

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA DE RESIDENTADO MEDICO Y ESPECIALIZACION**



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y LABORATORIALES DE  
PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN DOS  
PERIODOS DE TIEMPO 2000-2005 Y 2015-2020 EN EL HOSPITAL III SUÁREZ  
ANGAMOS.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTADO POR AMÉRICO BARNARD CASTRO REYNA**

**ASESOR  
Javier Cáceres Del Carpio**

**LIMA-PERÚ 2021**

## **JURADO EVALUADOR DEL PROYECTO DE INVESTIGACION**

### **JURADO**

**Presidente:** PAREDES AYALA BENJAMIN

**Secretario:** RAMIREZ CASTRO FERNANDO LUIS

**Vocal:** FLORES RAGAS CARLOS ALBERTO

**Agradecimiento : A mis padres y esposa.**

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....               | 5  |
| 1.1 Descripción de la realidad problemática:.....          | 5  |
| 1.2 Formulación del problema.....                          | 7  |
| 1.3 Objetivos .....  | 7  |
| 1.3.1 Objetivo General. ....                               | 7  |
| 1.3.1 Objetivos específicos. ....                          | 7  |
| 1.4 Justificación.....                                     | 8  |
| 1.5 Delimitaciones.....                                    | 10 |
| 1.6 Viabilidad.....  | 10 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....                            | 10 |
| 2.1 Antecedentes de la investigación.....                  | 10 |
| 2.2 Bases teóricas.....                                    | 17 |
| 2.3 Definiciones conceptuales .....                        | 23 |
| 2.4 Hipótesis .....  | 24 |
| CAPÍTULO III METODOLOGÍA.....                              | 24 |
| 3.1 Diseño de investigación. ....                          | 25 |
| 3.2 Población y muestra.....                               | 25 |
| 3.2.1 Población. ....                                      | 25 |
| 3.2.2 Tamaño de la muestra. ....                           | 25 |
| 3.2.3 Selección de la muestra.....                         | 25 |
| 3.3 Operacionalización de variables .....                  | 26 |
| 3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos .....   | 31 |
| 3.5 Técnicas para el procesamiento de la información ..... | 31 |
| 3.6 Aspectos éticos.....                                   | 31 |
| CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA.....                     | 32 |
| 4.1 Recursos.....  | 32 |
| 4.2 Cronograma .....                                       | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 4.3 Presupuesto .....                                  | 34 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                       | 35 |
| ANEXOS .....   |    |
| 1. Matriz de consistencia.....                         | 42 |
| 2. Instrumentos de recolección de datos.....           | 45 |
| 3. Solicitud de permiso institucional .....            | 46 |
| . Reporte de Turnitin (Mínimo <25%, Ideal: <10%) ..... | 47 |

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la realidad problemática:

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es una patología asociada a morbilidad y mortalidad perinatal (1)(2), en Perú en el 2000, según ENDES la tasa de mortalidad perinatal era de 23.1 por 1000 nacidos vivos, en ENDES 2015 pasó a ser de 11 por cada 1000 nacidos vivos, si bien es cierto que hay una disminución, aún se mantienen diferencias entre el área rural y urbanas, por eso la importancia de conocer los factores epidemiológicos y por ende el manejo para tener mejores indicadores y mejor calidad de vida.

Actualmente existe un aumento de los casos de fecundación in vitro, y se ha reportado que hay una mayor incidencia de CIG en éstos pacientes, aunque los hallazgos y pronóstico no empeoran con respecto a los embarazos espontáneos(3); sin embargo para embarazos gemelares por FIV en comparación con gemelares espontáneos, la CIG se desarrolla más temprana, hay mayor riesgo de parto prematuro, los recién nacidos tienen tasas más altas de líquido amniótico teñido de meconio, intubación posnatal y admisión en cuidados intensivos(4).

La CIG también se asocia a morbilidad materna ya que se observa un mayor riesgo de preeclampsia (OR 2,58 - 3.75), especialmente entre aquellas en las que aparece a edades gestacionales más tempranas, desde la aparición de CIG pasan 28,7 +-24 días aproximadamente para la aparición de preeclampsia(1)(2), en el Perú, la preeclampsia es una de las principales causas de muerte materna; además la CIG se asocia a mayor riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG) (OR 2.19)(2).

Dentro de los factores de riesgo se encuentra a la obesidad previa al embarazo, según ENDES para el 2016 la frecuencia de obesidad en mujeres fue de 22,5% y es más frecuente que en varones; asociado a sobrepeso puede representar hasta el 43% (5), por eso la importancia de evaluar si hay o no asociación y cómo ha evolucionado en el tiempo, ya que hay estudios que no hallan asociación(6).

En la CIG, el término de la gestación, idealmente debe ser con embarazo a término, aunque hay algunas guías que lo recomiendan a partir de las 36 semanas de edad gestacional (7) por un aumento en la mortalidad a partir de dicha edad. Otros criterios para tener en cuenta son valores en rangos de severidad de los ácidos biliares, historia de óbito fetal en edades gestacionales menores a 36 semanas, etc.

Se sugiere que la CIG aumenta el riesgo de lactantes pequeños para la edad gestacional con una relación inversa con respecto a los valores de ácidos biliares; es más, valores debajo de los criterios para diagnóstico también guardan relación(8).

Debido a que tiene como diagnóstico diferenciales al prurito gestacional, dermatitis atópica, y en nuestro medio a la acarosis, puede ser infradiagnosticado y tener consecuencias desfavorables para el desenlace perinatal, de ahí es importante tener un adecuado entrenamiento, ya que personal no capacitado no le tomará la relevancia pertinente.

Como criterio diagnóstico se usan a los ácidos biliares, en nuestro medio pocos hospitales lo tienen en su laboratorio, y el que se lo toma tiene que costearlo de manera particular, por lo tanto la gran mayoría no lo hace; el precio para cada muestra, en nuestro medio, está por encima de los 70 soles en promedio y, por paciente, a veces se necesitarán más de una prueba para seguimiento.

Los criterios diagnósticos son muy variables(9), por lo que la incidencia va a depender de la guía en que uno se basa, en nuestro medio el acceso a tomas de ácidos biliares es limitado; hay que considerar ésto para no retrasar su diagnóstico. En Reino Unido los ácidos biliares y transaminasas son usados por más del 95% de profesional médico obstetras y parteros para diagnosticar CIG(10).

## 1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con Colestasis Intrahepática Gestacional en dos períodos de tiempo 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III Suárez Angamos?

## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo General.

- Evaluar las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo 2000-2005 y 2015 – 2020 en el Hospital III “Suárez Angamos”.

### 1.3.1 Objetivos específicos.

- Identificar las características clínicas asociados a la colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”.

- Determinar las características epidemiológicas de la colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”.
- Determinar las características laboratoriales de la colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”.
- Identificar cambios significativos de las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III “Suárez Angamos”.
- Determinar las complicaciones perinatales de la colestasis intrahepática gestacional en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020 en el Hospital III “Suárez Angamos”.

#### 1.4 Justificación

En la bibliografía no se encuentran estudios que evalúen si hay un aumento en la frecuencia de ésta enfermedad, aunque hay una revisión en un Hospital de referencia de Argentina que encuentra un aumento en la prevalencia en los últimos 5 años (al 2019)(11). En Chile un estudio encuentra una disminución en la frecuencia de ésta patología y lo asocia al aumento de la concentración de Selenio en plasma(12). En Perú los estudios que evalúan su frecuencia solo se han dado en la Costa y en los últimos años, no hay estudios que evalúen su evolución en el tiempo, importante para la toma de decisiones.



En Perú no se tiene un estudio que abarquen más regiones, como la selva y sierra para tener un panorama más claro con respecto a su frecuencia, a nivel mundial la incidencia es alta en países como Chile y Bolivia(13) que son países vecinos y tienen características sociodemográficas similares a la nuestra.

Es una patología asociada a morbilidad y mortalidad perinatal por lo que amerita un diagnóstico certero e identificación de signos de alarma para su manejo. Se encuentran casos donde gestantes con prurito, teniendo criterios para descartar colestasis intrahepática gestacional no son manejadas adecuadamente durante sus controles y terminan en óbitos fetales(14)(15). Además de mortalidad fetal, también se asocia a partos prematuros(16) y toda la implicancia a que esto conlleva. La admisión en UCIN de los recién nacidos(17) se encuentra elevada. Aunque no se asocia a mayor mortalidad materna durante y después del embarazo, las muertes por enfermedades gastrointestinales están sobrerrepresentadas a los 35 años en promedio posparto(18).

La CIG denota un incremento en los costos en el sistema de salud por varios factores, uno de ellos es debido a que aumenta la frecuencia de cesáreas, en algunas revisiones llega hasta 92% (19), mayor uso de camas UCIN para la atención de recién nacidos (17), etc.

Usar los ácidos biliares como criterio diagnóstico es importante ya que valores por encima de 40umol y más aún mayor a 100umol(20) se asocia directamente a mortalidad fetal, y como mencionamos en nuestro medio no es un examen de fácil acceso.

Para poder detectar de manera temprana esta patología y poder prevenir o disminuir la morbimortalidad perinatal, además de tener profesionales sensibilizados y capacitados es importante tener un Control Prenatal (CPN) de calidad. En Perú entre el 2007 y 2014 únicamente el 64% de embarazadas tuvo más de 4 CPN(21) y 4 de cada 10 mujeres no recibieron un CPN de calidad(22)

## 1.5 Delimitaciones

Paciente con colestasis intrahepática gestacional hospitalizadas entre el 2000 a 2005 y 2015 a 2020 en el Hospital III "Suárez Angamos".

## 1.6 Viabilidad

La Institución autoriza la investigación en sus servicios. Se accederá a historias clínicas en físico y en formato virtual (SGSS).

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes de la investigación

#### Antecedentes Nacionales:

1. En la investigación "Complicaciones fetales en paciente con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018", se encontró una prevalencia del **0,18%**(23), de 23 872 gestantes aproximadamente se encontraron 75 con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional (CIG), de las cuales consideraron solo a 45 paciente. Fue un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Dentro de los hallazgos se encontró que la mayoría se encontraba entre las edades de 15 a 35 años, el 100 % presentó prurito a predominio del 3er trimestre de gestación, ninguna paciente presentó ictericia, el 8,89% tuvo como antecedentes un embarazo anterior con CIG; con respecto a valores de laboratorio, el promedio de ácidos biliares fue de 17,63, bilirrubina directa 0,52, TGO 69,48, TGP 86,12 y hubo 02 óbitos fetales (2.22 %). Como

conclusión la manifestación clínica más frecuente fue el prurito, el 75,56% no presentó ningún factor predisponente, la edad gestacional de término fue de 35,4 semanas de media, donde el 86,67% terminó por cesárea; no hubo relación entre complicaciones fetales y niveles de ácidos biliares o de bilirrubina total.

Como criterio de exclusión se tomó a los que no tenían examen de “ácidos biliares”, esto disminuyó la muestra.

2. En la investigación “Resultados perinatales en pacientes con Colestasis Intrahepática del Embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017” la incidencia encontrada fue de **0,5%(24)**. De un total de 12 556 gestantes, 64 tuvieron el diagnóstico CIE de CIG, y por criterios de inclusión – exclusión tomaron como muestra a 40 pacientes. Fue un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Con respecto a los hallazgos, la mayoría de pacientes tuvo edades entre 25 a 34 años, la edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 35.43 semanas, la edad gestacional media de término de gestación fue de 36,8 semanas; el 60% tuvo sobrepeso, no encontraron casos de obesidad; con respecto a la vía de parto, el 70% fue por cesárea; el 100 % presentó prurito, no encontraron casos de óbito, con respecto a los resultados de laboratorio el 77% tuvo una concentración leve de ácidos biliares (10 – 39,9 umol/L. No se evaluó TGO, TGP, Fosfatasa alcalina, bilirrubinas, antecedentes de obesidad, aumento de peso en gestación.

Cuatro gestantes se excluyeron porque no tenían resultados de ácidos biliares a pesar de que tenían CIE – 10 de CIG. Esto reduce la muestra por lo tanto también los resultados que se buscan. La incidencia de 0,3% a 0,4% a 0,5% entre los años 2015, 2016 y 2017, se ve una tendencia al aumento.

3. En el estudio “Coolestasis Intrahepática de la Gestación y sus complicaciones Materno – Perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – Lima, durante el periodo 2015 – 2016” se encontró que la prevalencia fue de 1.8%(25), a predominio de partos dobles (6%), de un total de 5214 partos. Fue un estudio tipo observacional, descriptivo, retrospectivo. Con respecto a los resultado, se encontró que la edad promedio fue de 31,6 años, el 38,5% tuvo una edad materna mayor de 35 años, la edad gestacional promedio del parto fue de 36.3 semanas, el 100% presentó prurito, el 4,2% tuvo antecedente de colestasis intrahepática gestacional, no se encontraron casos de óbito fetal; con respecto a los exámenes de laboratorio, el promedio de ácidos biliares fue de 51,8 umol/L, TGO 76,42; TGO 118,63; Bilirrubina directa 0,5, no se evaluó fosfatasa alcalina. Dentro de las conclusiones se encontró un incremento en la hemorragia posparto en pacientes con CIG, pero sin diferencias según los niveles de ácidos biliares, además se buscó complicaciones maternas y perinatales, siendo la cesárea (65,6%), el parto pretérmino (51%) y el líquido meconial fluido (26%) los más frecuentes.

Solo el 78,1% presentaron resultados de ácidos biliares, en este estudio no fue necesario que tengan éstos valores para considerarlo CIG.

4. En el estudio “Coolestasis Intrahepática Gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sologuren 2015 - 2016”(26). Encontraron 72 pacientes con colestasis intrahepática gestacional (CIG) entre los años 2015 a 2016, lo ubicaron en la cohorte 1, en la cohorte 2 se tomó a 144 gestantes sin dicha patología. Fue un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo de cohortes. Como conclusión encontraron que la CIG es un factor de riesgo para hemorragia posparto con un RR de 5,56 IC 95% [1,876 – 16,476].

Se consideró a paciente con diagnóstico de CIG a pacientes con prurito generalizado en el tercer trimestre de embarazo, con elevación de ácidos biliares por encima de 10 umol/L y/o alteración de las transaminasas.

5. En el trabajo de investigación “Prevalencia de Colestasis Intrahepática Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013 – 2015”(27). Fue un estudio de tipo descriptivo retrospectivo. Como resultados se encontró una muestra de 38 pacientes de un total de 3785 pacientes, el 79% tenía entre 19 a 34 años de edad; la edad gestacional al diagnóstico fue entre las 37 a 41 semanas (100%), el 100% terminó la gestación por cesárea, el 100% presentó prurito. Como resultado se encontró que la prevalencia fue de 0,01%.

Como criterios diagnósticos se incluyó al prurito y elevación sérica de ácidos biliares, en ningún caso los resultados fueron mayor de 40umol/L, en el 100% se encontró el TGO y TGP por encima del doble de su valor normal.

No se buscó asociación a óbito fetal. En éste estudio podemos ver que la prevalencia es baja, la consideración de ácidos biliares como criterio diagnóstico podría estar disminuyendo la muestra, como podemos ver el 100% tiene alteración de las transaminasas, lo que podría indicar que una fase inicial de la enfermedad primero se altera esto y luego los ácidos biliares.

6. En la tesis “Relación entre resultado neonatal adverso y niveles de ácidos biliares en gestantes con colestasis intrahepática del Hospital Alberto Sabogal Sologuren Callao, 2013 – 2015”(17). Fue un estudio de cohorte retrospectivo de enero del 2013 a diciembre del 2015. Con respecto al nivel de ácidos biliares, se consideró leve de 10 a 39,9 umol/L (64,86%), moderado de 40 – 99,9 umol/L (14,86%) y severo  $\geq$  100 umol/L. Dentro de los resultados se encontró 148 gestantes con el diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG), con una incidencia de 1,09% de una

población de 13 760. El 39,86% presentó sobrepeso el 14%,86% presentó obesidad. Con respecto a exámenes de laboratorio se encontró como media de TGO 72,32, TGP de 90,69, fosfata alcalina de 287,23, bilirrubina total 0,68. La edad gestacional al diagnóstico fue de 34,912. Se concluyó que el nivel de ácidos biliares se asoció a resultados neonatales adversos, como ingreso a UCI, hipoglicemia fetal, hiperbilirrubinemia fetal, distres respiratorio, uso de ventilación mecánica, uso de cánula binasal y presencia de meconio en líquido amniótico; todos con nivel de significancia, cabe resaltar que no hubo ningún caso de óbito fetal.

7. En la investigación “Asociación entre Colestasis Intrahepática Gestacional y complicaciones materno-perinatales entre el periodo 2013 – 2018 en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú”(5). Fue un estudio de tipo casos y controles. En los años de estudio se encontró 78 casos, en promedio 12 casos x años, en el 2017 aumento a 20 y luego disminuyó; el IMC pregestacional con sobrepeso y obesidad representó el 43%; la edad materna media fue de 27 años, la edad gestación media fue de 35 semanas; el 93% tuvo colestasis previa; con respecto a los resultados de laboratorio la media de todos los análisis fue por encima de valores normales; no se encontró ningún caso de óbito fetal.

Se concluyó que el 100 % presentó ácidos biliares elevados, la pacientes tienen un riesgo tres veces mayor de presentar parto pretérmino; lo recién nacidos tienen cuatro veces mayor de tener tinción meconial de líquido amniótico. Sugieren solicitar a toda paciente con colestasis intrahepática gestacional un perfil hepático completo y ácidos biliares totales.

Antecedentes en América:

1. En la investigación “Muerte fetal: experiencia de 10 años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile”(28) se encontró que dentro de las

gestantes con presencia de patologías, la colestasis intrahepática gestacional representó un 13% de muertes fetales. El Objetivo en éste estudio fue conocer la tasa de mortalidad fetal intermedia y tardía en un periodo de 10 años; la muerte fetal intermedia es la que ocurre 22 a 28 semanas de gestación, la tardía es la ocurrida por encima de las 28 semanas o peso mayor de 1 000 gramos.

2. En “Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo”, un estudio de serie de casos, observacional, retrospectivo del 2012 al 2015 en el Instituto Nacional de Perinatología – México. La frecuencia es del 0.1%; el 75% tuvo menos de 33 años. Para el diagnóstico prevaleció la clínica, evaluando si el prurito era a predominio palmoplantar vespertino sin ser necesario el valor de enzimas hepáticas ni los ácidos biliares; con respecto a esto último, solo se pudo realizar en el 48% de gestantes. Se encontró una incidencia mayor de partos pretérminos espontáneos (24%), no se encontró ningún caso de óbito fetal,
  
3. En el trabajo “Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales” en la Clínica Universitaria Bolivariana de Medellín, Colombia entre enero del 2010 y junio 2016, se encontraron 134 gestantes con colestasis, aunque no evaluaron la incidencia de casos ya que no especifican el número total de casos. Fue un estudio de cohorte, retrospectivo. Se encontró una significación estadística con respecto a la edad materna avanzada, embarazo múltiple, inducción del trabajo de parto y finalización del embarazo por cesárea; además el parto pretérmino, bajo peso al nacer, fueron factores independientes asociados. Se concluyó que el decidir terminar el embarazo tiene efectos positivos en la morbilidad y mortalidad neonatal(29).

Antecedentes mundiales:

1. En el estudio “Resultados perinatales de la colestasis intrahepática durante el embarazo: un estudio de casos y controles de 8 años”(30) en un Centro Hospitalario Universitario Francés entre el 2006 y el 2014. Se encontraron 140 casos, con 560 controles, con una incidencia en 08 años de 0.5%. El 92% presentó colestasis leve o moderada basada en el valor de ácidos biliares, resultados similares al de Perú y Latinoamérica; la edad media de las gestantes fue de 29 años, el IMC medio fue de 23,6; la diabetes gestacional en los casos fue del 15,7% y en los controles del 5,1% siendo la diferencia significativa. Como conclusión se encontró una mayor tasa de Síndrome de dificultad respiratoria y morbilidad neonatal entre los recién nacidos del grupo de colestasis; no se encontró ningún caso de muerte fetal.
2. La investigación “Correlación de ácido biliares y aspartato – aminotransferasa con resultados en la colestasis del embarazo”(31) fue un estudio de revisión de tipo retrospectiva entre el 2013 y 2017 en el Centro Médico Newark Beth Israel (NBIMC) en que concluyó una correlación estadísticamente significativa entre los valores de ácidos biliares y niveles elevados de TGO (AST) con resultados perinatales adversos. Se encontraron 61 casos; los ácidos biliares mayores a 37  $\mu\text{mol/L}$  se asocia a parto prematuro espontáneo con una sensibilidad del 100% ( $p = 0,002$ ), los valores de TGO (AST) igual o superior a 62  $\text{UI/L}$  se asociaron al ingreso de recién nacidos a la UCIN con una sensibilidad del 81,30%. El IMC pregestacional guardó una relación inversa con respecto a los valores de ácidos biliares.
3. En el estudio “Prevalencia de la enfermedad hepática en el embarazo y su resultado con énfasis en la colestasis obstétrica: un escenario indio”, se analizó 5947 mujeres embarazadas entre 1997 y el 2008, de ellas 47 tuvieron un embarazo complicado con colestasis, representando el 0.79%.



La edad gestacional promedio de inicio fue a las 31 semanas, hubo un aumento en el parto prematuro, y mayor incidencia de hemorragia posparto.

## 2.2 Bases teóricas

### Definición:

La Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) es la hepatopatía más frecuente en el embarazo, reversible tras el parto, que se caracteriza con prurito generalizado vespertino a predominio de palmas de las manos y plantas de los pies sin exantema asociado a alteraciones en enzimas hepáticas que se da de manera más frecuente en el segundo y tercer trimestre del embarazo(32)(33)(34).

La incidencia a nivel mundial es variable, siendo más frecuente en sudamérica, específicamente en Bolivia y Chile con una incidencia de 9,2 y 4,7 a 6,5 respectivamente; en Estados Unidos es del 0,32, llegando a 5,6 en ciudadanos de ascendencia latina; en China 0,32; en India 0,08; en países europeos en general tiene una incidencia menor de 2, etc. En la población de Bolivia y Chile es más frecuente en Aymaras y Araucanos(35).

La CIG es más frecuente en el tercer trimestre de embarazo, pero se han encontrado casos durante el primer trimestre tan pronto como a las 05 semanas de edad gestacional, por eso la importancia de la sospecha clínica en presencia de síntomas para no retrasar el tratamiento(36).

### Etiopatogenia:

Es multifactorial. Se cree que hay una predisposición genética que ocasiona hipersensibilidad a las hormonas femeninas que ocasiona una

alteración en la función secretora de la bilis(37), se ha identificado un locus para la ascendencia de nativos americanos que se encuentra en cromosoma 2(38). En las pacientes con CIG se evidencia un aumento en la hidroxilación de C17 de la vía esteroide, pero un paso atenuado de liasa 17,20, que son catalizados por la misma enzima CYP17A1, además se ha encontrado una disminución de los niveles de Hormona liberadora de Corticotropina placentaria (CRH), ésta última se encarga de estimular la producción de precursores de hormonas sexuales y esteroides bioactivos en la placenta(34). Su incidencia es mayor en embarazos gemelares(39), además se ve un aumento en gemelares por fertilización in vitro en comparación con espontáneos(4).

En mujeres embarazadas con colestasis se ha encontrado un aumento en la permeabilidad intestinal durante y después del embarazo, esto podría facilitar la absorción de las células de Kupffer de endotoxinas que generarían liberación de sustancias proinflamatorias(40). Hay estudios que lo asocian a la exposición en el primer trimestre a los ftalatos (disruptores endocrinos)(41) que son compuestos químicos que se encuentran como plastificantes de uso común, productos de limpieza y cosméticos. En un análisis retrospectivo a escala poblacional revela el riesgo potencial de colestasis en mujeres embarazadas que toman omeprazol, lansoprazol y amoxicilina(42).

También se asocia a enfermedades hepáticas previas como la hepatitis C(43)

Dentro de los factores ambientales se ha mostrado que hay niveles bajos de Selenio en gestantes con colestasis(12)(44) esto explicaría porque se ha evidenciado una disminución en la prevalencia de la CIG en la población chilena con el paso de los años; es más frecuente en la estación de invierno(45)

Los ácidos biliares podrían activar la vía de receptor de oxitocina, generando contracciones uterinas y por ende estimulando partos

prematuros(46). Con respecto a lo óbitos fetales se cree que puede estar asociado al desarrollo repentino de arritmia fetal ocasionado por el taurocolato, evidenciado en cardiomiocitos de laboratorio(47); el ácido cólico puede generar un aumento brusco en la resistencia de venas coriónicas a nivel placentario y reducir de manera abrupta la perfusión fetal(48). Se encuentran alargamiento del PR en fetos(15).

Efectos fetales:

Ocasiona morbilidad y mortalidad perinatal(1)(2), en una revisión sistemática de 5557 casos de CIG hasta junio del 2018 se encontraron los siguientes resultados perinatales adverso(49):

- Óbito fetal (OR 1,46). Aumentando cuando los ácidos biliares son mayor de 100 umol/L.
- Parto prematuro espontáneo (OR 3,47)
- Parto prematuro inducido (OR 3,65)
- Líquido meconial (OR 2.60)
- Admisión en UCI neonatal (OR 2,12)

Los valores de ácidos biliares se ha asociado un riesgo aumentado de lactantes pequeños para la edad gestacional(8).

Con respecto a las gestantes no se asocia a mortalidad pero si a morbilidad, se asocia a diabetes gestacional, preeclampsia(1)(2), etc; se ha visto que las muertes por enfermedades gastrointestinales están sobrerrepresentadas a los 35 años en promedio posparto(18).

Diagnóstico:

Actualmente el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras no tiene una guía para el manejo de la CIG, el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos sí tiene una guía clínica para el manejo de ésta patología.

Como criterios diagnósticos se usan al prurito generalizado asociado a alteraciones hepáticas como elevación de las transaminasas y ácidos biliares, sin embargo se ha visto que la mitad de gestantes con prurito sin alteraciones de laboratorio luego desarrollarán la CIG (50), por eso es importante que frente a una alta sospecha de CIG con exámenes de laboratorio normal, se hagan controles cada 1 a 2 semanas (32). Los ácidos biliares no solo sirven para diagnóstico, sino también ayudan para el manejo y decisión del término de gestación con la finalidad de disminuir la mortalidad fetal(51). Si no se tienen ácidos biliares, la alanina transaminasa (ALT o TGP) es la que continúa en sensibilidad, la gamma glutamil transferasa (GGTP) generalmente se va a encontrar en valores normales, si está elevado, la CIG se asocia a una etiología de causa genética(52).

El riesgo de muerte perinatal se da con concentraciones máximas de ácido biliar igual o mayor a 100  $\mu\text{mol/L}$ (53)(16), mientras que el riesgo de parto prematuro se da con valores por encima de 40  $\mu\text{mol/L}$ (16), en general a partir de 40  $\mu\text{mol/L}$  hay un peor pronóstico respecto a los resultados obstétricos(54).

Se están estudiando otros marcadores bioquímicos como las isoenzimas de la alcohol deshidrogenasa (ADH de clase I) que pueden tener importancia diagnóstica(55). Otros marcadores en estudio que se asocian son el aumento de la relación de plaquetas con linfocitos (PLR), leucocitosis (WBC), volumen medio de plaquetas (MPV) y disminución de del ancho de distribución de los glóbulos rojos (RDW); el MPV estaba relacionado de manera directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad y se podría usar como predictor en un futuro para la cual se necesitan más estudios(56).

En ausencia de ácidos biliares, los niveles de fosfatasa alcalina (FA) y transaminasas pueden ayudar en el diagnóstico y manejo(57), pero es importante saber que la FA también es producida por la placenta, por lo tanto no representaría de manera fidedigna alteraciones hepáticas.

Diagnósticos diferenciales:

La colestasis intrahepática gestacional genera prurito sin exantema, si hay lesiones es debido al rascado, esto lo ayuda a diferenciar de la erupción atópica del embarazo que ocasiona erupción cutánea seca y roja generalmente el primer trimestre del embarazo(52).

El prurigo gravídico también se da en el tercer trimestre pero no general alteraciones hepáticas ni de ácidos biliares, puede ocasionar pápulas rojo marrón en el abdomen y superficies extensoras de las extremidades(52).

La enfermedad hepática colestásica crónica que son patologías raras, en las cuales no hay resolución del prurito ni disminución de las pruebas hepáticas(58).

El hígado graso agudo del embarazo es una patología severa que también ocasiona prurito generalizado, pero con una evolución aguda y fallo hepático y renal frecuente asociado a hipoglucemia e hiperbilirrubinemia, coagulación intravascular diseminada por lo que además de mortalidad fetal se asocia a mortalidad materna(59).

La preeclampsia – eclampsia, no se asocia a prurito, genera hipertensión arterial, edema, puede generar ictericia, pero de manera tardía, además de alteraciones en las transaminasas, hay plaquetopenia, elevación de LDH, con proteinuria; además de mortalidad fetal, también puede ocasionar muertes maternas (59).

La hepatitis viral, hasta en el 90% son asintomáticos, las transaminasas son mayores a 1 000 U/L (59).

Manejo:

Como primera línea de tratamiento se da con ácido ursodesoxicólico (UDCA), 300 mg de dos a tres veces al día o 10 a 15mg/kg día hasta el parto, con dosis máxima de 21 mg/kg; el control se hace semanal. Aunque el ensayo UK PITCHES no pudo demostrar mejoría en los niveles de ácidos biliares (57), tampoco hubo mejoría en los síntomas maternos ni en resultados perinatales (60). Un estudio sugiere que no se debe impedir la administración de éste medicamento en gestante con clínica clásica de colestasis intrahepática a pesar de bioquímica normal, ya que se ha visto que la mitad de éstas paciente desarrollaran CIG(50).

Aquellos pacientes con pobre respuesta a la terapia con UDCA se los ha asociado con elevación de Syndecan-1 (OR 7,4) y glypican-3 (OR 4,2), además ellos tendrán un aumento de resultados neonatales adversos(61).

La S-adenosil-metionina se puede agregar en casos refractarios, en gestantes con colestasis intrahepática leve (ácidos biliares menor de 40 umol/L) no se ve beneficio en agregarlo al de ácido ursodesoxicólico(62). La colestiramina es una droga de segunda línea, también se podría usar la rifampicina.

Al UDCA disminuye el prurito a la semana y mejora las alteraciones de laboratorio a las 2 a 3 semanas. Para calmar el prurito de manera aguda se puede usar la hidroxicina, en nuestro medio la clorfenamina 4 mg cada 4 a 6 horas, también se puede usar lociones con mentol.

Hospitalización y término de la gestación:

El momento ideal para la hospitalización aún no está claro, pero estudios indican que no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a resultados obstétricos y perinatales, encontrándose que la hospitalización puede ser útil especialmente cuando los niveles de enzimas hepáticas (TGO, TGP) estén elevados (63).

Estudios sugieren terminar la gestación según el valor de ácidos biliares, con valores mayor de 40  $\mu\text{mol/L}$  se recomienda terminar la gestación, aunque si hay respuesta no hay mayor riesgo de resultados perinatales adversos en comparación con aquellos con valores menores(64).

No existe un consenso con respecto al término de gestación, el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos sugiere inducción del trabajo de parto a las 37 + 0 semanas de embarazo; la Sociedad de Medicina Materno Fetal sugiere entre las 37 a 38 semanas, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomendando el parto de las 36 a 37 semanas de gestación. La finalización del embarazo también dependerá de la severidad del cuadro y de la respuesta al tratamiento.

La vía de parto está determinado por las indicaciones obstétricas, las mujeres con CIG entre las 36 a 40 semanas de edad gestacional inducidas para trabajo de parto no tienen mayor frecuencia de partos asistidos u operativos en comparación con los controles inducidos(65), a pesar de esto se encuentra en algunas series que se dan hasta el 92% de cesáreas(19).

Luego del parto es importante tener en cuenta un aumento en la frecuencia de hemorragias(26).

### 2.3 Definiciones conceptuales

- Colestasis intrahepática gestacional:

Forma reversible de colestasis que aparece en el 3er trimestre de embarazo que se resuelve espontáneamente después del parto, característicamente cursa con prurito sin exantema y aumento progresivo de los ácidos biliares(34).

- Gestante:

Periodo que transcurre entre la concepción (fecundación de un óvulo por un espermatozoide) y el parto; durante este período el óvulo fecundado se desarrolla en el útero. En los seres humanos, el embarazo dura aproximadamente 288 días.

- Ácidos biliares:

Los ácidos biliares primarios son los ácidos cólico y quenodesoxicólico, que se conjugan con glicina o taurina antes de secretarse a la bilis. Son el principal componente orgánico de la bilis. Su secreción hacia el canalículo se da a través de transporte activo.

## 2.4 Hipótesis

Las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de la colestasis intrahepática gestacional han variado en pacientes del Hospital III “Suárez Angamos” entre los periodos del 2000-2005 y 2015-2020.

## CAPÍTULO III METODOLOGÍA

### 3.2 Tipo de estudio.



Restrospectivo, observacional, analítico, cuantitativo e inferencial.

### 3.1 Diseño de investigación.

Es retrospectivo debido a que se tomarán datos de años anteriores; observacional porque no se realizará manipulará variables; analítico ya que comparará dos series históricas en la misma institución, cuantitativo porque se expresará numéricamente; y es inferencial ya que utilizará la prueba chi-cuadrado, prueba t-student.

### 3.2 Población y muestra

#### 3.2.1 Población.

- Criterios de inclusión.

- Gestante hospitalizada que cumple con criterios clínicos de colestasis intrahepática en el Hospital III "Suárez Angamos" durante los periodos 2000-2005 y 2015-2020.

- Criterios de exclusión.

- Gestante no hospitalizada.

- Gestante que no cumple con los criterios clínicos de colestasis intrahepática gestacional.

#### 3.2.2 Tamaño de la muestra.

- Sera por conveniencia, dependerá de los casos encontrados.

#### 3.2.3 Selección de la muestra.

- La muestra será seleccionada por conveniencia.

### 3.3 Operacionalización de variables

| VARIABLES  | DEFINICIÓN CONCEPTUAL   | DEFINICIÓN OPERACIONAL   | ESCALA DE MEDICIÓN | TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA | CATEGORÍA O UNIDAD.                                       |
|--|---|--|--------------------|--|---|
| Paciente con colestasis intrahepática gestacional. | Gestante con prurito generalizado a predominio nocturno y en palmas y plantas después de las 20 ss EG asociado o no a alteración del perfil hepático y/o de las ácidos biliares.                  | Gestante con prurito generalizado a predominio nocturno y en palmas y plantas, asociado o no a alteración del perfil hepático ( aumento de TGO O TGP) y/o ácidos biliares. | Nominal            | Cualitativo                            | 0 = Si<br>1 = NO  |
| Edad   | Número de años del paciente al momento de su hospitalización.   | Número de años indicados en historia clínica virtual o registrada en el sistema virtual SGSS.  | Razón              | Independiente<br>Cuantitativo          | Años cumplidos.   |
| Obesidad   | Es el exceso de grasa y se evalúa por la relación entre el peso y la altura. IMC mayor de 30.<br>Las gestantes a menudo se consideran obesas o no obesas en función de su IMC previo al embarazo. | Gestantes que al inicio del embarazo tenían con IMC > 30<br>- GRADO I: 30 – 35.<br>- GRADO II: 35 – 40.<br>- GRADO III: 40 – 45.<br>- GRADO IV: > 45.                      | <b>Ordinal</b>     | Cualitativo                            | 0 = 30 – 35.<br>1 = 35 – 40.<br>2 = 40 – 45.<br>3 = > 45. |
| Colelitiasis                                       | Presencia de cálculos a nivel de la vesícula biliar asociado o no a alteraciones en valores del perfil hepático.  | Gestantes con antecedentes de colelitiasis descrita en historia clínica en físico o en el sistema SGSS.  | Nominal            | Cualitativo                            | 0 = Si<br>1 = NO  |
| Aumento de peso                                    | Aumento de masa corporal determinado por kilogramos en un tiempo determinado.   | Aumento de peso mayor de 15 kg durante la gestación, se determinará por la diferencia entre  | Nominal            | Cualitativo.                           | 0 = Si<br>1 = NO  |

|                      |  |   |         |             |                  |
|----------------------|--|---|---------|-------------|------------------|
|                      |  | el peso al final del embarazo con el peso al inicio.  |         |             |                  |
| Colestasis previa.   | Paciente con antecedente de colestasis intrahepática gestacional en embarazos previos.   | Paciente con antecedente de colestasis intrahepática gestacional en embarazos previos.  | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO |
| Asintomático         | No tener síntomas de una enfermedad.   | Gestante que ingresa por emergencia con diagnóstico de óbito Fetal y asintomática con presencia de ácidos biliares elevados.                                      | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO |
| Prurito              | Picor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse; es un síntoma de ciertas enfermedades de la piel y de algunas de tipo general.         | Sensación de prurito de paciente, ya sea generalizado o a predominio de palmas y plantas de los pies.   | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO |
| Infección de la piel | Conjunto amplio de lesiones en la piel causadas por bacterias, hongos, parásitos. Abarca desde las formas leves (impétigo) hasta las muy graves que ponen en riesgo la vida (fascitis necrosante). | Lesión secundaria debido al rascado de la piel asociada al prurito ocasionado por la colestasis intrahepática gestacional. Abarca desde impétigo, celulitis, etc. | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO |
| Ictericia.           | Coloración amarillenta de la piel y las mucosas que se produce por aumento de bilirrubina en la sangre   | Coloración amarillenta de la piel asociada a hiperbilirrubinemia directa.   | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO |

|  |  |   |        |               |  |
|--|--|---|--------|---------------|--|
|  | como resultado de ciertos trastornos hepáticos.  |   |        |               |  |
| Ácidos biliares (micromol/L)                 | Son derivados del colesterol y segregados con la bilis, que intervine en la digestión de las grasas. La mayoría de los ácidos biliares son absorbidos por la mucosa intestinal y van a parar nuevamente al hígado.                         | Valor de ácidos biliares mayor a 10, se considerará el primer valor tomado.     | Razón. | Cuantitativo  | 0 = Valor entre 10 a 40.<br>1 = Valor mayor de 40.<br>2 = Valor mayor de 100 |
| Alanina aminopeptidasa. (ALT - GPT) UI/L     | Enzima que se encuentra principalmente en el hígado,   | Valor numérico de Alanina aminotransferasa consignado en la Historia Clínica.   | Razón. | Cuantitativo. | 0 = menor de 40<br>1 = entreo 40 – 80<br>2 = > 80                            |
| Aspartato Aminotransferasa. (AST – GOT) UI/L | Enzima que se encuentra en el hígado, el corazón y otros tejidos. Una concentración alta liberada en la sangre puede ser un signos de daño hepático u otras enfermedades. También se llama SGOT y transamina glutámico-oxalacética sérica. | Valor numérico de Aspartato aminotransferasa consignado en la Historia Clínica. | Razón  | Cualitativa   | 0 = menor de 40<br>1 = entreo 40 – 80<br>2 = > 80                            |
| Fosfatasa alcalina                           | Proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos   | Valor numérico de Fosfatasa alcalina consignado en la historia clínica.         | Razón  | Cualitativa   | 0 = <299<br>1 = >299   |

|                             |   |  |         |             |                        |
|-----------------------------|---|--|---------|-------------|------------------------|
|                             | con cantidades más altas abarcan al hígado, vías biliares y huesos.       |  |         |             |                        |
| Bilirrubina directa (mg/dl) | Pigmento biliar que se produce por la reducción de la biliverdina         | Valor numérico de bilirrubina directa consignado en la historia clínica.   | Razón   | Cualitativa | 0 = < 0,5<br>1 = > 0,5 |
| Óbito fetal                 | OMS: Muerte repentina de un feto a las 28 semanas de gestación o después. | Paciente con edad gestacional mayor a las 20 semanas que ingresa al hospital con feto sin signos vitales diagnosticado por ecografía, tocógrafo o durante parto. | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO       |
| Ingreso a UCI neonatal.     | Hospitalización en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.           | Recién nacido admitido en el posparto inmediato (primeras 24 horas de vida) en la Unidad de Cuidados intensivos.   | Nominal | Cualitativo | 0 = Si<br>1 = NO       |

### 3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Para la recolección de información de pacientes con colestasis intrahepática gestacional y factores asociados se utilizará las historias clínicas en físico y el sistema electrónico SGSS del Seguro Social de Salud.

### 3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

El plan de análisis utilizará tablas de frecuencia para las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG): Obesidad, edad, número de gestación, aumento de peso en la gestación, antecedentes de colelitiasis, hígado graso, antecedentes de colestasis gestacional en embarazos previos, pacientes asintomáticos, ictericia, prurito, infecciones dérmicas, óbito fetal.

Además se evaluará el valor de ácidos biliares, bilirrubina directa, transaminasas, fosfatasa alcalina determinando si hay mayor grado de complicaciones (óbito fetal, UCI neonatal) con valores más elevados.

Se aplicará chi-cuadrado o T de Student según sean variables cualitativas o cuantitativas para evaluar diferencias significativas en los dos periodos de tiempo.

### 3.6 Aspectos éticos

La información será recolectada sin evidenciar los nombres de las pacientes, previa autorización del Hospital III "Suárez Angamos".

## CAPÍTULO IV RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1 Recursos

Los gastos que demande el trabajo de investigación serán asumidos por el investigador. Se utilizarán impresiones, fotocopias, lapiceros y movilidad.

### 4.2 Cronograma



| Actividad                          | Noviembre 2020 | Diciembre 2020 | Enero 2021 | Febrero 2021 | Marzo – Junio 2021 | Julio 2021 | Agosto 2021 | Septiembre 2021 |
|------------------------------------|----------------|----------------|------------|--------------|--------------------|------------|-------------|-----------------|
| Priorización de problemas          | ■              |                |            |              |                    |            |             |                 |
| Selección del trabajo a investigar |                | ■              |            |              |                    |            |             |                 |
| Marco teórico                      |                |                | ■          | ■            | ■                  |            |             |                 |
| Recolección de datos.              |                |                |            |              |                    | ■          | ■           |                 |
| Análisis de datos.                 |                |                |            |              |                    |            |             | ■               |
| Resultados y discusiones           |                |                |            |              |                    |            |             | ■               |
| Presentación del trabajo.          |                |                |            |              |                    |            |             | ■               |

### 4.3 Presupuesto

|                               | Cantidad | Costo<br>unitario<br>(Soles) | Total (Soles) | Fuente   |
|-------------------------------|----------|------------------------------|---------------|----------|
| <b>Material de escritorio</b> |          |                              |               |          |
| - Impresiones                 | 300      | 0.1                          | 30            | Personal |
| - Fotocopias.                 | 200      | 0.1                          | 20            | Personal |
| - Lapiceros                   | 3        | 0.5                          | 1.5           | Personal |
| <b>Pasajes</b>                |          |                              |               |          |
| - Gasolina.                   | 20       | 10                           | 200           | Personal |
| - Pasaje                      | 40       | 2                            | 80            |          |
| <b>TOTAL</b>                  |          |                              | <b>331.5</b>  |          |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mor M, Shmueli A, Krispin E, Bardin R, Arbib OS, Braun M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as a risk factor for preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05456-y>
2. Arafa A, Dong J, Arafa A. Hypertension in Pregnancy Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia : a systematic review and meta- analysis gestational diabetes and preeclampsia : a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Pregnancy* [Internet]. 2020;00(00):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/10641955.2020.1758939>
3. Alemdaroğlu S, Baran ŞY, Durdağ GD, Yuksel S, Yetkinel S, Yağınç DA, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : are in vitro fertilization pregnancies at risk ? 2020;7058(May).
4. Çelik S, Çalışkan C. The Impact of Assisted Reproductive Technology in Twin Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Retrospective Cohort Study [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2020;10.105.
5. Flores M. Asociación entre Colestasis Intrahepática Gestacional y complicaciones materno-perinatales entre el periodo 2013 - 2018 en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú. Universidad Ricardo Palma; 2019.
6. Castillejos AB, Salgado JG, Almagro JR. Relationship between Maternal Body Mass Index and Obstetric and Perinatal Complications. 2020;1–14.
7. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, Lacoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):667.e1-667.e5.
8. Li L, Chen W, Ma L, Liu ZB, Lu X, Gao XX, et al. Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants. 2020;1–7.
9. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy:

- Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;231:180–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.041>
10. Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114(1):99–103.
  11. Estiú M, Frailuna M, Dericco M, Otero C. Guía de práctica clínica: Colestasis Intrahepática Gestacional. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá*. 2019;1(4).
  12. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernández I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol*. 2000;32(4):542–9.
  13. Lorente S, Montoro A. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007;30(9):541–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13111695>
  14. Granados M, Torres D. Colestasis Intrahepática Gestacional y óbito fetal. Universidad Norbert Wiener; 2017.
  15. Rodríguez M, Márquez R. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2016;
  16. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Ilio C Di, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers : results of aggregate and individual patient data meta-analyses. :899–909.
  17. Ñaupá L. Relación entre resultado neonatal adverso y niveles de ácidos biliares en gestantes con colestasis intrahepática del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren Callao, 2013 - 2015. Universidad Nacional de San Agustín; 2016.
  18. Hämäläinen S, 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. 2018;1–5.
  19. Gallardo Gaona JM, Lemionet Escanero D, Acevedo Gallegos S, Velázquez Torres B, Ramírez Calvo JA, Camarena Cabrera DM. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol y Reprod Humana*. 2018;32(3):131–7.

20. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Dphil MK, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014;44(0).
21. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience: World Health Organization; 2016.
22. Hernandez-Vasquez A, Vargas R, Bendezu G. Factores asociados a la calidad de la atención prenatal en Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2019;36(2):178–87.
23. Quispe L. “Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018.” Universidad Nacional Federico Villareal; 2018.
24. Condezo L. Resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017. Universidad de San Martín de Porres; 2019.
25. Sánchez D. “Colestasis Intrahepática de la Gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el periodo 2015-2016.” Universidad Nacional de Cajamarca; 2017.
26. Cruz D. Colestasis Intrahepática Gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Universidad Privada Antenor Orrego; 2017.
27. Pacheco A. Prevalencia de Colestasis Intrahepática Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013 - 2015. Universidad Ricardo Palma; 2016.
28. Valdés E, Toledo V, Preisler J. Muerte fetal: experiencia de 10 años en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile Fetal demise: a 10-year experience in Hospital Clínico of the University of Chile. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2008;51(11):656–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013\(08\)76303-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013(08)76303-9)
29. Palacios-Illoriente MA, Ramírez-sierra L, Campo-campo MN, Sanín- JE, Echavarría-restrepo LG, Parra-rodas LM, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. *Ginecol Obstet Mex*.

- 2019;87(9):567–75.
30. Id A, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F, et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy : An 8-year case-control study. 2020;56:1–9.
  31. Beth N, Medical I. Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. 2019;1–7.
  32. Colestasis obstétrica (Green-top Guideline No. 43) <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>. 2011;(43).
  33. Frailuna, M; Etchegaray, M; Estiu, C; Di, L; Betular, A; Navarro, L; Salvo, M. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso FASGO. 2016.
  34. Maternofetal PM. Colestasis intrahepática gestacional. Hospital Clínic - Hospital Sant Joan de Déu - Universitat de Barcelona. Centre de Medicina Fetal - Neonatal de Barcelona. 2020. :1–8.
  35. Geenes V, Williamson C, Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2009;15(17):2049–66.
  36. Salame AA, Jaffal MJ, Mouanness MA, Eddin ARN, Ghulmiyyah LM. Case Report Unexplained First Trimester Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy : A Case Report and Literature Review. 2019;2019.
  37. Arrese M, Macias RIR, Briz O, Perez MJ, Marin JJG. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10(9):1–18.
  38. 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*. 2015;10(6):1–15.
  39. Mei Y, Lin Y, Luo D, Gao L, He L. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy. 2018;1–5.
  40. Reyes H, Zapata R, Hernández I, Gotteland M, Sandoval L, Jirón MI, et al. Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of Pregnancy? *Hepatology*. 2006;43(4):715–22.
  41. Wang J, Gao H, Sheng J, Tao X, Huang K, Zhang Y. Urinary concentrations of phthalate metabolites during gestation and intrahepatic cholestasis of

- pregnancy : a population-based birth cohort study. 2020;(81).
42. Zhang Y, Shi D, Abagyan R, Dai W, Dong M. Population Scale Retrospective Analysis Reveals Potential Risk of Cholestasis in Pregnant Women Taking Omeprazole , Lansoprazole , and Amoxicillin. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* [Internet]. 2019;11(2):273–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00335-w>
  43. Birchall C, Prentice D, Pauli J. Case Reports in Women ' s Health Elevated international normalized ratio ( INR ) and new diagnosis of hepatitis C associated with severe intrahepatic cholestasis of pregnancy ( ICP ): A case report. 2020;26.
  44. Ribalta J, Reyes H, Hernández I, et al. Puede influir una carencia de selenio en la patogenia de la colestasis gravídica? [Can a selenium deficiency affect the pathogenesis of cholestasis in pregnancy?]. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18(3):114-120.
  45. Fagan EA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999;3:603-632.
  46. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(2):577–82.
  47. Williamson C, Sheikh S, Kadir A. Bile Acid Signaling in Fetal Tissues : Implications for Intrahepatic Cholestasis. 2011;58–61.
  48. Sepiilveda WH, Gonziilez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. 1991;42:211–5.
  49. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Illio C Di, Chambers J, et al. Articles Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers : results of aggregate and individual patient data meta-analyses. :1–11.
  50. Morton A, Laurie J. The biochemical diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2018;
  51. Francisco S, Francisco S. Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of. 1937;
  52. Williamson C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2014;124(1):120–33.
  53. Mascio D Di, Quist-nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy : a

- systematic review. 2019;7058.
54. Guszczynska-losy M, Wirstlein PK, Wender-ozegowska E, Kedzia M. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. 2020;91(5):269–76.
  55. Jelski W, Piechota J, Orywal K, Mroczko B. The Alterations in Alcohol Dehydrogenase Activity in the Sera of Women With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. 2020;2001:1997–2001.
  56. Pekin O. Can we predict severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy using inflammatory markers ? Enflamatuvar belirteçleri kullanarak gebelik kolestazının. 2017;1–6.
  57. Singh LCG, Sidhu MK. Cholestasis of Pregnancy : A Prospective Study. :7–9.
  58. Ajne G. Chronic cholestatic liver disease and pregnancy - not to be confused with intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2020;
  59. Valde V, Rodrı C. Hígado graso agudo del embarazo, una patología infradiagnosticada. A propósito de 2 casos clínicos. Prog Obstet Ginecol. 2015;58(2).
  60. Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszczak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy ( PITCHES ): a randomised controlled trial. 2019;6736(19):1–12.
  61. Guler B, Ozler S, International PD, Ozler S. Increased syndecan-1 and glypican-3 predict poor perinatal outcome and treatment resistance in intrahepatic cholestasis. 2019;
  62. Triunfo S, Tomaselli M, Ferraro MI, Sassara GM, Carrozza C, Triunfo S, et al. Does mild intrahepatic cholestasis of pregnancy require an aggressive management ? Evidence from a prospective observational study focused on adverse perinatal outcomes and pathological placental findings. 2020;7058.
  63. Ozyuncu O, Orgul G, Ozten G, Yurdakok M, Beksac MS. Outpatient versus inpatient follow-up for intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2019;289–93.
  64. Yang J, Chen C, Liu M, Zhang S. Women successfully treated for severe intrahepatic cholestasis of pregnancy do not have increased risks for adverse perinatal outcomes. 2019;27(June):1–8.



65. Mbbs JRW, Mrcog LC, Pgc FC, Breeze ACG, Mrcog MB, Frca NL, et al. Operative delivery rates following induction of labour for obstetric cholestasis. 2011;66–9.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de pacientes con Colestasis Intrahepática Gestacional en dos periodos de tiempo 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III Suárez Angamos.

| PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN  | OBJETIVOS   | VARIABLES E INDICADORES  | METODOLOGÍA   | POBLACIÓN Y MUESTRA  |
|--|---|--|---|--|
| ¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las pacientes con CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015-2020, en el Hospital III | <p><b>Objetivos Generales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluar las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las pacientes con CIG en dos periodos de tiempo 2000-2005 y 2015 – 2020 en el Hospital III “Suárez Angamos”.</li> </ul> | <p><b>Características clínicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asintomático.</li> <li>- Prurito.</li> <li>- Infección de la piel</li> <li>- Ictericia</li> </ul> | <p><b>Tipo de estudio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospectivo, observacional, analítico, cuantitativo e inferencial.</li> </ul> | <p><b>Población:</b></p> <p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestante hospitalizada que cumple con criterios clínicos de CIG hospitalizada en el Hospital III “Suárez Angamos” durante los periodos 2000-2005 y 2015-2020.</li> </ul> |

|                         |   |   |  |   |
|-------------------------|---|---|--|---|
| <p>“Suárez Angamos”</p> | <p><b>Objetivos específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar las características clínicas asociados a la CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”.</li> <li>- Determinar las características epidemiológicas de la CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”.</li> <li>- Determinar las características laboratoriales de la CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020, en el Hospital III “Suárez Angamos”. Identificar cambios significativos de las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales</li> </ul> | <p><b>Características epidemiológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Colelitiasis</li> <li>- Aumento de peso</li> <li>- Hígado graso no alcohólico</li> <li>- Colestasis previa</li> </ul> <p><b>Características laboratoriales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ácidos biliares.</li> <li>- Alanina aminopeptidasa.</li> </ul> | <p><b>Diseño de investigación:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es retrospectivo, observacional, analítico, cuantitativo e inferencial.</li> </ul> | <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gestante no hospitalizada.</li> <li>- Gestante que no cumple criterios clínicos de CIG.</li> </ul> <p><b>Tamaño de la muestra:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dependerá de los casos encontrados. La selección será por conveniencia.</li> </ul> |
|-------------------------|---|---|--|---|

|  |   |   |  |  |
|--|---|---|--|--|
|  | <p>de las pacientes con CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III "Suárez Angamos".</p> <p>- Identificar cambios significativos de las características clínicas, epidemiológicas y laboratoriales de las pacientes con CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015-2020 en el Hospital III "Suárez Angamos".</p> <p>- Determinar las complicaciones perinatales de la CIG en dos periodos de tiempo, 2000-2005 y 2015 – 2020 en el Hospital III "Suárez Angamos".</p> | <p>- Aspartato aminotransferasa.</p> <p>- Fosfatasa alcalina.</p> <p>- Bilirrubina directa.</p> <p><b>Complicaciones perinatales:</b></p> <p>- Óbito fetal.</p> <p>- UCI neonatal</p> |  | <p><b>Instrumentos:</b></p> <p>- Historias clínicas en físico o a través del sistema SGSS.</p> |
|--|---|---|--|--|

## 2. Instrumentos de recolección de datos

| PACIENTE CON<br>COLESTASIS<br>INTRAHEPÁTICA<br>GESTACIONAL | Obesidad  | Edad | Número de gestación | Aumento de peso en la gestación | Antecedentes de colelitiasis | Hígado graso | Antecedentes de colestasis intrahepática gestacional | Asintomáticos | Ictericia | Prurito | Infecciones dérmicas | Óbito fetal. | UCI neonatal | Ácidos biliares | Bilirrubina directa | TGO | TGP | FOSFATASA ALCALINA |  |
|--|---|------|---------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------|--|---------------|-----------|---------|----------------------|--------------|--------------|-----------------|---------------------|-----|-----|--------------------|--|
|  | 2000-2005   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 1   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 2   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 3   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 4   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | ...   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 2015 - 2020   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 1   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 2   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 3   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | 4   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | ...   |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |
|  | * En los espacios en blanco se colocará números del "0" al "2" según sea el valor asignado determinado en la operacionalización de variables. |      |                     |                                 |                              |              |  |               |           |         |                      |              |              |                 |                     |     |     |                    |  |

### 3. Solicitud de permiso institucional

**SOLICITA: Permiso para realizar Trabajo de Investigación.**

Dr, \_\_\_\_\_

Director del Hospital III "Suárez Angamos"

Yo, Américo Barnard Castro Reyna, identificado con DNI N° 70429506, CMP 77681, médico residente de Tercer año de Ginecología y Obstetricia del Hospital III Suárez Angamos. Ante Ud. Respetuosamente me dirijo:

Por medio de la presente aprovecho para saludarlo muy cordialmente y a la vez solicitarle autorización para la realización de recolección de datos para el trabajo de investigación **"COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN DOS PERIODOS DE TIEMPO 2000-2005 Y 2015-2020 EN EL HOSPITAL III SUÁREZ ANGAMOS"** para optar el título de especialista en Ginecología y Obstetricia.

Sin otro particular, le agradezco de antemano la atención a mi solicitud.

Atentamente,

---

Américo Barnard Castro Reyna.  
Médico Residente - Ginecología y Obstetricia.  
Hospital III Suárez Angamos.

. Reporte de Turnitin (Mínimo <25%, Ideal: <10%)

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y LABORATORIALES DE PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN DOS PERIODOS DE TIEMPO 2000-2005 Y 2015-2020 EN EL HOSPITAL III SUÁREZ ANGAMOS

### INFORME DE ORIGINALIDAD



### FUENTES PRIMARIAS

|   |  |    |
|---|--|----|
| 1 | <a href="http://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a><br>Fuente de Internet                 | 2% |
| 2 | Submitted to Universidad Ricardo Palma<br>Trabajo del estudiante   | 1% |
| 3 | <a href="http://repositorio.unfv.edu.pe">repositorio.unfv.edu.pe</a><br>Fuente de Internet               | 1% |
| 4 | <a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a><br>Fuente de Internet               | 1% |
| 5 | <a href="http://repositorio.usmp.edu.pe">repositorio.usmp.edu.pe</a><br>Fuente de Internet               | 1% |
| 6 | <a href="http://repositorio.unsa.edu.pe">repositorio.unsa.edu.pe</a><br>Fuente de Internet               | 1% |
| 7 | <a href="http://ginecologiayobstetricia.org.mx">ginecologiayobstetricia.org.mx</a><br>Fuente de Internet | 1% |
| 8 | <a href="http://vsip.info">vsip.info</a><br>Fuente de Internet   | 1% |

|    |   |      |
|----|---|------|
| 9  | Submitted to National University College - Online | 1 %  |
|    | Trabajo del estudiante                            |      |
| 10 | www.cancer.gov                                    | 1 %  |
|    | Fuente de Internet                                |      |
| 11 | www.viatusalud.com                                | <1 % |
|    | Fuente de Internet                                |      |
| 12 | rpmesp.ins.gob.pe                                 | <1 % |
|    | Fuente de Internet                                |      |
| 13 | alerta.salud.gob.sv                               | <1 % |
|    | Fuente de Internet                                |      |
| 14 | riul.unanleon.edu.ni:8080                         | <1 % |
|    | Fuente de Internet                                |      |
| 15 | www.elsevier.es                                   | <1 % |
|    | Fuente de Internet                                |      |

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias = 20 words

Excluir bibliografía

Activo