



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**Complicaciones perinatales en hijos de pacientes con  
colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo  
G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.**

**AUTORES:**

**Palacios Del Campo, María del Carmen**  
**Piana Castillo, Domenica María**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.**

**Guayaquil, Ecuador**

**1 de mayo del 2021**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Palacios Del Campo, María del Carmen; Piana Castillo, Domenica María**, como requerimiento para la obtención del título de **médico**.

**TUTOR**

f.   
Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

**DIRECTOR DE LA CARRERA**

f. \_\_\_\_\_  
Aguirre Martínez, Juan Luis Dr.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**CARRERA DE MEDICINA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Nosotras, **Palacios Del Campo, María del Carmen y Piana Castillo, Domenica María**

### **DECLARAMOS QUE:**

El Trabajo de Titulación: **Complicaciones perinatales en hijos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021**, previo a la obtención del título de **médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de nuestra total autoría.

En virtud de esta declaración, nos responsabilizamos del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 1 de mayo del 2021**

**LA AUTORA:**

f. \_\_\_\_\_  
**Palacios Del Campo, María del Carmen**

**LA AUTORA:**

f. \_\_\_\_\_  
**Piana Castillo, Doménica María**



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA

## AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Palacios Del Campo, María del Carmen y Piana  
Castillo, Domenica María**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Complicaciones perinatales en hijos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 1 de mayo del 2021

LA AUTORA:

f. \_\_\_\_\_  
Palacios Del Campo, María del Carmen

LA AUTORA:

f. \_\_\_\_\_  
Piana Castillo, Doménica María

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** COLESTASIS INTRAHEPATICA DEL EMBARAZO ENTREGA FINAL-Domenica Piana y María del Carmen Palacios.docx (D100695842)  
**Submitted:** 4/6/2021 1:59:00 AM  
**Submitted By:** diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec  
**Significance:** 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

TUTOR

f.   
Vásquez Cedeño, Diego Antonio Dr.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a nuestra respectiva compañera de tesis, por ser apoyo fundamental en la realización de este trabajo. Definitivamente fue en equipo y es resultado de la dedicación en cada una de esas largas noches desarrollándolo. Gracias también a nuestro tutor, el Dr. Diego Vásquez, quien estuvo siempre dispuesto a crear una reunión online más para explicarnos la estructura de la tesis y los cálculos que no lográbamos aplicar adecuadamente. De igual manera, al Dr. Eduardo Bauer quien nos inspiró con el tema al pasar visita a pacientes diagnosticadas con CIE en su sala en el Paulson, y por ser excelente docente de gineco-obstetricia; y a la Dra. Paola Alprecht, Médico Internista también del Paulson, quien diagnosticaba a las pacientes y estuvo siempre dispuesta a guiarnos en la parte investigativa. Finalmente, a nuestros padres, por permitirnos estudiar esta increíble carrera y darnos el ánimo de siempre salir adelante.

## DEDICATORIA

Yo, Domenica, le dedico mi trabajo de titulación a Juan Diego Loor y la Dra. Rocío Santibáñez, quienes fueron los pilares fundamentales y más estables que he tenido durante mi desarrollo como futuro médico.

Y yo, María del Carmen, dedico este trabajo a Hermann Palacios y a Carmen Del Campo, mis padres. Primero, por el apoyo financiero que sé que fue muy difícil sobre todo para esta carrera. Segundo, por su apoyo físico y mental a lo largo de todos estos años; de manera especial a mi papi por todas esas veces que me llevaste a la universidad, hospital, o cualquier centro donde tenía clases o internado y siempre con una sonrisa. Y a mi mami, por madrugar y hacerme el desayuno casi siempre, aunque yo ya sea una adulta de 24 años. Y a ambos por su apoyo emocional sobre todo en los últimos años cuando a veces sólo quería rendirme del cansancio. Estas pequeñas cosas las recordaré toda mi vida y a pesar de que no lo demuestre mucho es algo que jamás daré por sentado y estoy muy agradecida por ello. Por eso les dedico este trabajo a ustedes dos. Muchas gracias.



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
CARRERA DE MEDICINA  
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

f. \_\_\_\_\_  
**AGUIRRE MARTÍNEZ, JUAN LUIS DR.**  
DIRECTOR DE CARRERA

f. \_\_\_\_\_  
**AYÓN GENKUONG, ANDRÉS MAURICIO DR.**  
COORDINADOR DEL ÁREA

f. \_\_\_\_\_  
OPONENTE



# ÍNDICE GENERAL

índice de tablas .....	XI
Abstract .....	XIV
Introducción .....	2
Objetivos .....	4
Objetivo General .....	4
Objetivos Específicos .....	4
HIPÓTESIS .....	4
Marco Teórico.....	5
Capítulo 1: Generalidades de la colestasis intrahepática del embarazo .....	5
Definición.....	5
Etiopatogenia.....	5
Factores Genéticos.....	6
Factores hormonales .....	6
Factores ambientales .....	7
Antecedentes y Epidemiología .....	7
Capítulo 2: Clínica y complicaciones de la enfermedad.....	9
Clínica .....	9
Examen Físico.....	9
Complicaciones de la enfermedad.....	9
Capítulo 3: Diagnóstico y tratamiento.....	11
Diagnóstico.....	11
Tratamiento .....	11
Capítulo 4: Enfoques en la actualidad y pronóstico .....	13
Enfoques en la actualidad.....	13
Pronóstico .....	13
Justificación .....	15
Metodología.....	16
Materiales y métodos .....	16
Criterios de inclusión .....	16
Criterios de exclusión.....	16
Muestra .....	16
RESULTADOS .....	18
DISCUSIÓN.....	24
Conclusión.....	28
Recomendaciones .....	29
Bibliografía.....	30

ANEXOS .....	35
--------------	----

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad materna por grupos al diagnóstico (n = 54).....	35
Tabla 2. Edad gestacional por grupos al diagnóstico (n = 54).....	35
Tabla 3. Edad gestacional por grupos al nacer por Ballard (n = 57).....	35
Tabla 4. Características maternas generales. (n = 54).....	36
Tabla 5. Características neonatales generales. (n = 57) .....	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección para el grupo de estudio.....	17
Gráfico 1: Edad materna al diagnóstico .....	18
Gráfico 2: Edad gestacional al diagnóstico .....	19
Gráfico 3: Edad gestacional por grupos al nacer por Ballard .....	20
Gráfico 4: Prevalencia de comorbilidades maternas .....	21
Gráfico 5: Prevalencia de complicaciones obstétricas .....	22
Gráfico 6: Prevalencia de complicaciones neonatales .....	23

## RESUMEN

**Introducción:** La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad que ocurre en el segundo a tercer trimestre del embarazo y se caracteriza por prurito palmo-plantar y elevación de ácidos biliares. Aunque las manifestaciones maternas son inocuas en el momento agudo de la CIE, se ha asociado a una elevada morbimortalidad perinatal. **Metodología:** Es un estudio de Prevalencia. Se recolectó información de las historias clínicas de pacientes hospitalizadas en el Hospital Alfredo G. Paulson con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo de enero del 2018 a enero del 2021, y de los recién nacidos que fueron internados en el Hospital del Niño Dr. Roberto Gilbert Elizalde por alguna complicación perinatal. **Resultados:** Hubo un 66,67% de complicaciones obstétricas. La más prevalente es la ruptura prematura de membrana (RPM) con un 33,33%, seguido de la amenaza de parto pretérmino (APPT) con un 31,48%. La complicación neonatal más prevalente es el parto pretérmino con un 77,19% seguido de distrés respiratorio un 50,88% y bajo peso al nacer en 45,61%. Se presentó 1 caso de la complicación más temida, la muerte fetal intrauterina (MFIU) que equivale al 1,85%. **Conclusión:** La complicación perinatal más frecuente es el parto pretérmino en 77,19% de los casos. Las principales complicaciones obstétricas fueron la ruptura prematura de membranas y amenaza de parto pretérmino. La prevalencia de morbimortalidad neonatal es 82,46%.

**Palabras clave:** *Colestasis Intrahepática del Embarazo; Compromiso del Bienestar Fetal; morbimortalidad perinatal.*

## ABSTRACT

**Introduction:** Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) occurs during the second and third trimester of pregnancy and it is characterized by palmar-plantar itching and elevation of bile acids. Although acute maternal manifestations of ICP are innocuous, it has been associated with high perinatal morbidity and mortality. **Methodology:** It is a prevalence study. Information was collected from the medical records of hospitalized patients at the Hospital Alfredo G. Paulson with a diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy from January 2018 to January 2021, and of the newborns who were hospitalized at Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde for some perinatal complication. **Results:** There were 66.67% obstetric complications. The most prevalent is premature membrane rupture (PMR) with 33.33%, followed by risk of preterm delivery with 31.48%. The most prevalent neonatal complication is preterm delivery with 77.19% followed by respiratory distress in 50.88% and low birth weight in 45.61%. There was 1 case of the most feared complication, intrauterine fetal death (MFIU), which is equivalent to 1.85%. **Conclusion:** The most frequent perinatal complication is preterm delivery in 77.19% of cases. The main obstetric complications were premature rupture of membranes and threat of preterm delivery. The prevalence of neonatal morbidity and mortality is 82,46%.

**Keywords:** *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy; Compromise of Fetal Wellbeing; perinatal morbidity and mortality.*

## INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) también conocida como colestasis gravídica es una enfermedad hepática que ocurre en el segundo y tercer trimestre del embarazo.(1) Su síntoma cardinal es el prurito palmo plantar intenso, de predominancia nocturna, aunque igual puede aparecer en otras partes del cuerpo. Una característica indispensable de este prurito es que no presenta ningún tipo de rash o exantema, es decir que carece de lesiones dérmicas primarias. El único tipo de lesiones de la piel que pudiera presentar son las de rascado.(2) Se acompaña de elevación de enzimas hepáticas y ácidos biliares que causan la sintomatología materna y puede aparecer ictericia.(3)

La causa y patogenia de la enfermedad no está esclarecida, pero se ha asociado el enlentecimiento y retención del flujo de la bilis con el incremento de hormonas en el embarazo. Su tratamiento se basa en el uso del ácido ursodesoxicólico (UDCA) para disminuir los síntomas. El cuadro suele resolverse clínica y bioquímicamente hasta las 4 semanas postparto.(4) A pesar de que el cuadro clínico aparenta ser inocuo para la madre, la CIE se ha asociado con una alta morbimortalidad perinatal.

Como la incidencia de la CIE es mayor en Chile, país sudamericano con 1-10% de los embarazos afectados por la patología, en comparación 0,7% en Estados Unidos y 0,1–1,5% en Europa, se cree que su prevalencia puede estar ligada a la geografía, etnias o incluso factores ambientales.(5) Específicamente en Chile y Bolivia, existe una mayor incidencia de CIE, que oscila entre el 5% y el 15%.(6) Aún más, se ha determinado que las poblaciones latinoamericanas tienen una incidencia entre 5,6–6,5%.(7) Según una investigación en indígenas y personas con ancestros indígenas, residentes en Estados Unidos, ambos tienen más riesgo de CIE, frente a otras etnias, coincidiendo con los datos de hispanos.(8) En otro estudio, se relacionó con las épocas lluviosas.(9)

A pesar de ser una enfermedad aparentemente inocua para la madre, se ha asociado con complicaciones fetales y neonatales como distrés respiratorio, bajo peso, líquido teñido al nacer y la más alarmante de todas que es la muerte

fetal intrauterina (MFIU).(10) En el Ecuador no existen estudios sobre la enfermedad ni su prevalencia en nuestra población y suele ser infradiagnosticada. Son muy pocos los profesionales que llegan al diagnóstico, considerando que suelen pasarlo por alto o confundirlo con alguna otra patología dermatológica o hepática. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de complicaciones perinatales en hijos de pacientes diagnosticadas con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Estimar la prevalencia de complicaciones perinatales en hijos de pacientes diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar cuáles son las complicaciones fetales y neonatales más frecuentes en hijos de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo del Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.
2. Identificar cuáles son las complicaciones obstétricas en las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo del Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.
3. Indicar la prevalencia de morbimortalidad neonatal en hijos de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, internados en el Hospital del Niño Dr. Roberto Gilbert Elizalde de enero del 2018 a enero del 2021.
4. Establecer cuáles son los factores de riesgo más frecuentes en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo del Hospital Alfredo G, Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.
5. Correlacionar los parámetros bioquímicos (AST, ALT, FA, GGT y bilirrubinas) y del monitoreo cardiotocográfico fetal con la morbimortalidad perinatal en pacientes del Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.

## **HIPÓTESIS**

No utilizamos por ser un estudio únicamente descriptivo.



# MARCO TEÓRICO

## Capítulo 1: Generalidades de la colestasis intrahepática del embarazo

### Definición

En 1883, Ahlfeld realizó la primera asociación de colestasis con el embarazo. Es una enfermedad que ocurre principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, cuyo síntoma cardinal es el prurito típicamente generalizado, con predilección por palmas, plantas y el abdomen. Se acompaña de la elevación de enzimas hepáticas y, el bioquímico más específico para diagnóstico y pronóstico materno-neonatal, es el nivel sérico de ácidos biliares.(10–12)

Se ha determinado que, aunque la afectación materna es inocua en el momento agudo de la enfermedad, las pacientes tienen 2 veces más riesgo de desarrollar enfermedades hepatobiliares, incluso cáncer, en comparación con mujeres sin este antecedente. Tanto la diabetes gestacional como la preeclampsia son muy prevalentes en pacientes que padecen de colestasis gravídica; aumentando aún más el riesgo de morbilidad perinatal. La complicación más temida es la muerte fetal intrauterina. Existen otras complicaciones como tinción de meconio del líquido amniótico, síndrome de distrés respiratorio, bajo peso al nacer e internación en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).(10)

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es efectivo para mejorar la sintomatología y marcadores bioquímicos maternos; así como para evitar algunos resultados perinatales adversos. No obstante, en el estudio PITCHES, encontraron que el UDCA no era eficaz para mejorar los resultados perinatales en pacientes con CIE, con relación al placebo. Es necesario analizar la efectividad del UDCA en la población ecuatoriana afectada por CIE.(13,14)

### Etiopatogenia

Su etiología es multifactorial, involucra tanto factores genéticos, como hormonales y ambientales.

### Factores Genéticos

La susceptibilidad de la CIE tiene una base genética compleja, y se evidencia mediante la presencia en familiares de primer grado con antecedentes de CIE, la prevalencia incrementada en algunos grupos étnicos, además de una alta tasa de recurrencia de 60–70%.<sup>(1,15,16)</sup> El gen ABCB4 (cassette de unión al trifosfato de adenosina, subfamilia b, miembro 4) encargada de codificar la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR3) se asocia a un subtipo de CIE familiar progresiva (CIFP3). Por otro lado, existen mutaciones heterocigotas en ABCB4, también denominadas MDR3, que se han encontrado en grandes familias con algunas mujeres presentando episodios de CIE. La prevalencia de este tipo de mutaciones en el gen ABCB4 en pacientes caucásicas es del 16%.<sup>(1,17)</sup>

### Factores hormonales

La CIE se asocia con niveles altos de estrógenos y progesterona. Se cree que esta elevación es la causante de la disminución, enlentecimiento y retención del flujo normal de la bilis. Esta enfermedad ocurre en el segundo y tercer trimestre del embarazo en donde las concentraciones de estrógenos alcanzan sus niveles máximos. Existe evidencia de que el estrógeno tiene un rol en el desarrollo de CIE ya que tanto en condiciones clínicas como experimentales provocó colestasis. De igual manera, la CIE es más común en mujeres con embarazos gemelares, que se asocian a niveles más elevados de estrógenos en comparación con embarazos únicos. También, se han encontrado casos de colestasis en mujeres que consumen anticonceptivos combinados de estrógenos y progesterona. Además, la CIE se resuelve después del alumbramiento, en donde la placenta era una de las principales fuentes de producción estrogénica en los últimos meses del embarazo.<sup>(1,18)</sup>

Cabe recalcar, que el riesgo de complicaciones perinatales aumenta por hiperestrogenismo en casos de inseminación in vitro, embarazos gemelares o multiparidad; mayor edad materna, antecedentes familiares de CIE, antecedentes familiares o personales de colestasis inducida por anticonceptivos orales, y menor edad gestacional al diagnóstico.<sup>(19–21)</sup>

### Factores ambientales

La CIE es más común en invierno en algunos países como Suecia, Finlandia y Chile; sin embargo, se desconoce por qué. No existen causas ambientales específicas, pero se han encontrado asociaciones con niveles bajos de selenio en la dieta y de vitamina D por escasa exposición a la luz solar. La infección por virus de la Hepatitis C y la raza indígena, son factores de riesgo determinantes para la enfermedad. El colesterol total, también aumenta ligera pero significativamente el riesgo de tener la enfermedad; 0,25% por cada trimestre que pasa. Además, es más frecuente en mayores a 35 años.(1,13,22,23)

### Antecedentes y Epidemiología

A pesar de que la CIE sea de carácter reversible en la madre, puede producir consecuencias devastadoras en el feto, como parto pretérmino en 13,4%, meconio en el líquido amniótico en 18,7%, e incluso la MFIU en 0,91%. En países sudamericanos, especialmente Bolivia y Chile, existe una alta incidencia que oscila entre el 5 – 15% de CIE. Además, la recurrencia oscila entre 60-70% y es más frecuente en mujeres de edad avanzada, mayores a 35 años. Como no existen datos en el Ecuador, salvo ciertos casos aislados que se han reportado, y hay escasa documentación de cifras en el resto de Sudamérica; se pretende estimar la prevalencia de complicaciones fetales y neonatales, en hijos de pacientes diagnosticadas con CIE. La importancia de esto último se fundamenta también en la identificación de un patrón geográfico de la enfermedad; tanto Chile como Bolivia (ceranos al Ecuador), se encuentran entre los más afectados a nivel mundial.(1,12,24–28)

En un estudio reciente, se determinó que las pacientes con CIE presentaron mayor mortalidad por causas gastrointestinales, frente a un grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa. Existe casi 5 veces más riesgo de muerte por afectación gastrointestinal. Incluso, las primeras causas de muerte en este grupo fueron: neoplásica y de origen gastrointestinal, la segunda, enfermedades hepato biliares. Por otro lado, la MFIU, siendo la complicación más temida de la enfermedad, puede ocurrir sin alteraciones evidentes en pruebas prenatales; probablemente es resultado de una anoxia placentaria aguda por vasoconstricción inducida por el exceso de ácidos

biliares. Otra posible explicación de este desenlace, son arritmias por toxicidad de los ácidos biliares sobre los cardiomiocitos. Como el monitoreo continuo del feto puede ser normal, sería de gran utilidad desarrollar técnicas de detección precoz para la afectación fetal y/o neonatal.(29,30)

|

## Capítulo 2: Clínica y complicaciones de la enfermedad

### Clínica

#### *Sintomatología clásica*

El síntoma cardinal de la CIE es el prurito palmo plantar que característicamente empeora en la noche. Sin embargo, a veces se vuelve generalizado y puede ser desde leve hasta intolerable. Como se mencionó anteriormente el prurito aparecerá a finales del segundo trimestre o en el tercero. Puede acompañarse de dolor en el cuadrante superior derecho además de náuseas, insomnio, disminución del apetito y/o esteatorrea.(1)

### Examen Físico

Se pueden evidenciar excoriaciones, nódulos u otras lesiones superficiales provocadas por el rascado. Se debe descartar que sean lesiones dermatológicas primarias provocadas por alguna otra enfermedad de la piel. La ictericia puede aparecer generalmente 1 a 4 semanas después del prurito, en aproximadamente 14-25 % de las pacientes. Si existe ictericia en ausencia de prurito deben buscarse otras causas.(1,31)

### Complicaciones de la enfermedad

La complicación perinatal más temida es la MFIU que tiene una relación directamente proporcional al nivel de ácidos biliares séricos. También puede ocurrir el parto espontáneo con un neonato pretérmino; aunque en ciertos casos, el parto es inducido antes de las 37 semanas, para evitar la MFIU que se asocia a una mayor edad gestacional. Otra de las complicaciones que se pueden presentar son el líquido amniótico teñido de meconio y el síndrome de distrés respiratorio del neonato. Cabe recalcar que, a mayor severidad del cuadro o mayores niveles de ácidos biliares séricos, hay mayor probabilidad de que el recién nacido requiera internación a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN).(10)

Por otra parte, se consideraba una enfermedad benigna para la mujer embarazada puesto que la única molestia suele ser el prurito, a pesar de que puede llegar a ser muy intenso e interferir con el descanso nocturno. El hallazgo más relevante acerca del pronóstico a largo plazo de las mujeres con antecedentes de CIE es que la mortalidad por causas gastrointestinales es

más frecuente en ellas frente a un grupo control. Sin embargo, no existe un incremento en la mortalidad general; aunque es considerada como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia y diabetes mellitus gestacional.(32)

### **Capítulo 3: Diagnóstico y tratamiento**

#### Diagnóstico

La CIE se diagnostica con la presencia del prurito característico acompañado de algunos parámetros de laboratorio como ácidos biliares séricos elevados y/o aminotransferasas elevadas. Es indispensable la ausencia de otras enfermedades que puedan provocar síntomas y hallazgos de laboratorio similares como otras patologías biliares o lesiones dérmicas primarias que ocasionen prurito. Por otro lado, se utiliza la ecografía para descartar que exista alguna patología estructural hepatobiliar.(1)

#### Tratamiento

El tratamiento de primera línea es el ácido ursodesoxicólico (UDCA) que permite la reducción significativa del prurito. Además, modifica los parámetros bioquímicos como las enzimas hepáticas y ácidos biliares séricos, reduciendo sus niveles; teóricamente, disminuyendo el riesgo de complicaciones perinatales. Y esto último no ha podido ser comprobado. El UDCA restablece el transporte placentario de los ácidos biliares, para evitar su acumulación en los tejidos del feto en desarrollo. Por otro lado, pueden aplicarse antihistamínicos o compresas frías para aliviar el prurito. Su mecanismo de acción se basa en el aumento de la expresión de proteínas de transporte en los canalículos biliares que incrementa la secreción de sustancias tóxicas desde los hepatocitos. Así, reduce la concentración de ácidos biliares séricos en la madre y en el cordón umbilical. También se ha demostrado que reduce la despolarización de la membrana de los cardiomiocitos, lo que pudiera apoyar a la teoría de que reduce las complicaciones en el feto por trastornos en la conducción cardíaca.(10,16)

Otros de los tratamientos que fueron estudiados pero actualmente se ha descontinuado su uso, son: corticosteroides como dexametasona, que reduce la estasis biliar, aliviando el prurito; barbitúricos como fenobarbital que induce enzimas microsomales hepáticas y mejora el flujo biliar; resinas de intercambio iónico como colestiramina; S-adenosil-L-metionina, que revierte la alteración en la secreción biliar inducida por estrógenos; antibióticos como rifampicina, que actúa como agonista del receptor x de pregnano para la

detoxificación hepatobiliar; entre otros. Pueden ser utilizados en casos refractarios.(1,10,33)



## Capítulo 4: Enfoques en la actualidad y pronóstico

### Enfoques en la actualidad

En el campo de investigación de la CIE, los métodos de detección precoz son el enfoque más relevante y actual. Ya que el monitoreo continuo del feto puede ser normal, incluso hasta 24 horas antes del parto porque el daño se debe a una anoxia aguda y severa. Este método no es útil para detectar el compromiso del bienestar fetal, que pudiera conducir al parto pretérmino espontáneo, o incluso a la muerte del feto. A pesar de ello, una frecuencia cardíaca  $\leq 100$  o  $\geq 180$ , es indicador de mal pronóstico.(34)

Otras técnicas que se han aplicado en los últimos años son, la evaluación de la circulación periférica y cardíaca fetal con ecocardiografía Doppler, y la ecografía Doppler en la arteria uterina. Ambas, han tenido resultados no concluyentes y siguen en estudio. La función del ventrículo izquierdo fetal con ecocardiografía Doppler permite correlacionar la disfunción ventricular con los efectos adversos perinatales.(34,35)

Otras de las controversias actuales, son la edad gestacional ideal para inducción del parto y el uso del UDCA para mejorar el pronóstico fetal y neonatal. La mayoría de los estudios consultados, refieren que debería de ser antes de las 37 semanas de gestación. Así, se evitarían complicaciones severas asociadas a la prematuridad. Posterior a esto, aumentaría significativamente el riesgo de MFIU; a más del 90%.(7,34)

### Pronóstico

Es importante recordar que se ha identificado a la elevación de ácidos biliares en ayunas, específicamente siendo más de 40 mmol/L como la característica diagnóstica y pronóstica más utilizada para la CIE pero no es de fácil acceso en nuestro medio.(5,29,36) La incidencia de complicaciones fetales cuando los ácidos biliares séricos son mayores o iguales a 40 mmol/L, aumenta en 1–2% por cada mmol/L que aumentan sus niveles.(37) Se aplica como predictor de efectos adversos perinatales, particularmente el parto pretérmino.(5) A pesar de ello, pocos estudios son fiables, con mucha variabilidad, y existen dudas en su validez diagnóstica.(29)

Otra forma de evaluar el pronóstico del feto es el monitoreo constante de sus movimientos, latidos cardiacos o incluso, a través del registro cardiotocográfico; aunque se ha evidenciado que los resultados son similares a la población obstétrica general, por ende, no cambiaría el pronóstico.(38) Incluso, ha habido casos en lo que dentro de las primeras 24 horas luego de un registro normal, se ha presentado MFIU.(7) A pesar de ello, no se puede pasar por alto la evidencia de distrés fetal e incluso registros de bradicardia y/o taquicardia fetal, identificados en otros estudios.(9,34) Otros procedimientos no invasivos que se han utilizado para detectar precozmente complicaciones intrauterinas son la función del ventrículo izquierdo fetal (LMPI) con Doppler(35) y la medición del intervalo PR fetal, que es significativamente mayor en fetos de pacientes con CIE frente a controles, y también significativamente mayor en CIE severa frente a leve, según los niveles séricos de ácidos biliares. Además de su relación con los niveles de ácidos biliares séricos, el intervalo PR fue directamente proporcional a los niveles de transaminasas. En teoría, estos datos cuantitativos, se pudieran aplicar como marcadores de severidad de la enfermedad. Como el objetivo del diagnóstico en esta enfermedad es mejorar el pronóstico fetal, reconocerla de manera precoz es lo más importante.(39)

## JUSTIFICACIÓN

Se ha determinado que, en países sudamericanos, existe una mayor incidencia de CIE, que oscila entre el 5% y el 15%.<sup>(6)</sup> La importancia de realizar este estudio en el Ecuador, se fundamenta en que no existen datos con respecto a su prevalencia ni incidencia en el país. A pesar de ello, sí se han reportado casos aislados en mujeres ecuatorianas, con un alto índice de complicaciones obstétricas. En su redacción, se puede evidenciar el poco conocimiento de los profesionales frente a la patología y la demora en el diagnóstico y tratamiento.<sup>(27,28)</sup> Por ende, es necesario advertir a la población de la existencia de la CIE y su elevada morbimortalidad perinatal.

Sería posible impedir o enlentecer la progresión de dicha patología, con el fin de evitar las complicaciones perinatales. Además, las estadísticas podrían demostrar el comportamiento de la colestasis gravídica en nuestra población y así, se crearía conciencia de sus complicaciones. Aunque las manifestaciones maternas son inocuas en el momento agudo de la enfermedad, se ha asociado a comorbilidades hepatobiliares y cardiovasculares a largo plazo, en mujeres con este antecedente. Por otra parte, el monitoreo continuo del feto puede ser normal, ya que el daño es aparentemente debido a una anoxia aguda y severa intrauterina; esta última se demuestra en varios estudios con su patrón característico de petequias pleurales, pulmonares y pericárdicas en las necropsias de los mortinatos.<sup>(10,28,29)</sup> Es por esto que, al resolver la incógnita, dado la importancia de la patología, se podrán experimentar técnicas de detección precoz de la afectación al feto y/o neonato.

# METODOLOGÍA

## **Materiales y métodos**

Es un estudio de Prevalencia o de Corte Transversal (observacional, descriptivo y analítico). Se aplicará la técnica de documentación, por medio de la revisión de historias clínicas y pruebas complementarias registradas en la base de datos del Hospital Alfredo G. Paulson y Hospital del Niño Dr. Roberto Gilbert Elizalde. El estudio se realizará con mujeres embarazadas, diagnosticadas de Colestasis Intrahepática del Embarazo, y hospitalizadas en el Hospital Alfredo G. Paulson enero del 2018 hasta enero del 2021. Además, se recolectarán datos de los neonatos, internados o no, en el Hospital del Niño Dr. Roberto Gilbert Elizalde a consecuencia de la enfermedad materna.

## **Criterios de inclusión**

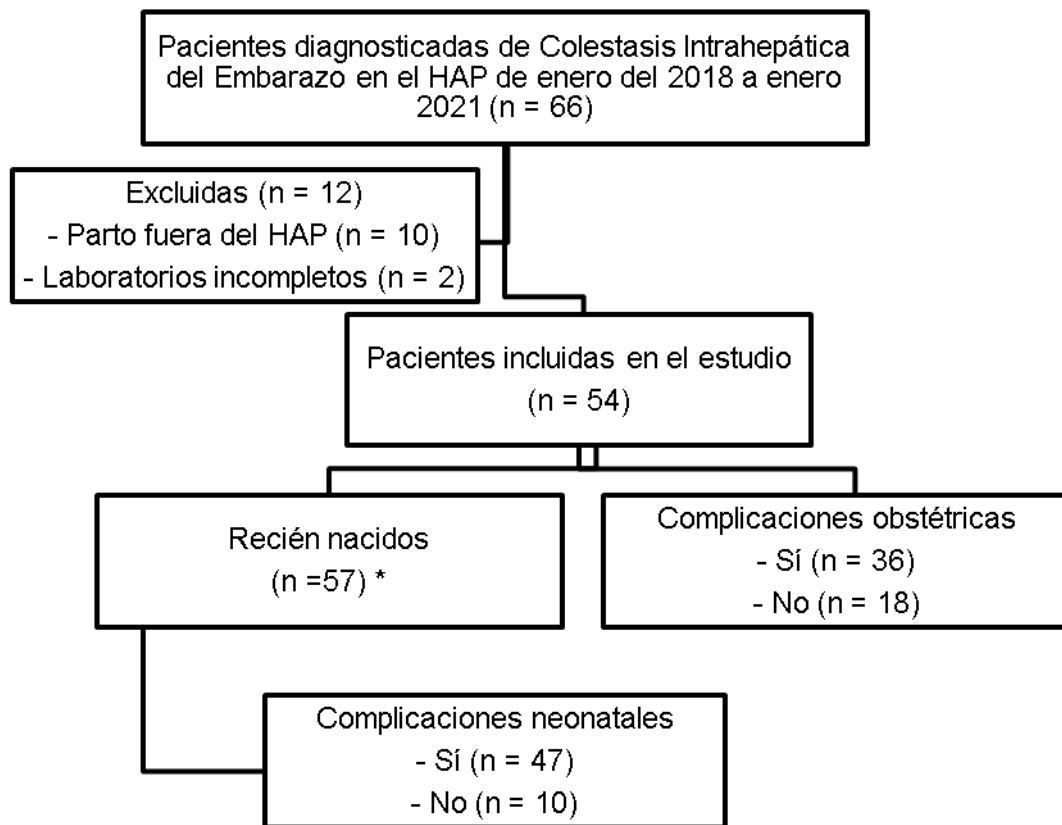
1. Diagnóstico establecido de Colestasis Intrahepática del Embarazo.
2. Prurito generalizado, de predominio palmo-plantar y nocturno, que no se explica por otra causa; y ausencia de otras lesiones dérmicas primarias a excepción de las de rascado.
3. Resultados de los siguientes parámetros bioquímicos: transaminasas (GOT, GPT); fosfatasa alcalina (FA), gamaglutamiltransferasa (GGT) y/o bilirrubinas elevadas.
4. Historia clínica completa de la madre y del recién nacido.

## **Criterios de exclusión**

1. Diagnóstico de colestasis intrahepática asociado a otras patologías.
2. Lesiones dérmicas primarias que ocasionan prurito.
3. Injuria hepática inducida por drogas.
4. Ausencia de resultados de laboratorio al diagnóstico.

## **Muestra**

Se incluirán todas las pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo entre enero del 2018 hasta enero del 2021 del Hospital Alfredo G. Paulson. No habrá cálculo muestral, porque la población de embarazadas con colestasis gravídica es muy pequeña y no se ha establecido una prevalencia en nuestro país.



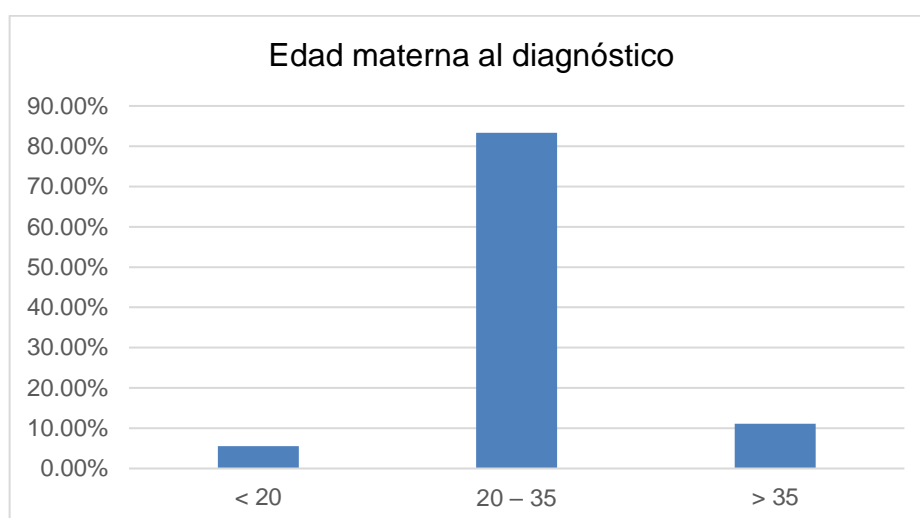
**Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección para el grupo de estudio.**

*HAP = Hospital Alfredo G. Paulson*

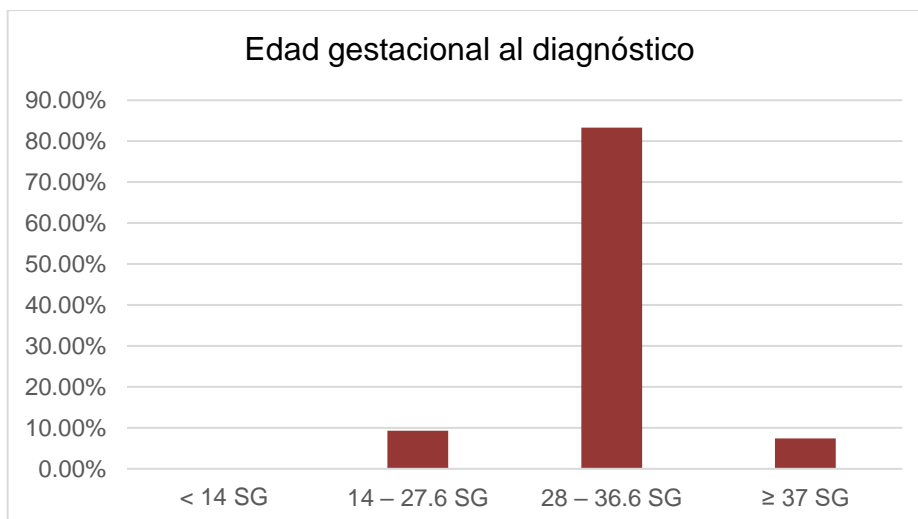
*\* 3 fueron embarazos gemelares*

## RESULTADOS

La edad promedio al diagnóstico de las madres con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021, fue de 28 años; el 83,34% entre 20 – 35 años, 11,11% tuvieron más de 35 años y 5,56% menos de 20 años (ver Tabla 1 y 2). Entre la semana 28 – 32 de gestación, se diagnosticaron al 83,33% de las pacientes. Por otro lado, entre los factores de riesgo asociados a la CIE, encontramos las siguientes cifras en dicha población: 18,52% multíparas, 9,26% de recurrencia de CIE, 1,85% con antecedentes familiares conocidos de CIE, 37,04% con antecedentes de abortos y 5,56% de óbitos, 11,11% mayores de 35 años y finalmente, 33,33% con antecedentes de colelitiasis.

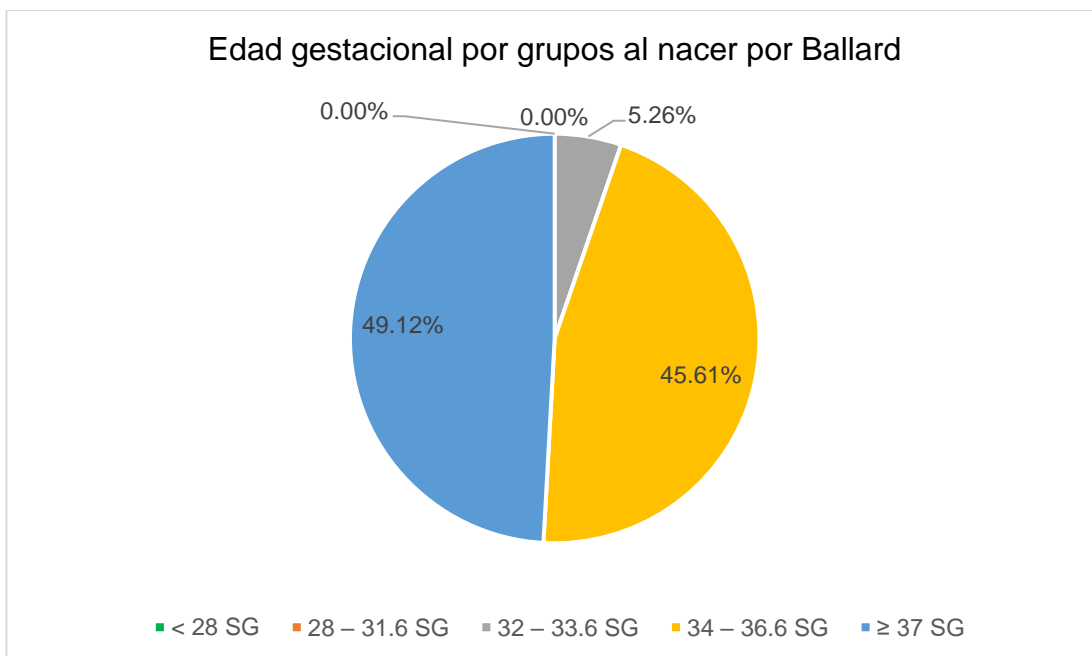


**Gráfico 1: Edad materna al diagnóstico**



**Gráfico 2: Edad gestacional al diagnóstico**

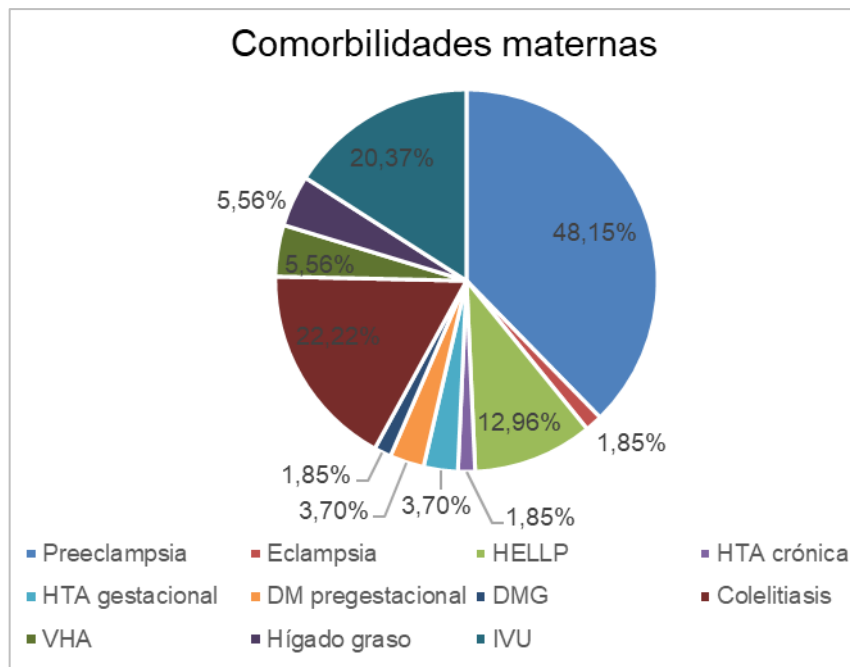
Por otra parte, hasta el 50,87% de los recién nacidos fueron prematuros al nacer, identificados como menores a 37 semanas de gestación por Ballard (ver Tabla 3). De los 57 neonatos, 35 fueron de sexo masculino y 22 de sexo femenino. El 5,55% de los embarazos fueron gemelares y no hubo ningún otro tipo de embarazo múltiple. Cabe recalcar que el 27,78% eran primigestas. Con respecto al APGAR de los recién nacidos, sólo el 33,33% tuvo más de 7 en la evaluación del primer minuto; pero al quinto minuto, 80,70% sí fue evaluado con más de 7. Además, el 73,8% nacieron por cesárea.



**Gráfico 3: Edad gestacional por grupos al nacer por Ballard**

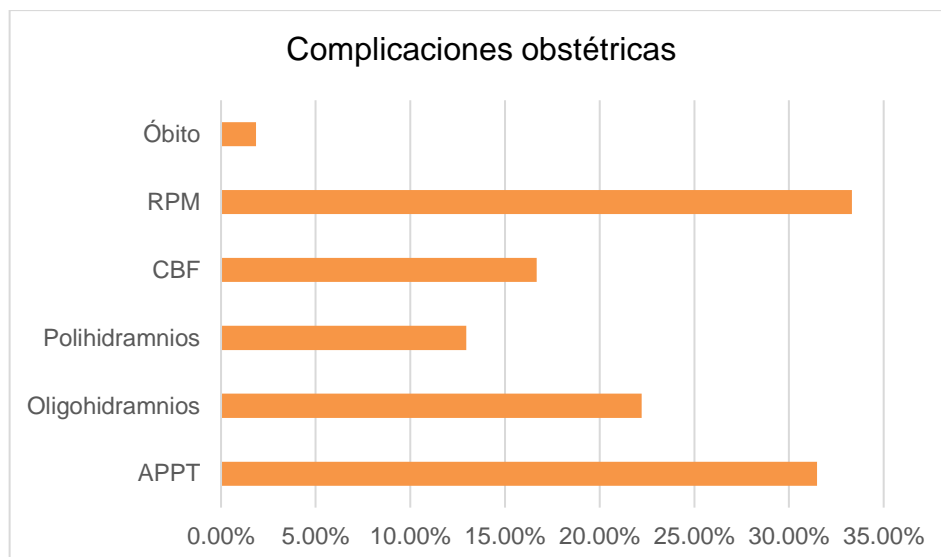
La comorbilidad materna más frecuente en esta población fue la preeclampsia, que se presentó en el 48,15% de los casos. Además, el 12,96% tuvo síndrome de HELLP; diabetes mellitus gestacional, 1,85%; y el 3,70% diabetes mellitus pregestacional. El resto de los trastornos hipertensivos como eclampsia, hipertensión arterial crónica, hipertensión arterial gestacional, se presentaron en máximo 2 casos cada uno. Por otro lado, hasta el 22,22% tuvo coleditiasis y el 20,37%, infecciones de vías urinarias. Estas fueron las comorbilidades maternas no obstétricas, más frecuentes. (ver Tabla 4)





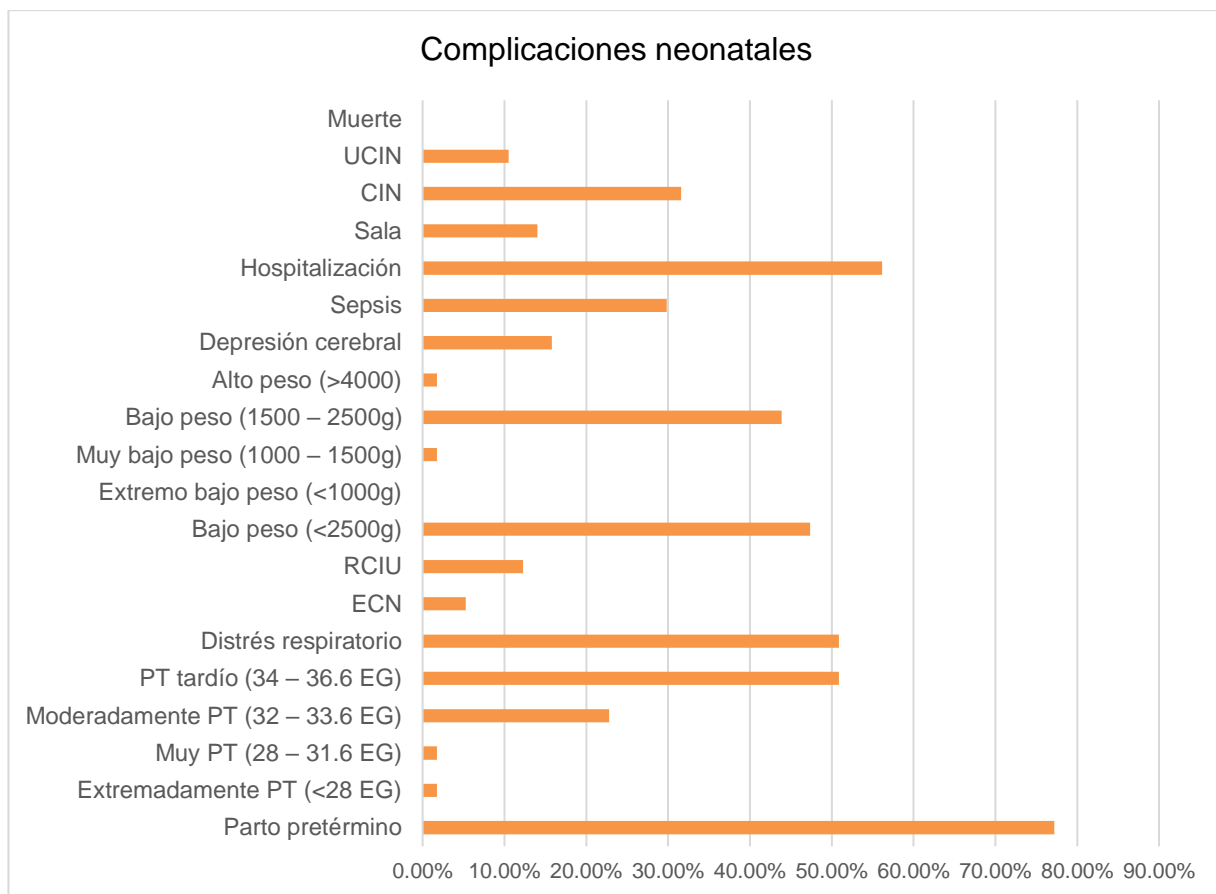
#### 4: Prevalencia de comorbilidades maternas

Con respecto a las complicaciones obstétricas, la mayor parte de las embarazadas presentó al menos 1 tipo de complicación (66,67%). La complicación más prevalente es la RPM con un 33,33%, seguido de la amenaza de parto pretérmino (APPT) con un 31,48%. Además, 12 de ellas presentaron oligohidramnios que equivale a un 22,22%; 16,67% compromiso del bienestar fetal (CBF); y 12,96% polihidramnios. Por último, una de las pacientes con CIE tuvo un óbito que equivale al 1,85% de la población estudiada. (ver Tabla 4)



**Gráfico 5: Prevalencia de complicaciones obstétricas**

La complicación neonatal más prevalente encontrada en este estudio es el parto pretérmino, en 44 de los 57 neonatos (77,19%), y de estos, 27 fueron pretérminos tardíos que equivale al 50,88% de la población estudiada total. Otra complicación predominante en más de la mitad de los recién nacidos es la presencia de distrés respiratorio en 50,88%. Por otro lado, 26 de los 57 neonatos (45,61%) presentaron bajo peso al nacer; de ellos, la mayoría dentro del rango de 1500-2500 g (43,86%). Pero el 92,59% de los neonatos con bajo peso tuvo  $\geq 1500$  g. También, se destaca que el 56,14% de estos pacientes tuvo que ser hospitalizado por alguna complicación al nacer; y específicamente, 10,53% ingresaron a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), y 31,58% a cuidados intermedios neonatales (CIN). Otras complicaciones menos prevalentes, pero igual de relevantes son: sepsis (29,83%), depresión cerebral (15,79%), retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) (12,28%), y enterocolitis necrotizante (ECN) (5,26%). Finalmente, el 17,54% de los neonatos no tuvo ninguna complicación. (ver Tabla 5)



**Gráfico 6: Prevalencia de complicaciones neonatales**

Los niveles de AST y ALT fueron directamente proporcionales con una significancia del 100%, con un promedio de AST de 164,94 UI/L (IC 95% 104,41 – 225,48) y ALT de 201,22 UI/L (IC 95% 149,51 – 252,93). Por otro lado, la elevación de los niveles de FA y GGT fue directamente proporcional al aumento en los valores de bilirrubinas. Hubo una correlación significativa muy fuerte entre los valores de bilirrubina total y directa por el carácter colestásico del cuadro; ambas se relacionaron con el peso muy bajo (menor a 1500 g) y alto (más de 4000 g) al nacimiento, a la incidencia de nacimientos extremadamente pretérminos (menor a 28 SG), ingreso a UCIN y antecedentes de oligoamnios en el estudio. También, el peso alto al nacimiento se relacionó con el aumento en el valor de FA y GGT al diagnóstico. Existe una correlación significativa y moderada entre los niveles de GGT y la prevalencia de APPT. Finalmente, el registro cardiotocográfico fetal, permitió detectar el compromiso del bienestar fetal, correlacionado en este estudio con la aparición de sepsis en recién nacidos. La prevalencia de morbimortalidad neonatal fue de 82,46%.

## DISCUSIÓN

La Colestasis Intrahepática del Embarazo es la enfermedad hepática más común en el embarazo, con una recurrencia del 45-70% a nivel mundial. Aunque no se ha determinado un método diagnóstico precoz, se aplica el UDCA en casos de sospecha como tratamiento de primera línea según la EASL (*European Association for the Study of the Liver*) y en base a evidencia de estudios clínicos randomizados.(40) La edad materna avanzada, específicamente en mayores de 35 años (1,41), aumenta el riesgo de padecer la enfermedad; pero en nuestra población de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021, la edad materna promedio fue de 28 años y tan solo 6 pacientes (11,11%) tuvieron más de 35 años. En India, se realizó un estudio en el que se identificó que el 96% de los casos se presenta luego de la semana 30 de gestación.(9) Por otro lado, en la población analizada, hasta el 18,52% de los casos se presentaron antes de la misma.

Hay algunas referencias que establecen una definición de CIE de “inicio temprano” en aquellas que son diagnosticadas antes de las 32 semanas de gestación, e indican que esos casos tienen mayor incidencia de eventos adversos perinatales.(21) De las 36 pacientes que presentaron complicaciones obstétricas, 72,22% fueron diagnosticadas antes de la semana 32 de gestación y; de las 44 pacientes que tuvieron hijos con complicaciones al nacer, 84,09% fueron diagnosticadas antes de la semana 32. Se identificaron 61,40% de neonatos de sexo masculino, que se ha asociado a una mayor incidencia de la enfermedad.(42)

Clínicamente, se presenta la enfermedad de manera inocua para la madre, con prurito en tronco y particularmente palmo-plantar de predominio nocturno; no suele presentarse con ictericia.(4) Es así como se presentaron la totalidad de las pacientes en nuestro estudio, incluso con mejoría clínica al utilizar UDCA, como era de esperarse. Sin embargo, aunque el cuadro clínico característico de la CIE es muy sensible, no es específico para la enfermedad y, al inicio del mismo, puede no haber alteraciones bioquímicas.(43) También, se ha asociado el uso de este medicamento con la reducción de valores de transaminasas y bilirrubinas, pero no se pudo comprobar por falta

de seguimiento.(9) No obstante, en el estudio PITCHES no hubo diferencia significativa del tratamiento con UDCA comparado con el uso de placebo en relación a los resultados neonatales.(44) Por ende, no se ha demostrado que estadísticamente, este fármaco mejore el pronóstico fetal.(45)

Entre las comorbilidades obstétricas que se asocian más frecuentemente a la CIE, están la preeclampsia(4), diabetes mellitus gestacional (DMG) y el síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia). La más frecuente, presentada en el 48,15% de los casos, fue la preeclampsia. Incluso, se considera a la colestasis intrahepática del embarazo, como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.(46,47) Probablemente se relacionan porque comparten factores de riesgo como los embarazos múltiples.(46,48) Además, la preeclampsia se asocia a una aparición precoz de la CIE. En este caso, se identificaron 3 embarazos gemelares y en el 100% de ellos, hubo preeclampsia. Cabe recalcar que hasta el 20,9% de los embarazos gemelares en Chile, se presentan con CIE.(19) En esta población, tanto las pacientes con preeclampsia como aquellas que no la presentaron, tuvieron una edad gestacional al diagnóstico de 32 semanas aproximadamente. Las pruebas de función hepática se elevan también en preeclampsia y según Rezai et al. no lo hacen comúnmente en la CIE. En el estudio, ambos grupos aumentaron las transaminasas en más del 75% de los casos.(48) Según un metaanálisis las pacientes con CIE tienen un OR mayor a 2 para desarrollar preeclampsia o DMG.(46,49)

Una de las complicaciones obstétricas más frecuentes en pacientes con CIE es la APPT. En nuestro estudio prevaleció en 17 de las 54 pacientes que equivale al 31,48%. No obstante, la principal complicación fue la ruptura prematura de membrana en 33,33% de las pacientes. Adicionalmente, según Ekiz et al. la elevación en la GPT se asocia a distrés fetal y APPT, pero en el presente análisis las diferencias no fueron significativas.(4) En el 1,85% (1 de los embarazos), se desarrolló la complicación más temida: MFIU comprendido entre 0,4 – 4,1% que son las cifras establecidas en la literatura.(35)

Las complicaciones neonatales más frecuentes de la CIE, a nivel global, son el distrés fetal y prematuridad en 20-30% de recién nacidos y mortinatos.(50) Similarmente, la complicación que prevaleció en este estudio es el parto

pretérmino en 77,19%. Específicamente, predominaron los pretérminos tardíos en 50,88% que son de la semana 34 a la 36.6. Así también, se presentaron recién nacidos con distrés respiratorio en un 50,88%. De igual manera, en dos estudios de casos y controles, se estableció que las pacientes con CIE tienen mayor incidencia de parto pretérmino, bajo peso al nacer y mayor índice de cesáreas.(35,51–53) En concordancia, 26 de los 57 neonatos estudiados (45,61%) presentaron bajo peso al nacer a predominio de 1500 – 2500 g con 43,86%.

Según Ozel et al. los ingresos a UCIN y el líquido teñido de meconio, son complicaciones más frecuentes en hijos de pacientes diagnosticadas con CIE. En nuestro estudio, el 56,14% de los neonatos fueron hospitalizados, principalmente a CIN (31,58%). Por otro lado, hasta el 10,53% de los 57 neonatos, fue ingresado a la UCIN. En la literatura, el ingreso a esta unidad se ha visto relacionado con los niveles de GOT elevados (54); en este caso no hubo asociación. Más de un tercio de los neonatos, específicamente el 35,09%, presentó el líquido teñido al nacimiento, y en el 30% de los casos con tres cruces. En algunas bibliografías se propone que los valores de Apgar al primer y quinto minuto suelen ser bajos en los recién nacidos(39,52,55); otras coinciden en que más del 95% tiene valores mayores a 7 en ambas tomas.(9) En el presente estudio, sólo el 33,33% de recién nacidos tuvo más de 7 en la evaluación del primer minuto; pero al quinto minuto, 80,70% sí fue evaluado con más de 7. Tal como indican Jain et al., la mayoría de los hijos de madres con CIE, tienen un Apgar mayor a 7 a los 5 minutos del nacimiento.(38)

La morbimortalidad perinatal de esta patología se asocia principalmente al parto pretérmino y el nacimiento posterior a las 38 semanas de gestación.(20,38) Según Friberg et al. más del 90% de MFIU es luego de las 37 y en este caso, el producto del óbito fue valorado en 37 semanas de gestación por Ballard.(7) Probablemente, muchos de estos casos son infradiagnosticados porque se considera al prurito como síntoma leve y aislado, y la mayoría de los embarazos que ingresan al hospital con amenaza de parto pretérmino, son tan solo diagnosticados como tal sin indagar en la causa. Varios estudios han determinado que la interrupción del embarazo entre las 36 y 37 semanas de gestación reduce la morbimortalidad

perinatal.(20,56,57) En el presente trabajo, el 70,37% de los embarazos que llegaron a término según Ballard tuvieron al menos 1 complicación fetal y/o neonatal. Es más, todos los nacidos luego de las 38 semanas tuvieron complicaciones tanto fetales como neonatales, en concordancia con lo mencionado por Jain et al.(38)

La elevación de las enzimas hepáticas AST y ALT en nuestro fue directamente proporcional y con una significancia del 100%. Similarmente, Ekiz A. et.al, encontraron una relación proporcional en la elevación de ambas enzimas. (4) Incluso, esta elevación en ese estudio se asoció directamente con la mayor prevalencia de efectos perinatales adversos. Liu J et al. indicaron que la elevación de ALT se pudiera utilizar como predictor de complicaciones perinatales.(36) Por el contrario, la elevación de GGT difirió a lo que se identificó en un estudio italiano, en el cual se mantuvieron normales.(58)

La principal desventaja de nuestro estudio fue la pequeña población de pacientes estudiadas en vista de que es una enfermedad infradiagnosticada en el Ecuador. Sin embargo, sirve como una guía para conocer las características y comportamiento de esta enfermedad en nuestra población. Otra falencia, es la falta de seguimiento de las pacientes en el posparto que podría haber aportado datos adicionales con respecto a la resolución y control de parámetros bioquímicos maternos de la enfermedad. Similarmente, se tuvo que descartar algunas pacientes que no cumplían con todos los criterios de inclusión. Falta investigar mucho más para obtener una idea más clara y real de la enfermedad en nuestro país.

Una de las ventajas de nuestro estudio es que se realizó una investigación exhaustiva de una enfermedad que, a pesar de ser aparentemente inocua para las madres embarazadas, se asocia con un incremento de la morbimortalidad perinatal. Además, todas presentaron el cuadro clínico clásico y reducción del prurito con el uso del UDCA, y los parámetros bioquímicos completos. Pretendemos hacer un llamado de atención a los médicos del área Materno-Infantil, para que prioricen el diagnóstico y manejo temprano de esta enfermedad con el fin de disminuir las complicaciones obstétricas, pero sobre todo la morbilidad neonatal y muerte fetal intrauterina.

## CONCLUSIÓN

- Las complicaciones perinatales en hijos de pacientes diagnosticadas con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021 son frecuentes, siendo el parto pretérmino, la principal complicación neonatal, ocurriendo en 77,19% de los casos. Por otro lado, las principales complicaciones obstétricas, que ocurrieron en más del 30% de los embarazos fueron la ruptura prematura de membranas y amenaza de parto pretérmino, respectivamente. La prevalencia de morbimortalidad neonatal es del 82,46%. Los factores de riesgo más frecuentes fueron: 61,40% fetos de sexo masculino, 33,33% con antecedentes de colelitiasis y multiparidad 18,52%. Los niveles de bilirrubinas total y directa se relacionaron con peso muy bajo o alto al nacer, edad gestacional al nacer menor a 28 SG, ingreso a UCIN y antecedentes de oligoamnios. El antecedente de APPT y el alto peso al nacer, parecen asociarse tanto a los niveles de GGT como de FA. Por último, se determinó que el compromiso del bienestar fetal se relaciona con un aumento en la morbimortalidad perinatal por sepsis.



## RECOMENDACIONES

Recomendamos que se realice un Protocolo de seguimiento para pacientes diagnosticadas de colestasis intrahepática del embarazo. Así, sería posible impedir o enlentecer la progresión de dicha patología, con el fin de evitar las complicaciones perinatales. Sería ideal recopilar valores de ácidos biliares séricos y compararlos con datos del monitoreo fetal; y realizar un seguimiento de al menos ocho semanas después del parto para identificar la normalización de las pruebas hepáticas. Añadiendo un grupo control, evitaríamos el sesgo por hospitalización de las madres que por sí mismo representaría un factor de riesgo para las complicaciones perinatales. Proponemos reproducir el presente estudio en varios centros, de diferentes provincias en el país, para caracterizar el comportamiento de nuestra población ecuatoriana frente a la CIE e identificar las principales complicaciones que se desarrollan a partir de la misma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lindor, K. L. R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. UpToDate. [cited 2019 sep 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>
2. Cholestasis of Pregnancy (ICP) - Symptoms, Causes, and Treatment [Internet]. American Liver Foundation. [cited 2021 mar 17]. Available from: <https://liverfoundation.org/for-patients/about-the-liver/diseases-of-the-liver/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy/>
3. Media BK-K. Understanding intrahepatic cholestasis of pregnancy [Internet]. The Society for Maternal-Fetal Medicine. 2017 [cited 2021 mar 17]. Available from: <https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>
4. Ekiz A, Kaya B, Avci ME, Polat I, Dikmen S, Yildirim G. Alanine aminotransferase as a predictor of adverse perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pak J Med Sci*. 2016;32(2):418–22.
5. Cui, D. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2017 [cited 2021 mar 17]; Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jog.13399>
6. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(S1):1–33.
7. Friberg AK, Zingmark V, Lyndrup J. Early induction of labor in high-risk intrahepatic cholestasis of pregnancy: what are the costs? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(4):709–14.
8. Bull LN, Hu D, Shah S, Temple L, Silva K, Huntsman S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) in U.S. Latinas and Chileans: Clinical features, Ancestry Analysis, and Admixture Mapping. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Jun 30 [cited 2020 may 20];10(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488338/>
9. Sharma N, Panda S, Singh AS. Obstetric Outcome During an Era of Active Management for Obstetrics Cholestasis. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 oct;66(Suppl 1):38–41.
10. Wood A, Livingston E, Hughes B, Kuller J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 feb 1; 73:103–9.
11. Lorente S, Montoro MA. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 nov 1;30(9):541–8.
12. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso FASGO 2016. 2016;
13. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Jun. 21;21(23):7134–41.
14. Gabzdyl E, Schlaeger J. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Critical Clinical Review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015 mar;29(1):41–50.

15. Lee, R. Approach to liver disease occurring during pregnancy [Internet]. UpToDate. [cited 2019 sep. 9]. Available from: [https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/approach-to-liver-disease-occurring-during-pregnancy/print?search=cholestasis of pregnancy&source=search\\_result&selectedTitle=5~65&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www21.ucsg.edu.ec:2065/contents/approach-to-liver-disease-occurring-during-pregnancy/print?search=cholestasis%20of%20pregnancy&source=search_result&selectedTitle=5~65&usage_type=default&display_rank=5)
16. Pataia, V. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol* [Internet]. 2017 [cited 2021 mar 17] ;(Gastrointestinal and Liver Physiology). Available from: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00028.2017?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori Arid Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpgi.00028.2017?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%20Arid%20Acrossref.org)
17. Bacq, Y. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* [Internet]. 2009 [cited 2021 Mar 17]; Available from: <https://jmg.bmj.com/content/46/10/711.long>
18. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol*. 1989 jul. 1;9(1):84–90.
19. Feng C, Li W-J, He R-H, Sun X-W, Wang G, Wang L-Q. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *Sci Rep* [Internet]. 2018 mar 5 [cited 2021 mar 17];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838236/>
20. Arora A, Kumar A, Anand AC, Puri P, Dhiman RK, Acharya SK, et al. Indian National Association for the Study of the Liver—Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India Position Statement on Management of Liver Diseases in Pregnancy. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(3):383–406.
21. Li L, Chen Y-H, Yang Y-Y, Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 mar;10(1):38–43.
22. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 may 7;15(17):2049–66.
23. Zhang Y, Lan X, Cai C, Li R, Gao Y, Yang L, et al. Associations between Maternal Lipid Profiles and Pregnancy Complications: A Prospective Population-Based Study. *Am J Perinatol* [Internet]. 2019 dec 31 [cited 2021 Mar 17]; Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-3402724>
24. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 jun 21;21(23):7134–41.
25. Hämäläinen S-T, Turunen K, Mattila KJ, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27–46 years. *BMC Womens Health*. 2018 dec 1;18(1):98.
26. Dixon P, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 jan 25;40.
27. Zapata, B. Colestasis intrahepatica en embarazo gemelar de 26 semanas de gestacion. 2018 [cited 2019 sep 10]; Available from: <http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/4498>

28. "Cholestasis del embarazo." 2015 Jul 1 [cited 2019 sep 10]; Available from: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/13088>
29. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 11];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012546.pub2/full/es>
30. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ*. 2013 oct 25;347:f6055.
31. Kondrackiene J, Kupcinskis L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 oct 14;14(38):5781–8.
32. Hämäläinen S-T, Turunen K, Mattila KJ, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated causes of death: a cohort study with follow-up of 27–46 years. *BMC Womens Health*. 2018 dec 1;18(1):98.
33. Cholestasis of pregnancy - Symptoms, diagnosis and treatment | *BMJ Best Practice* [Internet]. [cited 2019 sep 9]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/800?q=Cholestasisofpregnancy&c=suggested>
34. Kurtulmuş S, Gür EB, Öztekin D, Güleç EŞ, Okyay D, Gülhan İ. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy on fetal cardiac and peripheral circulation. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015 jun 1;16(2):74–9.
35. Özel A, Davutoglu EA, Ozdemir ME, Oztunc F, Madazli R. Assessment of fetal left ventricular modified myocardial performance index and its prognostic significance for adverse perinatal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 jun 17;33(12):2000–5.
36. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 sep;132(3):678–81.
37. Larson SP, Kovilam O, Agrawal DK. Immunological Basis in the Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(1):39–48.
38. Jain R, Suri V, Chopra S, Chawla YK, Kohli KK. Obstetric cholestasis: Outcome with active management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):953–9.
39. K Y, Fd Ö, M Ö, Fh Ö, Y O, Ş Ç. Assessment of Mechanical Fetal PR Interval in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Its Relationship with the Severity of the Disease. *Am J Perinatol*. 2019 aug 20;37(14):1476–81.
40. Parížek A, Šimják P, Cerný A, Šestinová A, Zdenková A, Hill M, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol*. 2016 sep 1;15(5):757–61.
41. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016 feb 1;20(1):177–89.
42. Toro LG, Correa EM, Calle LF, Ocampo A, Vélez SM, Toro LG, et al. Enfermedades hepáticas y embarazo. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2019 dec;34(4):385–98.

43. Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Med.* 2019 jun;12(2):76–8.
44. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2019 sep 7;394(10201):849–60.
45. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020 mar;63(1):134–51.
46. Arafa A, Dong J-Y. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy.* 2020 jul 2;39(3):354–60.
47. Mor M, Shmueli A, Krispin E, Bardin R, Sneh-Arbib O, Braun M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 mar 1;301(3):655–64.
48. Rezai S, Gallo D, Payero E, Henderson CE. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 feb;133(2):384–5.
49. Shemer EAW, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall H-U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015 aug 1;63(2):456–61.
50. Reyes H. What have we learned about intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology.* 2016;63(1):4–8.
51. Sanhal CY, Kara O, Yucel A. Can fetal left ventricular modified myocardial performance index predict adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017 apr;30(8):911–6.
52. Wang L, Lu Z, Zhou X, Ding Y, Guan L. Effects of intrahepatic cholestasis of pregnancy on hepatic function, changes of inflammatory cytokines and fetal outcomes. *Exp Ther Med.* 2019 apr;17(4):2979–84.
53. Abide ÇY, Vural F, Kılıççı Ç, Ergen EB, Yenidede İ, Eser A, et al. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers? *Turk J Obstet Gynecol.* 2017 sep;14(3):160.
54. Juusela AL, Cordero L, Gimovsky ML, Nazir M. 817: Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 jan 1;220(1):S535.
55. Ataalla W, Ziada D, Gaber R, Osman A, Bayomy S, Elemetry B. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: A tissue Doppler imaging study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015 jun 11;29:1–6.
56. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore).* 2016 oct;95(40):e4949.

57. Savasan ZA, Zeb A. Optimal Management and Delivery Time for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Meta-analysis [37D]. *Obstet Gynecol.* 2017 may;129(5):51S.
58. Bonessio L, Ciardo A, Spina V, Morini A. [Intrahepatic cholestasis in pregnancy]. *Clin Ter.* 1996 aug;147(7-8):377-84.

## ANEXOS

**Tabla 1. Edad materna por grupos al diagnóstico**

Edad en años	Frecuencia	%
< 20	3	5,56
20 – 35	45	83,34
> 35	6	11,11

**Tabla 2. Edad gestacional por grupos al diagnóstico**

	Frecuencia	%
< 14 SG	0	0
14 – 27.6 SG	5	9,26
28 – 36.6 SG	45	83,33
≥ 37 SG	4	7,41

**3. Edad gestacional por grupos al nacer por Ballard**

	Frecuencia	%
< 28 SG	0	0
28 – 31.6 SG	0	0
32 – 33.6 SG	3	5,26
34 – 36.6 SG	26	45,61
≥ 37 SG	28	49,12

**Tabla 4. Características maternas generales**

<b>Edad materna al diagnóstico</b>	28,06 ± 0,91 (IC 95% 26,23 – 29,88)
<b>Edad gestacional al diagnóstico (FUM)</b>	32,5 ± 3,36 (IC 95% 26,23 – 29,88)
<b>Comorbilidades maternas (%)</b>	
<b>Preeclampsia</b>	26 (48,15)
<b>Eclampsia</b>	1 (1,85)
<b>HELLP</b>	7 (12,96)
<b>HTA crónica</b>	1 (1,85)
<b>HTA gestacional</b>	2 (3,70)
<b>DM pregestacional</b>	2 (3,70)
<b>DMG</b>	1 (1,85)
<b>Colelitiasis</b>	12 (22,22)
<b>VHA</b>	3 (5,56)
<b>Hígado graso</b>	3 (5,56)
<b>IVU</b>	11 (20,37)
<b>Complicaciones obstétricas (%)</b>	
<b>APPT</b>	17 (31,48)
<b>Oligohidramnios</b>	12 (22,22)
<b>Polihidramnios</b>	7 (12,96)
<b>CBF</b>	9 (16,67)
<b>RPM</b>	18 (33,33)
<b>Óbito</b>	1 (1,85)

*HTA = Hipertensión arterial; DM = Diabetes Mellitus; DMG = Diabetes gestacional; VHA = Hepatitis A; IVU = Infección de vías urinarias; APPT = Amenaza de parto pretérmino; CBF = compromiso del bienestar fetal; RPM: ruptura prematura de membrana*



**Tabla 5. Características neonatales generales**

<b>Edad gestacional al parto (FUM)</b>	35,3 ± 2,42 (IC 95% 34,65 – 35,95)
<b>Edad gestacional al parto (Ballard)</b>	36,4 ± 1,59 (IC 95% 35,98 – 36,82)
<b>Complicaciones neonatales (%)</b>	
Parto pretérmino	44 (77,19)
Extremadamente PT (<28 EG)	1 (1,75)
Muy PT (28 – 31.6 EG)	1 (1,75)
Moderadamente PT (32 – 33.6 EG)	13 (22,81)
PT tardío (34 – 36.6 EG)	29 (50,88)
Distrés respiratorio	29 (50,88)
ECN	3 (5,26)
RCIU	7 (12,28)
Bajo peso (<2500g)	27 (47,37)
Extremo bajo peso (<1000g)	0 (0)
Muy bajo peso (1000 – 1500g)	1 (1,75)
Bajo peso (1500 – 2500g)	25 (43,86)
Alto peso (>4000)	1 (1,75)
Depresión cerebral	9 (15,79)
Sepsis	17 (29,83)
Hospitalización	32 (56,14)
Sala	8 (14,04)
CIN	18 (31,58)
UCIN	6 (10,53)
Muerte	0 (0)

*ECN = enterocolitis necrotizante; RCIU = retraso de crecimiento intrauterino; CIN = cuidados intermedios neonatales; UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales*



Presidencia  
de la República  
del Ecuador



Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes



SENESCYT  
Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotras, **Palacios Del Campo, María del Carmen** con C.C: # **0922502026**; **Piana Castillo, Domenica María** con C.C: # **0921092771** autoras del trabajo de titulación: **Complicaciones perinatales en hijos de pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 1 de mayo del **2021**

f. \_\_\_\_\_  
Nombre: **Palacios Del Campo, María del Carmen**  
C.C: **0922502026**

f. \_\_\_\_\_  
Nombre: **Piana Castillo, Domenica María**  
C.C: **0921092771**



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Complicaciones perinatales en hijos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Alfredo G. Paulson de enero del 2018 a enero del 2021.		
<b>AUTOR(ES)</b>	María del Carmen Palacios Del Campo y Domenica María Piana Castillo		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Diego Antonio Vásquez Cedeño		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Médicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	1 de mayo del 2021	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	37
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Salud Materno-Infantil; Neonatología; Ginecología.		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Colestasis Intrahepática del Embarazo; Compromiso del Bienestar Fetal; morbimortalidad perinatal; amenaza de parto pretérmino; ruptura prematura de membrana; muerte fetal intrauterina.		
<b>RESUMEN:</b>	<p>Introducción: La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad que ocurre en el segundo a tercer trimestre del embarazo y se caracteriza por prurito palmo-plantar y elevación de ácidos biliares. Aunque las manifestaciones maternas son inocuas en el momento agudo de la CIE, se ha asociado a una elevada morbimortalidad perinatal. Metodología: Es un estudio de Prevalencia. Se recolectó información de las historias clínicas de pacientes hospitalizadas en el Hospital Alfredo G. Paulson con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo de enero del 2018 a enero del 2021, y de los recién nacidos que fueron internados en el Hospital del Niño Dr. Roberto Gilbert Elizalde por alguna complicación perinatal. Resultados: Hubo un 66,67% de complicaciones obstétricas. La más prevalente es la ruptura prematura de membrana (RPM) con un 33,33%, seguido de la amenaza de parto pretérmino (APPT) con un 31,48%. La complicación neonatal más prevalente es el parto pretérmino con un 77,19% seguido de distrés respiratorio un 50,88% y bajo peso al nacer en 45,61%. Se presentó 1 caso de la complicación más temida, la muerte fetal intrauterina (MFIU) que equivale al 1,85%. Conclusión: La complicación perinatal más frecuente es el parto pretérmino en 77,19% de los casos. Las principales complicaciones obstétricas fueron la ruptura prematura de membranas y amenaza de parto pretérmino. La prevalencia de morbimortalidad neonatal es 82,46%.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593 99 215 5885; +593 992498419	<b>E-mail:</b> dmenicapianacastillo@gmail.com; mdcpalacios1@gmail.com.	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):</b>	<b>Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio</b>		
	<b>Teléfono: +593997572784</b>		
	<b>E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec</b>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			