
RODRIGUEZ BARBOZA HECTOR
PRESIDENTE

SALAZAR RODRIGUEZ ORLANDO
SECRETARIO

ROJAS RUIZ JUAN
VOCAL

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**ÁCIDOS BILIARES Y TRANSAMINASAS SÉRICAS COMO
PREDICTORES DE COMPLICACIONES FETALES EN GESTANTES
CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA.**

HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN.

CALLAO. 2015-2016

AUTOR:

LIDIA MARÍA ANA JIMÉNEZ ARÉVALO

ASESOR:

DR. HUGO VICUÑA RÍOS

TRUJILLO - PERÚ

2017

DEDICATORIA

*A DIOS por guiarme y darme la valentía
necesaria en el logro de mis metas
profesionales.*

*A MIS PADRES Y HERMANOS, por su amor,
confianza y apoyo incondicional en las
decisiones que he tomado a lo largo de mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme culminar esta etapa y darme la convicción de su plan perfecto.

A mis padres por ser el mejor paradigma de vida, perseverancia y amor.

A mis hermanos y sobrinas por ser cómplices en cada uno de mis pasos y porque lo seguirán siendo el resto de mi vida.

A mis amigas y amigos por los momentos compartidos y por animarme a seguir siempre adelante.

A mi asesor por la confianza en el desarrollo de cada uno de los pasos de este trabajo de investigación.

A todo el personal del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren por su apoyo en el desarrollo del presente trabajo y por permitirme con sus enseñanzas fortalecer mi vocación.

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

PORTADA.....	1
PAGINA DE DEDICATORIA.....	2
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	4
RESUMEN	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCION.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES.....	37
SUGERENCIAS.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	39
Anexos:.....	42

RESUMEN

Objetivo: Determinar si los ácidos biliares y transaminasas séricas son predictores de complicaciones fetales en gestantes con Colestasis Intrahepática en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Material y métodos: Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, observacional, en 73 gestantes con colestasis intrahepática estableciéndose dos grupos de estudio de 43 y 30 gestantes de acuerdo a la presencia o ausencia de complicaciones fetales. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se aplicó el test de chi cuadrado y área bajo la curva.

Resultados: Los puntos de corte encontrados fueron los siguientes; ácidos biliares séricos: 35.5 $\mu\text{mol/L}$, Alanina aminotransferasa: 56.5 U/L y para Aspartato aminotransferasa 76.5 U/L. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los ácidos biliares fueron 76,74%; 90.0%; 91.67%; 91.67% y 72.97% respectivamente. Con respecto a las transaminasas; para la Alanina aminotransferasa se encontró: sensibilidad 55.81%, especificidad: 63.33; VPP: 68.57%; VPN: 50 y en el caso del Aspartato aminotransferasa se obtuvo: sensibilidad: 62.79%, especificidad: 70%, VPP: 75% y VPN: 56.8% y el área bajo la curva para los ácidos biliares de 0.887

Conclusiones: Los ácidos biliares y transaminasas séricas son predictores de complicaciones fetales en gestantes con Colestasis Intrahepática.

Palabras Claves: *Ácidos biliares, transaminasas, colestasis intrahepática gestacional, complicaciones fetales.*

ABSTRACT

Objective: To determine if bile acids and serum transaminases are predictors of fetal complications in pregnant women with Intrahepatic Cholestasis at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital.

Material and methods: A retrospective, observational study of diagnostic tests in 73 pregnant women with intrahepatic cholestasis, establishing two study groups of 43 and 30 pregnant women according to the presence or absence of fetal complications. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value were calculated. The chi square test and area under the curve were applied.

Results: The cut-off points found were as follows; Serum bile acids: 35.5 $\mu\text{mol} / \text{L}$, Alanine aminotransferase: 56.5 U / L and for Aspartate aminotransferase 76.5 U / L . The sensitivity, specificity, VPP and NPV of bile acids were 76.74%; 90.0%; 91.67%; 91.67% and 72.97% respectively. With regard to transaminases; For the Alanine aminotransferase was found: sensitivity 55.81%, specificity: 63.33; VPP: 68.57%; VPV: 50 and in the case of Aspartate aminotransferase: sensitivity: 62.79%, specificity: 70%, PPV: 75% and NPV: 56.8% and the area under the curve for bile acids of 0.887

Conclusions: Bile acids and serum transaminases are predictors of fetal complications in pregnant women with Intrahepatic Cholestasis.

Keywords: *Bile acids, transaminases, intrahepatic gestational cholestasis, fetal complications.*

I. INTRODUCCION

1.1. Marco Teórico:

La Colestasis intrahepática gestacional representa la más común de las enfermedades hepáticas en el embarazo, aparece el segundo o tercer trimestre como prurito persistente a predominio palmoplantar con elevados niveles de ácidos biliares y/o transaminasas, los mismos que se resuelven con el parto. En el 25% de los casos puede aparecer ictericia, siempre después de la aparición del prurito. (1) También es frecuente observar astenia, anorexia y malestar abdominal. (2)

La prevalencia global en mujeres blancas es de 0.2% a 2% pero varía ampliamente con la etnia y la ubicación geográfica. Es más común en América de Sur y el norte de Europa siendo la mayor prevalencia en países latinoamericanos, con un 4.7% en embarazos únicos y el 20.9% en embarazos múltiples. Se ha reportado un riesgo de recurrencia hasta en dos tercios de los embarazos. (3)

La etiología de esta patología es multifactorial y se involucran factores genéticos, hormonales y ambientales. Se ha demostrado que metabolitos de estrógenos y progesterona juegan un rol importante en la patogénesis de la colestasis intrahepática gestacional. Así también múltiples estudios demuestran que el gen asociado a ésta se encuentra localizado en la región p23 del cromosoma 2, esta predisposición provocaría alteraciones en la composición de la membrana celular del conducto biliar y hepatocito con una subsecuente disfunción del transporte biliar canalicular.(4)

Los factores de riesgo más estudiados incluyen; etnia, edad materna avanzada (>35años), historia de colestasis secundaria al uso de anticonceptivos orales, historia familiar de colestasis intrahepática gestacional, gestación múltiple. Algunos estudios

sugieren alta prevalencia en pacientes con hepatitis C, colelitiasis y enfermedad hepática no alcohólica previa. (5)

Otros factores de riesgo que podrían jugar un rol importante en la patogénesis de la colestasis intrahepática incluyen los ambientales, deficiencias nutricionales. La prevalencia tiene un comportamiento estacional siendo más prevalente en los meses de invierno. De las deficiencias nutricionales el selenio es el más investigado, una disminución de este mineral podría originar alteraciones en la formación y secreción de ácidos biliares, sin embargo, se necesitan más estudios futuros. (6)

El diagnóstico definitivo es basado en la presencia de prurito asociado con elevación de ácidos biliares totales elevados y/o aminotransferasas en ausencia de enfermedades que pueden producir similares alteraciones (1)

Típicamente los niveles de ácidos biliares totales son $> 10 \text{ umol/l}$ con incremento especial del ácido cólico y del ácido Quenodesoxicólico y esta podría ser la primera o única anormalidad. El incremento $> 40 \text{ umol/l}$ es un factor que puede identificar alto riesgo de complicaciones fetales. Las transaminasas también están elevadas y pueden alcanzar valores mayores que 1000 unit/L , haciendo distinción para hepatitis viral. El tiempo de protrombina es usualmente normal. (7)(28)

Algunos estudios establecen la severidad de esta patología en base a los niveles de ácidos biliares, determinándose así tres grados: leve, $10\text{-}39 \text{ umol/L}$; moderado, $40\text{-}99 \text{ umol/L}$; severo, $\geq 100 \text{ umol/L}$ considerándose para ello la medición más alta a lo largo del embarazo. (8)

Otros cambios laboratoriales que reflejan colestasis pueden estar presentes incluyendo elevaciones de fosfatasa alcalina, la cual no es específica para colestasis durante el embarazo por la expresión de la isoenzima placentaria. La bilirrubina total raramente excede 6 mg/dl . Las concentraciones de gammaglutamil transpeptidasa son normales o modestamente elevados lo que usualmente no sucede en otras formas

de colestasis hepática en las cuales los niveles son paralelos a otros marcadores de colestasis. (9)

En las mujeres diagnosticadas con colestasis intrahepática gestacional se debe evaluar la función hepática y los niveles de ácidos biliares entre las 6-8 semanas después de terminada la gestación para confirmar la resolución del cuadro, la persistencia de las anormalidades debe ser motivo de referencia a un especialista Gastrointestinal o hepatobiliar. (10)(27)

Un reciente estudio realizado por Marshall et al sugirió que en estas mujeres puede existir riesgo de complicaciones hepatobiliares posteriormente, especialmente si hubo recurrencia en los embarazos posteriores encontrándose riesgo de hepatitis crónica 0.6% vs 0.2%, 95% (CI) 1.53–9.42; fibrosis hepática / cirrosis 0.7% vs 0.3%, 95% CI 1.29–6.49; enfermedad vesicular 14.4% vs 11.4%, 95% CI 1.07–1.48; colangitis 1.2% vs 0.6%, 95% CI 1.20–3.95. (5)

El tratamiento de primera línea en pacientes con esta patología es el ácido Ursodexosicólico (UDCA) a dosis de 10-15 mg/kg de peso materno, es bien tolerado y seguro para la madre y el feto. El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de ácidos biliares séricos en el feto con mínima acumulación en el líquido amniótico y sangre del cordón. (11) (26)

Un reciente meta-análisis realizado por Grand Maison Sophie et al en el que se incluyeron 11 RCTs y 6 NRSs se encontró que las gestantes que recibieron UDCA tuvieron mejores resultados en disminución de prematuridad, menos uso de unidades neonatales de cuidados intensivos (datos disponibles en sólo 3/17 estudios), tendencias hacia el aumento del peso al nacer y disminución de tinción con meconio. Dicho estudio concluye que el tratamiento con UDCA debe ser recomendado para mujeres con colestasis intrahepática gestacional para reducir los resultados adversos maternos y fetales. (12)

Por otro lado, los eventos adversos asociados con más frecuencia a esta patología son; líquido amniótico meconial, prematuridad y riesgo de muerte fetal intrauterina. Así lo demuestra Geenes Victoria et al en su estudio “Association of Severe Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy With Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective population-Based Case-Control Study, en el que se encontró que las mujeres con Colestasis Intrahepática Gestacional severa tienen riesgo incrementado de parto pretérmino (adjusted odds ratio [OR] 5.39, 95% confidence interval [CI] 4.17 to 6.98), admisión en la unidad neonatal (adjusted OR 2.68, 95% CI 1.97 to 3.65), y muerte fetal intrauterina (adjusted OR 2.58, 95% CI 1.03 to 6.49). (13)

Los mecanismos propuestos para la muerte fetal no son claros sin embargo algunos estudios sugieren el incremento de los niveles de ácidos biliares podrían generar vasoconstricción en el cordón umbilical y arritmia cardíaca. Así también los reportes de estudios confirman que la inducción del trabajo de parto a las 37 semanas no previene totalmente la muerte fetal intrauterina pues 6 de 10 óbitos fetales en pacientes con colestasis intrahepática gestacional ocurre antes de las 37 semanas de gestación. (14)

El momento en el que se decide terminar la gestación es motivo de controversia sin embargo es aceptado como consenso en los últimos estudios que el parto no debe retrasarse después de las 37-38 semanas. (15)(25)

The Royal College of Obstetrics and Gynecology no recomienda el manejo activo de rutina en contraste con the American College of Obstetricians and Gynecologists que establece el manejo activo dentro de sus protocolos. Para investigar la controversia Henderson et al realizaron un estudio denominado “Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy” en el que concluyeron que no hay evidencia científica suficiente para el manejo activo estandarizado sugiriendo el manejo individualizado e informado

para facilitar la discusión de los riesgos y beneficios de los tratamientos disponibles.
(16)

1.2. Antecedentes:

Silver et al (2014), EEUU, realizaron un estudio multicéntrico con el objetivo de comparar los niveles de ácidos biliares en mujeres con y sin muerte fetal, para cual estudiaron 581 mujeres con óbito fetal y 1546 mujeres con recién nacido vivos, obteniendo como principal conclusión que los niveles de ácido biliar fueron ligeramente mayores en mujeres con muerte fetal (media geométrica [intervalo de confianza del 95% {IC}] $\frac{1}{4}$ 3.2 [3.0e3.5]) en comparación con los nacidos vivos (2.9 [2.7e3.1], P $\frac{1}{4}$ 0.0327). (2)

Ekitz et al (2016), Turquía, realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles séricos de transaminasas y resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática gestacional, para lo cual se evaluaron 164 pacientes con este diagnóstico de los cuales 71 cumplieron los criterios de inclusión y se dividieron en dos grupos: con resultados adversos 34 y sin resultados adversos 37. Encontrándose que el nivel de alanina aminotransferasa podría predecir resultados perinatales adversos con un 76,47% de sensibilidad y 78,38% de especificidad, y el valor de corte fue de 95 UI. (18)

Brouwer et al (2015) Países Bajos, realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar la correlación entre complicaciones perinatales y niveles de ácidos biliares en gestantes con Colestasis intrahepática gestacional, para lo cual realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en el que incluyeron 215 pacientes divididas según el nivel de ácidos biliares en leve, moderado y severo. El análisis de regresión logística univariable y multivariable fue usado para valorar la asociación entre el nivel de ácidos biliares y los resultados adversos, encontrándose que los niveles altos de ácidos biliares están asociados significativamente con parto pretermino (adjusted odds ratio [aOR], 1.15; 95% confidence interval [CI], 1.03 - 1.28), líquido amniótico meconial (aOR, 1.15; 95% CI, 1.06 -1.25), muerte perinatal (aOR, 1.26; 95% CI, 1.01-1.57). (4)

Carballo et al (2015) España, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de resultados adversos en gestaciones únicas con colestasis gravídica y evaluar la asociación entre las concentraciones de ácidos biliares y de transaminasas en suero materno con los resultados perinatales, para lo cual diseñaron un estudio descriptivo retrospectivo encontrándose que el 10% de los neonatos fueron prematuros, se observó meconio intraparto en 18.3% de los casos. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados perinatales adversos y la concentración de ácidos biliares. Las altas concentraciones de transaminasas se relacionaron con prematuridad ($p=0.009$; $p=0.010$) y sufrimiento grave ($p=0.027$; $p=0.008$).⁽⁵⁾

Türkmen et al (2016) Turquía, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si los cambios en el primer y segundo trimestre en los marcadores bioquímicos utilizados en el cribado prenatal están asociados a colestasis intrahepática gestacional, para cual realizaron un estudio retrospectivo comparativo en el que se incluyó a 94 gestantes de las cuales 37 tenían el diagnóstico de colestasis gestacional. Dentro de los resultados encontrados los niveles de transaminasas y ácidos biliares en el grupo de estudio fueron significativamente altos con respecto al grupo control ($p < 0.001$), no se reportan otras diferencias significativas.⁽⁶⁾

Chen et al (2013) China, realizaron un estudio con el objetivo de identificar los ácidos biliares primarios como posibles biomarcadores en la clasificación clínica de colestasis intrahepática, para lo cual se incluyeron 33 mujeres con Colestasis intrahepática severa, 28 con leve (la gravedad fue determinada en base a las complicaciones fetales y alteraciones bioquímicas) y 35 mujeres con embarazo normal. Dentro de los resultados se encontró que los niveles de ácido tauroquenoodeoxicólico, ácido tauroursodeoxicólico, ácido glicocólico, ácido taurocólico y ácido glicoquenoodeoxicólico son significativamente altos en los casos severos en

comparación con los casos leves y embarazos normales por lo que podrían utilizarse como biomarcadores de severidad.(7)

Kowalska et al (2013) Polonia, realizaron un estudio cuyo objetivo fue encontrar la correlación entre los niveles altos de ácidos biliares y concentración de eritropoyetina e el suero materno en mujeres con colestasis intrahepática gestacional para evaluar la evolución y los resultados del embarazo, para lo cual se incluyeron 33 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional (grupo de estudio) y 40 gestantes sin esta patología (grupo control) en el que concluyeron que no hay correlación entre a concentración de ácidos biliares y eritropoyetina y los resultados adversos durante la gestación. (22)

Kawakita et al (2015) EEUU realizaron un estudio con el objetivo de determinar los predictores de resultados adversos neonatales en mujeres con colestasis intrahepática gestacional, para cual hicieron un estudio multicentrico de cohorte retrospectiva en el que incluyeron a todas las mujeres con este diagnóstico en cinco hospitales durante el periodo 2009-2014, se utilizó el modelo de regresión logística multivariable. Los predictores estudiados fueron: nivel de ácidos biliares, nivel de transaminasas, edad gestacional al diagnóstico, enfermedad hepática subyacente y uso de ácido ursodesoxicólico, donde se concluyó que el solo el nivel de ácidos biliares tiene valor predictor siendo que los niveles $>100\mu\text{mol/L}$ se asociaron con riesgo de muerte fetal intrauterina y $> 40\mu\text{mol/L}$ con líquido amniótico meconial.(23)

1.3. Justificación:

Se ha demostrado ampliamente en diversos estudios internacionales la relación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones fetales tales como: aumento del riesgo prematuridad, tinción meconial de líquido amniótico, mayor ingreso a unidades de cuidados intensivos y muerte fetal intrauterina. Sin embargo, no se ha llegado a estandarizar las variables asociadas a estas complicaciones y el valor pronóstico de las mismas, por el contrario, los múltiples estudios realizados

no son concluyentes generando controversia y la necesidad de ampliar la investigación en este punto.

Dentro de la evaluación de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional es imprescindible la determinación de los niveles de ácidos biliares y el nivel de transaminasas para el diagnóstico definitivo de la misma, no obstante, éstos valores podrían también aportar un valor pronóstico sobre complicaciones fetales, las cuales aportarían información valiosa para el manejo y la monitorización fetal.

1.4. Formulación del problema científico:

¿Son los ácidos biliares y las transaminasas séricas predictores de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática?

1.5. Hipótesis

Hipótesis nula (H₀):

Los ácidos biliares y las transaminasas séricas no son predictores de complicaciones fetales en gestantes Colestasis Intrahepática.

Hipótesis alterna (H_a):

Los ácidos biliares y las transaminasas séricas son predictores de complicaciones fetales en gestantes Colestasis Intrahepática.

1.6.Objetivos

Objetivos generales:

- Determinar si los ácidos biliares y transaminasas séricas son predictores de complicaciones fetales en gestantes con Colestasis Intrahepática en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2016

Objetivos específicos:

- Establecer los puntos de corte para los ácidos biliares y transaminasas mediante la curva ROC.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de los ácidos biliares y transaminasas séricas como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis Intrahepática
- Precisar el valor predictivo positivo y negativo de los ácidos biliares y transaminasas séricas como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis Intrahepática
- Señalar el mejor predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática, mediante la determinación del área bajo la curva.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1.Población Universo:

Pacientes gestantes atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2016

2.2.Poblaciones de Estudio:

Pacientes en su segundo o tercer trimestre de embarazo con diagnostico confirmado de colestasis intrahepatica gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2016, que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de Inclusión

- Gestación única
- Al menos un resultado de dosaje de ácidos biliares y Transaminasas.
- Sin comorbilidad obstétrica
- Sin patología hepática previa

Criterios de Exclusión:

- Gestantes con Colestasis Intrahepatica que no cuenten con resultados de dosaje de ácidos biliares y Transaminasas.
- Gestación múltiple
- Gestantes que presenten comorbilidad obstétrica previa al diagnostico
- Gestantes con patología hepática previa

2.3. Muestra:

Unidad de Análisis

Estuvo formado por las pacientes con diagnóstico confirmado de colestasis intrahepática gestacional, seleccionadas según los criterios de inclusión y exclusión.

Unidad de Muestreo

Estuvo constituido por la historia clínica materna y el formato perinatal de cada paciente con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren en el periodo 2015-2016 de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño muestral:

Para el siguiente trabajo de investigación se consideró la totalidad de la población de estudio considerando los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

2.4. Diseño de Estudio

Tipo de estudio:

El estudio fue analítico, observacional, retrospectivo, de pruebas diagnósticas.

Diseño Específico:

		COMPLICACIONES FETALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL	
		SI	NO
ACIDOS BILIARES	>= punto de corte	A	B
	< punto de corte	C	D

SENSIBILIDAD: $a / a + c$

ESPECIFICIDAD: $d / b + d$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $a / a + b$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $d / c + d$

CHI CUADRADO: $P < 0.05$

		COMPLICACIONES FETALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL	
		SI	NO
TRANSAMINASAS	>= punto de corte	A	B
	< punto de corte	C	D

SENSIBILIDAD: $a / a + c$

ESPECIFICIDAD: $d / b + d$

VALOR PREDICTIVO POSITIVO: $a / a + b$

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO: $d / c + d$

CHI CUADRADO: $P < 0.05$

2.5. Operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicador	Escala	Índice
Variable Dependiente: Complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática.	Evento adverso que se presenta en el feto durante la vida prenatal.	Presencia de al menos uno de los siguientes eventos adversos en el feto <ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Líquido amniótico meconial • Óbito Fetal 	1. Prematuridad 2. Líquido amniótico meconial 3. Óbito fetal	Recién nacido vivo con EG por Capurro < 37 semanas Hallazgo de tinción verdosa del líquido amniótico registrado en el formato perinatal o reporte de parto. Muerte Fetal intrauterina después de 20 Semanas de EG registrada en la historia clínica	Nominal Nominal Nominal	Sí No Sí No Sí No

Variable independiente Ácidos Biliares totales séricos	Dosaje de ácidos biliares primarios y secundarios obtenidos por el método de Enzimoimmunoanálisis.	Se considerará el mayor valor de ácidos biliares totales dosados en ayunas en pacientes con colestasis intrahepática gestacional.		Valor > 10umol/L	Continua	Umol/L
Variable Independiente Transaminasas séricas	Dosaje de transaminasas con valor clínico determinadas por espectrofotometría.	Se considerará para el estudio el mayor de los valores dosados durante la hospitalización.	1. Aspartato-aminotransferasa 2. Alanino-aminotransferasa	Valor > 40U/L Valor > 40U/L	Continua Continua	U/L U/L

2.6. Otras Definiciones operacionales:

Gestante con colestasis intrahepática: Mujer en el segundo o tercer trimestre de embarazo, con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, registrado en la historia clínica y realizado bajo los siguientes criterios (10)

- Prurito generalizado a predominio palmo plantar
- Niveles séricos de ácidos Biliares mayor a 10 umol/L
- Ausencia de patología hepática previa

Predictor: Variable que anticipa la ocurrencia de un evento bajo cierto grado de probabilidad estadística

2.7. Procedimientos:

Ingresaron al estudio aquellas pacientes con diagnóstico de colestasis Intrahepática gestacional atendidas en el servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el periodo 2013-2016 seleccionadas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

- 5.1 Se solicitó la aprobación del comité de ética e Investigación del hospital en mención
- 5.2 Se acudió al libro de ingresos de emergencia donde se registraron los números de historias clínicas de las pacientes con el diagnóstico en estudio
- 5.3 Se identificaron las historias clínicas de las pacientes en el archivo del hospital
- 5.4 Se seleccionaron a aquellos pacientes considerando los criterios de inclusión y exclusión en cada uno.
- 5.5 Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio según la hoja de recolección de datos.
- 5.6 Se elaboró la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.8. Procesamiento y análisis de la información:

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección de datos fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS V 22.0 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias esto para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Estadística Analítica

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con las alteraciones analíticas en estudio.

Las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo propio del estudio:

Se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los ácidos biliares y de las transaminasas en relación con la presencia de complicaciones fetales; así como el mejor parámetro con exactitud pronóstica a través del cálculo del área bajo la curva.

2.9.Aspectos éticos:

La presente investigación contará con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Alberto Sabogal Sologuren y de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

III.- RESULTADOS

En la TABLA N°01 Se presentan las características más relevantes de la población de estudio, en la que se observa que el promedio de edad materna en pacientes con colestasis intrahepática gestacional que presentaron complicaciones fetales y en las que no, es de 30 y 33 años respectivamente. Así también la edad gestacional promedio al momento del diagnóstico, en ambos grupos fue de 34,6 y 34.7 semanas. En cuanto a la paridad se encontró que el 41,9% del grupo con complicaciones fetales fueron primigestas mientras que en el grupo sin complicaciones fetales el 30% fueron multigestas. La procedencia costeña fue predominante en ambos grupos de estudio con porcentajes de 65.1 % y 66.7 % respectivamente. Por otro lado, otra de las características estudiadas fue la vía de término de la gestación encontrándose como vía más frecuente en ambos grupos la cesárea con 60,5% y 60%.

En el GRAFICO N°01 Se observa la curva ROC de ácidos biliares, que establece como mejor punto de corte a 35.5 umol/L con sensibilidad de 0.767 y complemento de la especificidad 0.100.

En la TABLA N° 02 Se encontró que considerando 35.5umol/L como punto de corte de los ácidos biliares se obtiene un valor predictivo positivo de 91,67 y un valor predictivo negativo de 72.97

En el GRAFICO N° 02 Se muestra la curva ROC para la Alanina aminotransferasa, que establece como mejor punto de corte 56.5 U/L con sensibilidad de 0.558 y complemento de especificidad de 0.367.

En la TABLA N°03 Se encontró que considerando 56.5 U/L como punto de corte de la Alanina aminotransferasa se obtiene valor predictivo positivo de 75 y valor predictivo negativo de 56.8.

En el GRAFICO N° 03 Se observa la curva ROC del Aspartato aminotranseferasa, que establece como mejor punto de corte 76.5 U/L con una sensibilidad de 0.628 y complemento de especificidad de 0.30.

En la TABLA N°04 Se encontró que considerando 76.5 U/L como punto de corte del Aspartato aminotransferasa se obtiene valor predictivo positivo de 68.57 y valor predictivo negativo de 50.

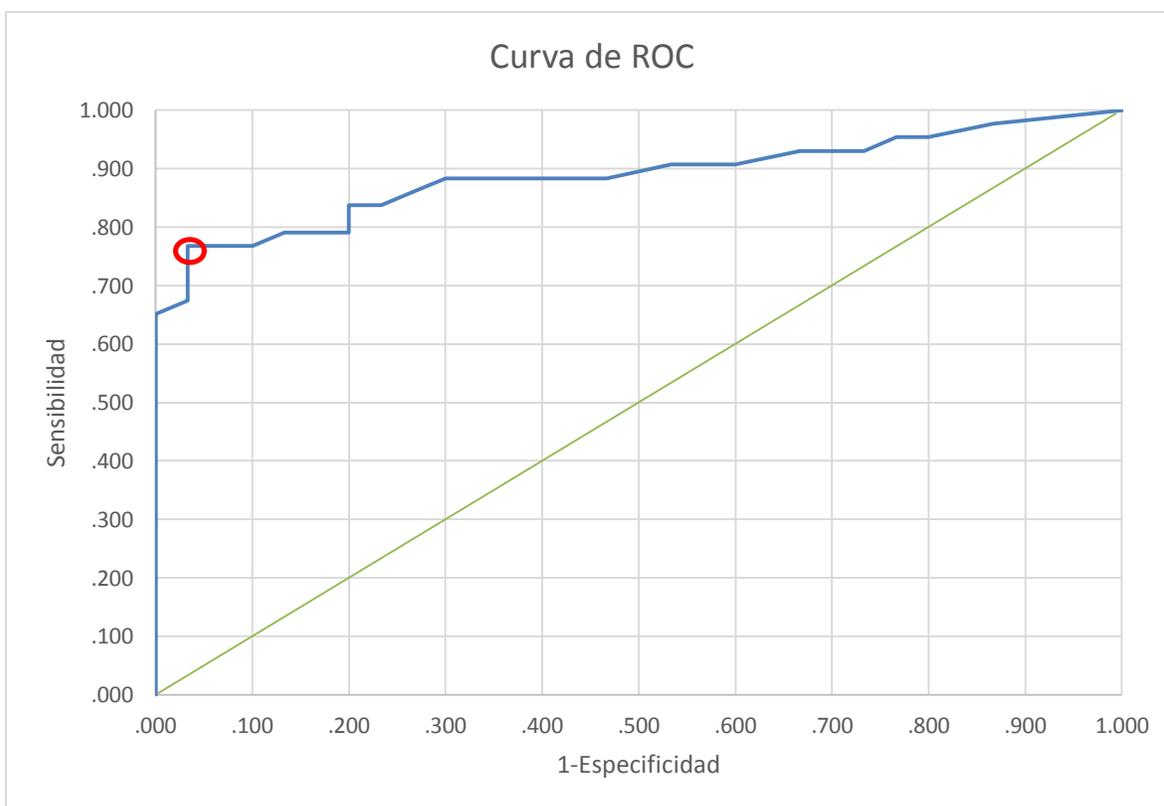
En la TABLA N°05 Se observa que el área bajo la curva de los ácidos biliares es de 0.88 y en el caso de las transaminasas es de 0.71 para el aspartato aminotransferasa y 0.687 la alanina aminotransferasa.

Tabla N° 01 Características demográficas y obstétricas de las gestantes con Colestasis Intrahepática según grupo de estudio. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016

	Con Complicaciones Fetales	Sin Complicaciones Fetales	Significancia
Edad Materna			T student
Media	30.07	33.60	-2.312 p>0.5
Procedencia			
Costa	28 (65.1%)	20 (66.7%)	Chi-cuadrado 0,049
Sierra	10(23.3%)	7(23.3%)	p>0.5
Selva	5(11.6%)	3(10.0%)	
Edad Gestacional			T student
Media	34.65	34.77	-0.181 p>0.5
Paridad			
Primigesta	18(41.9%)	8(26.7%)	Chi-cuadrado
Secundigesta	12(27.9%)	7(23.3%)	3,639
Tercigesta	7(16.3%)	6(20.0%)	p>0.5
Multigesta	6(14.0%)	9(30.0%)	
Vía de término de la gestación			
Cesárea	26(60.5%)	18(60.0%)	Chi-cuadrado
Vaginal	17(39.5%)	12(40.0%)	0,002
			p>0.5

FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

GRAFICO N°1 Curva ROC para los ácidos biliares séricos como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016



FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

Tabla N° 02: Ácidos biliares séricos ≥ 35.5 $\mu\text{mol/L}$ como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática.

Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016

ACIDOS BILIARES	COMPLICACIONES FETALES		
	SI	NO	TOTAL
≥ 35.5 $\mu\text{mol/L}$	33	3	36
< 35.5 $\mu\text{mol/}$	10	27	37
TOTAL	43	30	73

FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

Sensibilidad: 76,74%

Especificidad: 90,0%

VPP: 91,67%

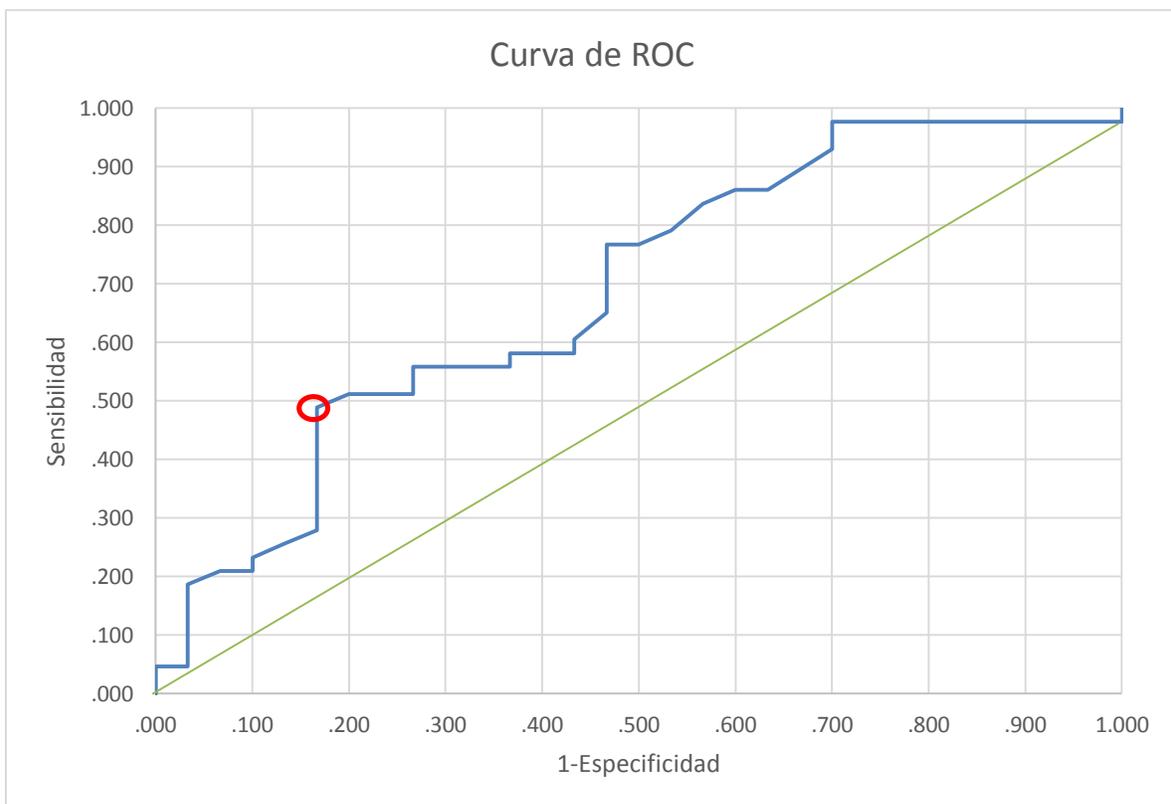
VPN: 72,973%

Chi-Cuadrado:31,4945

Significancia: $p < 0.5$

GRAFICO N°2 Curva ROC para la Alanina aminotransferasa sérico como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática.

Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016



FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

Tabla N° 03: Alanina aminotransferasa ≥ 56.5 U/L como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática.

Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016

ALANINA AMINOTRANSFERASA	COMPLICACIONES FETALES		
	SI	NO	TOTAL
≥ 56.5 umol/L	24	11	35
< 56.5 umol/	19	19	38
TOTAL	43	30	73

FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

Sensibilidad: 55.81%

Especificidad: 63.33%

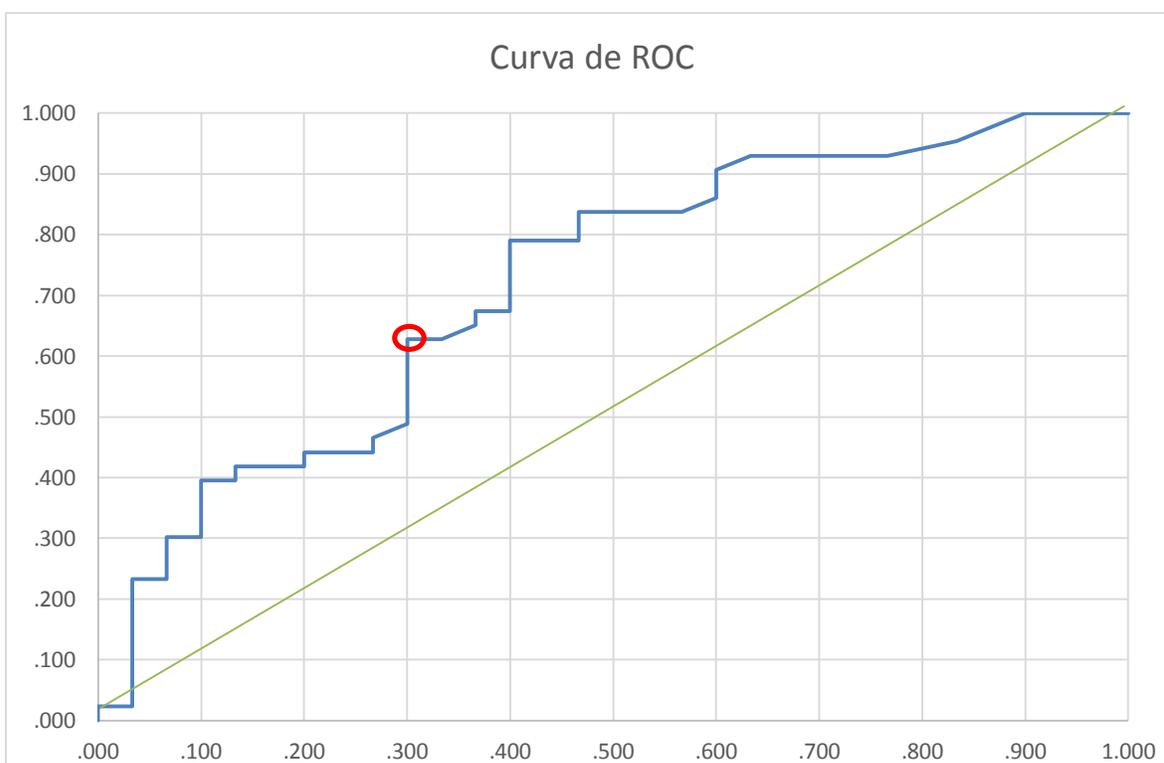
VPP: 68.57%

VPN: 50%

Chi-Cuadrado: 7,6017

Significancia: $p < 0.5$

GRAFICO N°3 Curva ROC para el Aspartato aminotransferasa sérico como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016



FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

Tabla N° 04: Aspartato aminotransferasa \geq 76.5 U/L como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016

ASPARTATO AMINOTRANSFERASA	COMPLICACIONES FETALES		
	SI	NO	TOTAL
\geq 76.5 umol/L	24	11	35
< 76.5 umol/	19	19	38
TOTAL	43	30	73

FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas:
2015- 2016

Sensibilidad: 62.79%

Especificidad: 70%

VPP: 75%

VPN: 56.8%

Chi-Cuadrado: 7,6017

Significancia: $p < 0.5$

Tabla N° 05: Área bajo la curva de los ácidos biliares y transaminasas séricas como predictores de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016

	Área bajo la curva	Error típico	Significancia
Ácidos Biliares	0.887	0.040	0.000
Aspartato Aminotransferasa	0.717	0.062	0.002
Alanino Aminotransferasa	0.687	0.064	0.007

FUENTE: HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN -Archivo de historias clínicas: 2015- 2016.

V. DISCUSION

Si bien la colestasis intrahepática gestacional representa una enfermedad sin graves repercusiones clínicas para la madre, para el feto representa un incremento de riesgo de complicaciones que incluso pueden terminar con muerte intrauterina.

En la presente investigación se encontraron 117 casos de colestasis intrahepática gestacional en el periodo 2015-2016, de las cuales 73 cumplieron los criterios de inclusión y se dividieron en dos grupos de estudio en base a la presencia o ausencia de complicaciones fetales constituyéndose con 43 y 30 gestantes respectivamente.

En la tabla N° 1 se incluyeron las principales características de la población en estudio tales como edad materna, edad gestacional al momento del diagnóstico, paridad, procedencia y vía de término de la gestación; observándose que la distribución de las mismas es semejante en ambos grupos de estudio con diferencias no significativas convirtiéndole en una población de estudio homogénea ideal para efectuar comparaciones y minimizar la posibilidad de sesgos.

El gráfico N°1 muestra la curva ROC para ácidos biliares obteniéndose como mejor punto de corte 35.5 umol/L. Éste valor es cercano al propuesto en múltiples investigaciones y al propuesto en la guía clínica realizada por el Colegio Americano de gastroenterología la misma que sostiene que las gestantes con niveles de ácidos biliares que exceden los 40 umol/L presentan más complicaciones fetales.

En la Tabla 02 al evaluar el valor predictivo de los ácidos biliares considerando el punto de corte propuesto se obtuvo que ésta es una prueba con alta especificidad (90%) sin embargo su capacidad para reconocer a las gestantes con complicaciones fetales (sensibilidad) es de 76.6%. Así también se identificó que en el 91.67% de los pacientes con ácidos biliares mayores o iguales a 35.5 umol/L se encontraron complicaciones fetales (VPP) frente al 72.9% con ácidos biliares menores a 35.5 en los que no se encontraron complicaciones fetales (VPN). Al evaluarse las variables mediante la prueba chi cuadrado se encontró una asociación significativa entre las mismas. Así entonces se afirma que los ácidos biliares séricos predicen complicaciones fetales en las gestantes con colestasis intrahepática. En contra parte a lo encontrado en este estudio, **Kowalska et al** evaluó la evolución y los

resultados del embarazo de 33 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional (grupo de estudio) y 40 gestantes sin esta patología (grupo control) en el que concluyeron que no hay correlación entre la concentración de ácidos biliares y los resultados adversos durante la gestación. (8) Sin embargo otros estudios corroboran lo encontrado en ésta investigación, es el caso de **Kawakita et al** (2015) estudio donde se concluyó que solo el nivel de ácidos biliares tiene valor predictor siendo que los niveles $>100\mu\text{mol/L}$ se asociaron con riesgo de muerte fetal intrauterina y $> 40\mu\text{mol/L}$ con líquido amniótico meconial.(9) Lo expuesto anteriormente se explica fisiopatológicamente con la posible disminución de la capacidad de excreción de ácidos biliares provocado por un cambio en el gradiente transplacentario y el posterior aumento del flujo de los mismos en la circulación fetal, lo cual provocaría las múltiples complicaciones fetales descritas. Así entonces los ácidos biliares provocarían un aumento de la sensibilidad del miometrio a la oxitocina que explicaría el riesgo de prematuridad. Por otro lado, los ácidos biliares aumentarían la motilidad intestinal del feto, provocando así la salida de meconio. La complicación fetal sin duda más temida, óbito fetal, aún no tiene un mecanismo claro, pero se han propuesto que los ácidos biliares especialmente el taurocólico, incrementarían las concentraciones de calcio en los miocitos cardiacos fetales produciendo así anomalías en el ritmo cardiaco, a lo anterior se suma que los ácidos biliares provocan vasoconstricción de los vasos placentarios.

El gráfico N°2 muestra la curva ROC para la transaminasa alanina aminotransferasa obteniéndose como mejor punto de corte 56.5 U/L, éste punto de corte difiere del encontrado en otras investigaciones que proponen valores mayores e iguales que 95 U/L. Pese a encontrarse asociación significativa de las variables, al evaluar el valor predictivo de la misma (tabla N°03) se encontró sensibilidad de 55.81% y especificidad 63.33% VPP: 68.57% VPN: 50% no cumpliendo con las características de una buena prueba diagnóstica restándole utilidad como predictor. Lo anterior contrasta con lo obtenido por **Ekitz et al** (2016) en Turquía, quienes evaluaron la asociación entre los niveles séricos de transaminasas y resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis intrahepática gestacional; encontrándose que el nivel de alanina aminotransferasa podría predecir

resultados perinatales adversos con un 76,47% de sensibilidad y 78,38% de especificidad considerando como valor de corte 95 UI. (3)

En el gráfico N° 03 se observa la curva ROC para la transaminasa Aspartato aminotransferasa obteniéndose como mejor punto de corte 96.5 U/L. En el estudio se encontró asociación significativa entre dicha transaminasa y las complicaciones fetales.

Al valorarse los índices de validez de esta prueba (Tabla N°04) se obtuvo 62.79% de sensibilidad y 70% de especificidad, así como VPP 75% y VPN 56.8%, si bien es cierto estos resultados son mejores que los encontrados con alanina aminotransferasa siguen siendo bajos, disminuyendo su utilidad como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática.

Si bien las transaminasas son marcadores de daño hepático, la asociación encontrada entre éstas y las complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática podría explicarse a la posibilidad de una correlación con los niveles de ácidos biliares, sin embargo, esto no ha sido del todo demostrado.(18)

Al evaluarse de manera simultánea los ácidos biliares y las transaminasas séricas mediante el área bajo la curva (Tabla N°5) se encontró el valor de 0.887 para los ácidos biliares, valor que implica que la capacidad de los ácidos biliares como predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática es mejor que las transaminasas. Esto se debería a que los ácidos biliares están directamente implicados en el mecanismo fisiopatológicos de las complicaciones fetales. (6)

V. CONCLUSIONES

- 1.- Los ácidos biliares y transaminasas séricas son predictores de complicaciones fetales en gestantes con Colestasis Intrahepática.
3. Los puntos de corte encontrados mediante la curva ROC fueron los siguientes; ácidos biliares séricos: 35.5 umol/L, Alanina aminotransferasa: 56.5 U/L y para Aspartato aminotransferasa 76.5 U/L.
4. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los ácidos biliares fueron 76,74%; 90.0%; 91.67%; 91.67% y 72.97% respectivamente. Con respecto a las transaminasas; para la Alanina aminotransferasa tenemos: sensibilidad 55.81%, especificidad: 63.33; VPP: 68.57%; VPN: 50 y en el caso del Aspartato aminotransferasa tenemos: sensibilidad: 62.79%, especificidad: 70%, VPP: 75% y VPN: 56.8%
5. El mejor predictor de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática según el área bajo la curva son los ácidos biliares séricos.

VI. SUGERENCIAS

- 1.** Dada la limitación del estudio en cuanto a población se recomienda ampliar la población realizando nuevos estudios multicéntricos, prospectivos en posteriores series para corroborar la asociación predictiva de los ácidos biliares y las transaminasas y obtener resultados de mayor validez interna.
- 2.** Considerando el valor predictivo de complicaciones fetales de los ácidos biliares se recomienda implementar el dosaje de ácidos biliares como parte del protocolo institucional del manejo de la colestasis intrahepática gestacional.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* febrero de 2016;111(2):176-194; quiz 196.
2. Ibáñez Samaniego L, Díaz Ruíz R. Protocolo diagnóstico de la colestasis intrahepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* mayo de 2016;12(11):635-9.
3. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* marzo de 2015;29(1):41-50.
4. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG.* 21 de junio de 2015;21(23):7134-41.
5. Marschall H-U, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatol Baltim Md.* octubre de 2013;58(4):1385-91.
6. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* febrero de 2016;20(1):177-89.
7. Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, Garicano A, Espada M, Lopez A, et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):222-8.
8. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, 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.* 1 de enero de 2015;212(1):100.e1-100.e7.
9. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. [citado 19 de enero de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy/contributors>
10. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy : Topics in Obstetrics & Gynecology [Internet]. LWW. [citado 20 de enero de 2017]. Disponible en: http://journals.lww.com/postgradobgyn/Fulltext/2015/05300/Intrahepatic_Cholestasis_of_Pregnancy.1.aspx
11. Bacq Y, le Besco M, Lecuyer A-I, Gendrot C, Potin J, Andres CR, 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 Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* enero de 2017;49(1):63-9.

12. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. julio de 2014;36(7):632-41.
13. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology Baltim Md*. abril de 2014;59(4):1482-91.
14. Bull LN, Vargas J. Serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy: not just a diagnostic test. *Hepatology Baltim Md*. abril de 2014;59(4):1220-2.
15. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG*. 21 de junio de 2015;21(23):7134-41.
16. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de septiembre de 2014;211(3):189-96.
17. Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, Reddy UM, Dudley DJ, Saade GR, et al. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 1 de mayo de 2014;210(5):460.e1-460.e9.
18. Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci*. 3 de abril de 2016;32(2):418-22.
19. Carballo-Núñez E, González-Rodríguez L, González-Boubeta R, María Teresa A-P. [Perinatal outcomes in patients with cholestasis of pregnancy]. *Ginecol Obstet Mex*. diciembre de 2015;83(12):776-84.
20. Türkmen GG, Timur H, Yilmaz Z, Kirbas A, Daglar K, Tokmak A, et al. Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal serum screening tests. *J Neonatal-Perinat Med*. 2016;9(4):411-5.
21. Chen J, Deng W, Wang J, Shao Y, Ou M, Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. julio de 2013;122(1):5-8.
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. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang C-C, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 2015;213(4):570.e1-8.
24. Pacheco_a.pdf [Internet]. [citado 22 de enero de 2017]. Disponible en: http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/573/1/Pacheco_a.pdf
25. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia - a11v59n3.pdf [Internet]. [citado 9 de febrero de 2017]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol59_n3/pdf/a11v59n3.pdf
26. Ibáñez Samaniego L, Díaz Ruíz R. Protocolo diagnóstico de la colestasis intrahepática. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado.* mayo de 2016;12(11):635-9.
27. Estiú MC. Resumen de tesis. Búsqueda de factores con valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con colestasis intrahepática gestacional [Internet]. 2014 [citado 9 de febrero de 2017]. Disponible en: <http://gedos.usal.es/jspui/handle/10366/126501>
28. Poma PA. Colestasis del embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 5 de octubre de 2013;59(3):213-24.
29. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2010.
30. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

ANEXOS:
**ÁCIDOS BILIARES Y TRANSAMINASAS SÉRICAS COMO PREDICTORES DE
COMPLICACIONES FETALES EN GESTANTES CON COLESTASIS
INTRAHEPÁTICA.**
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN. CALLAO. 2015-2016

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

- 1.1. Número de historia clínica: _____
- 1.2. Edad al momento del diagnóstico: _-----
- 1.3. Edad Gestacional al momento del diagnóstico _____
- 1.4. Procedencia: Costa () Sierra () Selva ()
- 1.5. Paridad: Primigesta () Secundigesta () Tercigesta () Multigesta ()
- 1.6. Gestación Única Si () No ()
- 1.7. Vía de culminación del embarazo: Vaginal () Cesárea ()
- 1.8. Tratamiento con Ácido Ursodesoxicólico Si () No ()

II. DATOS DE VARIABLE DEPENDIENTE:

Complicaciones Fetales:

- Parto Pretermino espontáneo Si () No ()
- Líquido Amniótico Meconial Si () No ()
- Óbito Fetal Si () No ()

III. DATOS DE VARIABLE INDEPENDIENTE:

Ácidos Biliares: Valor_____

Transaminasas:

ALT Valor_____

AST Valor_____