficina de historias clínicas</p>

ANEXOS

ANEXO N° 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ANEXO N°2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de Hospitalización:

N° Historia Clínica:

Datos Generales				
Edad				
Estado Civil				
Escolaridad				
Antecedentes				
IMC Pre Gestacional	Normal	Sobrepeso	Obesidad	
CIG previa	Si		No	
Tabaquismo	Si		No	
Paridad	Nulipara	Primipra	Multipara	
Embarazo				
Edad Gestacional al diagnóstico				
Tipo de Gestación	Unica		Multiple	
Complicaciones Maternas				
Diabetes Gestacional	Si		No	
Preeclampsia	Si		No	
Parto pretérmino	Si		No	
Complicaciones Neonatales				
Asfisia Perinatal	Si		No	
Hipoglicemia Fetal	Si		No	
Presencia de meconio en Líquido Amniótico	Si		No	
Óbito fetal	Si		No	
Resultados de Laboratorio Alterados				
TGO	Si		No	
TGP	Si		No	
Fosfatasa Alcalina	Si		No	
GGTP	Si		No	
Nivel de Ac. Biliares	Leve		Moderado	Severo
Tratamiento				
Uso de Ac. Ursodesoxicólico	Sí		No	

ANEXO N°3: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	VALOR FINAL	CRITERIO	TIPO	ESCALA
CARACTERÍSTICAS DE LAS GESTANTES				
Paridad	Nulípara Primípara Múltipara	0 partos 1 parto >1parto	Categórica	Ordinal
Tipo de Gestación	Única Múltiple	01 feto >01 feto	Categórica	Ordinal
Edad materna	Años	Según fecha de nacimiento	Numérica	Razón
IMC Pre gestacional	Normal Sobrepeso Obesidad	18.5- 24.9 Kg/m ² 25-29.9 Kg/m ² ≥ 30 Kg/m ²	Categórica	Ordinal
Diabetes Gestacional	Si No	Diagnóstico en HC	Categórica	Nominal
Preeclampsia	Sí No	PA ≥ 140/90	Categórica	Nominal
Parto Pre término	Si No	Parto antes de las 37 sem.	Categórica	Nominal
Antecedente de CIH	Si No	Según HC	Categórica	Nominal
Tabaquismo	Si No	Según HC	Categórica	Nominal
Edad Gestacional de Diagnóstico	Semana	Según HC	Numérica	Razón
Resultado Laboratorio más alto de TGO	IU/L	Según HC	Numérica	Razón
Resultado de laboratorio más alto TGP	IU/L	Según HC	Numérica	Razón
Resultado de laboratorio más alto de Fosfatasa Alcalina	IU/L	Según HC	Numérica	Razón
Bilirrubina total	Mg/dl	Según HC	Numérica	Razón
Uso de ácido ursodesoxicólico	Si No	Según HC	Categórica	Nominal
NIVELES DE ÁCIDOS BILIARES	Leve Moderado - Severo	10-39.9 µmol/L ≥40 µmol/L	Categórica	Ordinal
Acidos Biliares	umol/L	Según HC	Numérica	Razón
Resultados Neonatales Adversos				
Puntaje de Apgar Bajo	Si No	Apgar < 7 a los 5 min.	Categórica	Nominal
Hipoglicemia Fetal	Si No	≤ 45mg/dL	Categórica	Nominal
Presencia de meconio en Líquido Amniótico	Si No	Según HC	Categórica	Nominal
Óbito fetal	Si No	Según HC	Categórica	Nominal