

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



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

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

PACHECO ESLAVA, ANGÉLICA MARÍA

**Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas
DIRECTOR DE TESIS**

**Mg. German Pomachagua Pérez
ASESOR**

LIMA-PERÚ

2016

AGRADECIMIENTO

A Dios, por esta vida, por las experiencias vividas y por cada una de las personas que forman parte de mi camino.

A mis padres William y Pilar, por los maravillosos recuerdos de mi infancia, por el carácter heredado, por los valores inculcados, por cultivar mi fortaleza y por el apoyo constante.

A mis hermanas Katia, Alexandra y Jeasmina, mis amigas, cómplices de travesuras. Gracias por el cariño y paciencia.

A mi esposo Emanuel, por darme el honor de convertirme en madre, por ser el que llena mi espacio de emociones, por mantenerse a mi lado, por disfrutar de mis logros, acompañar mis tristezas y por ser el firme soporte en mis pasos.

A mi hija Alba Sofía, por darme siempre una razón para sonreír aún en la adversidad, por ser mi principal fuente de amor y paz.

A mis abuelos Wenceslao e Ysolina, que permitieron que me sienta hija antes que nieta, que estuvieron atentos en cada paso, porque cuando se me agotaban las fuerzas estuvieron ahí para demostrarme que sí se puede.

A mis tías Miriam y Nérida, por acompañarme desde siempre siendo tías – amigas. Sin su apoyo en esta última etapa, el presente logro hubiera sido más difícil de alcanzar.

DEDICATORIA

De manera especial, este esfuerzo se lo dedico a mi Nona, pues por ella descubrí que *lo esencial es invisible a los ojos*. Una mujer de virtudes infinitas y de gran corazón que llenó mis días de amor. Aunque ya no este presente cada logro mío es también suyo.

A mi esposo e hija, porque son mi amor, mi inspiración y mi impulso a ser mejor.

A mis padres y hermanas, por el cariño y calidez de familia, por su apoyo y consejo.

RESUMEN

La Colestasis intrahepática gestacional (CIG) es una patología propia del tercer trimestre del embarazo, caracterizada por prurito y elevación sérica de los ácidos biliares. Aunque constituye una enfermedad benigna para la madre, puede tener graves implicancias para el feto.

Objetivo principal: Determinar la prevalencia de CIG en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013- 2015.

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

Resultados: La prevalencia de CIG es de 0.01% de CIG, 79% de pacientes en el rango de 19-34 años, el 100% desarrolló CIG en el tercer trimestre de gestación y presentó prurito palmo plantar, el 71% presentó ABT en el rango de 20-40 umol/l.

Palabras Claves: colestasis intrahepática gestacional, prurito palmo plantar, ácidos biliares totales, transaminasas hepáticas.

ABSTRACT

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is a common pathology during the third trimester of pregnancy, it is characterized by pruritus and high bile acid values. Maternal outcomes are good, but fetal outcomes can be devastating.

Main objective: To determine the prevalence of ICP at the Hospital Santa Rosa, during the period 2013-2015.

Materials and Methods: A retrospective descriptive study was performed, with a sample of 38 patients diagnosed with ICP. Patients who presented pruritus and a rise in seric bile acid values were included. The variables studied were: sociodemographic and obstetrical characteristics, clinical manifestations, alterations in laboratory findings and important background.

Results: ICP prevalence is 0.01%, 79% of the patients are in the age range between 19-34 years old, 100% of the patients presented ICP during the third trimester of pregnancy and pruritus of the palms of the hands and soles of the feet. 71% of TBA values were in the range between 20-40umol/L.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, palms and sole pruritus, total bile acids, hepatic transaminases.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	6
1.1 Planteamiento del Problema	6
1.2 Formulación del problema	8
1.3 Justificación de la investigación	8
1.4 Delimitación del problema	9
1.5 Objetivos de la investigación	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	10
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	10
2.2 BASES TEÓRICAS	14
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	32
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	32
3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	32
3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	32
3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	33
3.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	33
3.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	34
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	43
CONCLUSIONES	43
RECOMENDACIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	49

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del Problema

La Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) es una patología que presenta una alta prevalencia en América Latina (Bolivia, Chile) y países escandinavos. Varía de 0.1 a 1.5% en los demás países europeos, Estados Unidos, Canada y Australia. Es muy rara en mujeres de raza negra y oriental. En Chile la prevalencia es de 25% en la raza india mapuche y 11.8% en la raza aimara; mientras que en Bolivia se da en el 13,8% de gestantes de raza aimara y 4.3% de raza quechua.

La CIG aparece en el segundo o tercer trimestre del embarazo y tiene como síntoma principal el prurito; de inicio palmo-plantar, que llega luego a los brazos, a las piernas y eventualmente al tronco y rostro. Entre otros síntomas están la ictericia (10-25%), coluria, hipocolia, náuseas y vómitos.

Esta enfermedad tiene un carácter benigno para la madre y presenta una baja morbi-mortalidad materna, siendo reversible espontáneamente tras el parto. Sin embargo, las consecuencias pueden ser graves para el feto, presentándose un aumento de riesgo de parto pretérmino, hipoxia fetal, presencia de líquido amniótico meconial, y muerte fetal intraútero. Razón por la que una paciente con CIG se considera como una gestante de alto riesgo, requiriendo hospitalización para tratamiento y monitoreo fetal, siendo necesaria incluso la interrupción del embarazo, para procurar la vida del feto.

La patogénesis de la CIG es desconocida hasta el momento, pero se asocian factores hormonales, genéticos y ambientales. Además de la

historia familiar (33-50 %), segundo episodio (40-70%) y el uso previo de anticonceptivos orales. Así también la patogénesis de la muerte fetal por CIG no es del todo comprendida, estudiándose la influencia de los estrógenos, de la progesterona y de la acción tóxica de los ácidos biliares para el feto.

El perfil hepático de una paciente con CIG cambia, presentando una elevación de los ácidos biliares y de las transaminasas, que son los que llevan al diagnóstico oportuno, pues dicha elevación se da incluso antes de la aparición de los síntomas, con una resolución espontánea al culminar la gestación.

Aproximadamente 15 años atrás, la CIG no se consideraba dentro de los diagnósticos diferenciales debido a la baja prevalencia que se conocía para nuestro continente y más aún para nuestro país, sin embargo debido a que ahora se conoce más de esta enfermedad es que puede evaluar mejor a las pacientes, permitiendo el manejo oportuno de la unidad materno-fetal.

Es precisamente en estos últimos años que se viene observando una mayor prevalencia de casos, razón por la que toma importancia la presente investigación, pues el conocer las estadísticas de una enfermedad conlleva al mejor manejo de esta, teniendo en consideración las necesidades de exámenes de laboratorio, medicamentos para el manejo correspondiente, el tiempo máximo para tener una confirmación diagnóstica, entre otras medidas. Además, se trata de una enfermedad que afecta no solo a una persona, sino a dos y de no hacerse un diagnóstico oportuno, las mayores complicaciones las presenta el feto.

Ante lo descrito, se plantean las siguientes preguntas, con la finalidad de determinar, establecer, describir y conocer a profundidad la problemática planteada.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles es la prevalencia de CIG en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015?

1.3 Justificación de la investigación

La CIG es una patología cuya prevalencia se reporta alta en países de nuestro continente, tales como Bolivia y Chile; sin embargo, no existen antecedentes de estudio de esta entidad nosológica en nuestro medio. Es una enfermedad que a pesar no tener complicaciones para la madre, éstas pueden ser incluso mortales para el feto, razón por la que cobra importancia el diagnóstico y manejo oportuno.

En la patología de la CIG se describe una asociación con factores hormonales, genéticos y ambientales (siendo éstos dos últimos determinantes de las características raciales) y al no haber estudios de la prevalencia de esta patología en la población peruana (teniendo un 35% de población indígena), se crea la necesidad de investigación, pues al interior del país existe un alto porcentaje de gestantes que no tienen acceso al sistema de salud implicando esto el desarrollo de la enfermedad sin el tratamiento adecuado, conllevando esto a serias complicaciones fetales.

1.4 Delimitación del problema

El estudio tiene lugar en el Hospital Santa Rosa, nivel III- 1, ubicado en el distrito de Pueblo Libre. Se seleccionaron a las gestantes con diagnóstico de CIG hospitalizadas en el servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), del departamento de Gineco-Obstetricia, en los años 2013, 2014 y 2015.

1.5 Objetivos de la investigación

1.5.1. Objetivo general

Determinar la prevalencia de Colestasis Intrahepática Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015.

1.5.2. Objetivos específicos

- Determinar la características sociodemográficas (edad procedencia, raza, etc) de la población de estudio.
- Definir las características obstétricas (edad gestacional, paridad, etc) de las gestantes en estudio.
- Establecer las manifestaciones clínicas (prurito, ictericia, etc) de las pacientes con diagnóstico de CIG.
- Determinar las alteraciones en los exámenes de laboratorio (ácidos biliares totales, bilirrubina total y directa, etc) de las pacientes con diagnóstico de CIG.
- Conocer los antecedentes de importancia para el desarrollo de CIG (CIG previa, uso de anticonceptivos orales, etc) de la población de estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

- a. Dr. Pedro A. Poma (2013), publica el artículo ***Colestasis del embarazo***, en la Revista peruana de Ginecología y Obstetricia, en donde menciona que la CIG causa prurito severo en la embarazada, con niveles elevados de bilirrubina, enzimas hepáticas y ácidos biliares. La CIG se presenta comúnmente en el tercer trimestre de la gestación porque en ese momento tanto los estrógenos como la progesterona, alcanzan ambas sus valores más altos, por lo que existe una asociación también con los embarazos múltiples (pues estos generan niveles hormonales más altos). Hace mención de que evidencia de una interacción entre la disfunción en los transportes caniculares ABC (por alteraciones genéticas) y los niveles hormonales elevados; explicando así la mayor incidencia de CIG en ciertas familias y en ciertos grupos étnicos y la alta recurrencia de esta complicación en embarazos siguientes.

Además, agrega que entre los efectos fetales se incluye la muerte fetal súbita, basándose en un estudio en E.E.U.U. en el que la tasa de muertes fetales es 6,5/1000 nacimientos vivos, mientras que en embarazadas con CIDE la tasa de muertes fetales es 2 a 4 veces más alta que la mortalidad promedio. El tratamiento con UDCA, como el parto a las 37 semanas de gestación alivian los síntomas maternos, mejorado así los resultados fetales. Recomienda que las mujeres con diagnóstico de CIG reciban un seguimiento prolongado, por el riesgo mayor de desarrollar problemas hepatobiliares, en comparación con las mujeres de embarazos normales(1).

- b. Dra. María Rosa Cruells Alvarez, Dra. Valentina Zubiaurre (2014), publican la revisión clínica ***Colestasis intrahepática del embarazo***, en la que refiere que la variabilidad de la incidencia es de 1/1000 a 1/10000 embarazos dependiendo de varios factores: antecedentes familiares, edad mayor de 35 años, antecedente personal de CIE o colestasis ante ingesta de ACO, procedencia geográfica y grupos étnicos.

La CIG se caracteriza por una elevación hormonal y de los ácidos biliares totales (ABT), explicándose esto por mutaciones en cualquiera de los siguientes genes: ABCB11, ABCC2, ABCB4, ABCC2, ATP8B1, que codifican bombas, receptores y transportadores alteran la secreción o metabolismo de AB y hormonas.

Existe evidencia de que por cada incremento de 1 a 2 mcm/L en el dosaje de AB, se incrementa en 1 a 2% el riesgo de resultados adversos y que el riesgo real es indiscutible por encima de los 40 mcm/L (aún más si existen comorbilidades como la diabetes gestacional o pre-eclampsia). Es por ello que recomiendan la inducción del parto a partir de la semana 36-38 en las gestantes cuyo prurito sea intratable y/o que presenten niveles de AB mayores de 40 mcm/L. por otro lado, si hay respuesta al tratamiento y los AB no alcanzan las cifras antedichas, se puede continuar la gestación(2).

- c. Silvia Lucangioli, Valeria Tripodi (2013), publican la investigación ***Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: The Usefulness of Serum Bile Acid Profile for Diagnosis and Treatment***, en la que se refiere que no hay suficiente evidencia de que el valor de los ABT sean tan eficientes en el diagnóstico de CIG como se esperaba. Puesto que una sola toma de ABT, podría reemplazarse por un perfil de los ácidos biliares o por el

cálculo de la relación entre 2 ácidos biliares en particular. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo con cuál es el ácido biliar que provee mayor información, posiblemente debido a las diferencias en los métodos de estudio, además de la influencia de las características étnicas que pueden tener influencia en los perfiles de ácidos biliares en las diferentes poblaciones a lo largo del mundo.

Investigaciones previas como la de Laatikainen et al. (1978), Brites et al. (1998), Bacq et al. (1995) demostraron la marcada predominancia del Ácido cólico en la CIG, mientras que Castaño et al (2006), demostró la presencia de Ácido Litocólico como el ácido biliar más importante en este desorden. Brites et al. (1998), encontró que las elevaciones en el ácido glicólico provee un examen bioquímico altamente sensible para el diagnóstico de CIG, con un 95 % de eficiencia, pero a su vez establece que los valores del ácido taurocólico tienen una eficiencia del 100%

Heikkinen (1983) y luego Brites et al. (1998) hallaron que la razón entre el Ácido cólico y el Ácido quenodesoxicólico llega a 8:1 en la CIG, mientras que en embarazos normales dicha relación es de 4:1(3).

- d. La Universidad de Chile (2000) publica la revisión clínica ***Colestasis intrahepática del embarazo***, en la que se describe la CIG como la manifestación de la disminución de la capacidad excretora del hepatocito a nivel canalicular, lo que se traduce en la disminución del clearance de aniones orgánicos, siendo estos cambios mediados por estrógenos orgánicos producidos por la placenta al inicio del tercer trimestre (semana 28 a 30), los cuales revierten a los 8 a 10 días del puerperio, razón por la que la CIG revierte por sí sola días después del parto.

Se enfoca en que el factor central determinante del cuadro es el nivel de hormonas sexuales, sobre lo que actúan los factores de susceptibilidad genética y factores ambientales que determinan la acción pruriginosa y/o colestásica(4).

- e. Rafael González-Blanco, Águeda Sofía Mortara-Gómez, Alfonso Martínez-Uribe, Rosa Arias-Loza, Augusto Sanginés-Martínez (2013), publican ***Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía.***

Caso que trata de una paciente de 25 años de edad, con embarazo de 32 semanas, con prurito intenso e ictericia, alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y en el perfil de lípidos, con diagnóstico presuntivo de colestasis intrahepática del embarazo. Permaneció en seguimiento semanal con análisis bioquímicos, pruebas de bienestar fetal, tratamiento sintomático y finalización del embarazo por vía abdominal a las 35 semanas, por falta de mejoría clínica, aumento en las alteraciones bioquímicas y restricción del crecimiento intrauterino, previa inducción de la madurez pulmonar fetal, con buen resultado obstétrico y perinatal.

El diagnóstico definitivo se estableció con base en la información de la biopsia hepática, cuyo reporte histopatológico fue de hepatitis crónica, con cambios moderados de actividad y de regeneración con índice de Knodell III, colestasis extracelular y peliosis difusa. Se encontraron datos compatibles con colestasis intrahepática del embarazo. La paciente presentó mejoría clínica y de laboratorio en las primeras 72 horas postcesárea y salió del hospital al cuarto día de puerperio porque su

evolución fue adecuada. Al séptimo día habían cedido el prurito y la ictericia. A la quinta semana del puerperio la paciente permanecía asintomática y con normalización de pruebas bioquímicas(5).

2.2 BASES TEÓRICAS

La Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) aparece durante el segundo o tercer trimestre del embarazo y se caracteriza por presentar entre sus síntomas, el prurito, que comienza en las palmas de las manos y en las plantas de los pies, llegando luego a los brazos, a las piernas y eventualmente al tronco y rostro. Entre otros síntomas están la ictericia (17-75%), el eritema palmar y las telangiectasias.(3)

Esta enfermedad tiene un carácter benigno para la madre y presenta una baja morbi-mortalidad materna, siendo reversible espontáneamente tras el parto. Por otro lado, las consecuencias pueden ser graves para el feto, presentándose un aumento de riesgo de parto pretérmino, hipoxia fetal, presencia de líquido amniótico meconial, y muerte fetal intraútero(4), (5). Razón por la que una paciente con CIG se considera como una gestante de alto riesgo, requiriendo hospitalización para tratamiento y monitoreo fetal, siendo necesario incluso la interrupción del embarazo, para procurar la vida del feto(1).

La patogénesis de la CIG es desconocida hasta el momento, asociándose factores hormonales, genéticos y múltiples causas, como la historia familiar (33-50 %), segundo -episodio (40-70%), uso previo de anticonceptivos orales y se ha observado una mayor posibilidad de desarrollar CIG en embarazos múltiples(6). Así también la patogénesis de la muerte fetal por CIG no es del todo comprendida, estudiándose la influencia de los estrógenos, de la progesterona y de la acción tóxica de los ácidos biliares para el feto(7).

Diversos exámenes de laboratorio en la paciente con diagnóstico de CIG cambian, presentando una elevación de los ácidos biliares y de las transaminasas, que son los que llevan al diagnóstico oportuno, pues dicha elevación se da incluso antes de la aparición de los síntomas, con una resolución espontánea al culminar la gestación.

Aproximadamente 15 años atrás, la CIG no se consideraba dentro de los diagnósticos diferenciales debido a la baja prevalencia que se conocía para nuestro continente y más aún para nuestro país, sin embargo debido a que ahora se conoce más de esta enfermedad es que puede evaluar mejor a las pacientes, permitiendo el manejo oportuno de la unidad materno-fetal.

Históricamente primero se tomó cuenta de la ictericia en el curso de embarazo asociándosele rápidamente la existencia de prurito; como ambas manifestaciones pueden ser expresiones de colestasis se englobó a estas como colestasis gravídica o del embarazo descrita por primera vez en 1883 por Ahlfeld(5),(6). Sus causas son poco claras, sin embargo podemos distinguir factores etiológicos, factores predisponentes y precipitantes y por otro lado las consecuencias y efectos sobre la madre, el niño y la atención del embarazo.

La CIG es la manifestación de la disminución de la capacidad excretora del hepatocito a nivel canalicular que se traduce en la disminución del clearance de aniones orgánicos, estos cambios serían mediados por estrógenos orgánicos producidos por la placenta al inicio del tercer trimestre (semana 28 a 30), los cuales revierten a los 8 a 10 días del puerperio.

EPIDEMIOLOGÍA

La CIG ha sido reconocida como entidad nosológica en muchos países (China, Pakistán, Israel, Francia, etc.), sin embargo su frecuencia tiene una distribución epidemiológica característicamente alta en Chile y Suecia (14 y

2% respectivamente) en relación a las cifras de incidencia mundiales que oscilan entre 1 y 2 casos por cada 10.000 partos. En Bolivia la prevalencia en general es 9,2%, en mujeres aimaras 13,8%, en quechuas 4,3% y en blancas 7,8%. Es de muy rara presentación en las razas negra y oriental (China, Japón, Corea)(14),(5).

Estudios prospectivos en Chile han mostrado una prevalencia similar en zonas geográficas muy alejadas con ambiente geográfico y clima heterogéneos pero con una población predominantemente caucasoide, sin embargo al estratificar la población usando marcadores genéticos, se estableció que esta enfermedad es mucho más frecuente en la raza araucana (24 a 27% en estudio realizado por el Dr. H. Reyes)(5).

Más frecuente en mujeres añosas, multíparas, embarazos múltiples y mujeres con antecedentes de colestasis tras la toma de anticonceptivos hormonales(15). Suele ser recurrente, apareciendo en todos los embarazos aunque su severidad puede variar de un embarazo a otro.

Una serie de estudios han demostrado una disminución de la prevalencia y letalidad por CIE, variando desde un 20% en la década del setenta a un 2,5 a 3% en la década actual.

Todas estas indagaciones epidemiológicas tienen como meta por un lado, constituir posibles claves para la etiopatogenia de la enfermedad, pero también tiene una importancia práctica en la programación de acciones de salud preventiva y curativa.

ETIOLOGÍA

La causa de esta patología aún no ha sido establecida pero hay varios factores (genéticos, hormonales, y ambientales) que aumentan el riesgo de padecerla.

- **Factores genéticos:**

En condiciones normales la bilis es una mezcla de fosfolípidos (FL), colesterol, aniones orgánicos (bilirrubina) y AB que son su componente principal. Se sintetizan en el hepatocito y son llevados hacia la luz del canalículo biliar por transportadores de membrana ATP dependientes codificados en los genes ABCB11 y ABCC2. Desde allí por medio de bombas canaliculares llegan a la vesícula a través del cístico. Una de esas bombas dependiente del ABCB11 exporta sales biliares (BSEP).

Otra codificada por el gen ABCB4 despacha fosfolípidos (MDR3), fundamentalmente fosfatidilcolina. Otra que depende del ABCC2, elimina metabolitos de hormonas sexuales (MRP2).

Se agrega en esta tarea un transportador de FL denominado FIC1 codificado por el gen ATP8B1.

Por interacción de estos mecanismos, los AB son volcados por el colédoco hacia el duodeno donde favorecen la absorción de grasas y vitaminas liposolubles (6,12).

Los AB primarios, cólico y quenodesoxicólico, se vuelven altamente liposoluble en el intestino delgado tras conjugarse con aminoácidos: taurina y glicina.

En el colon, la microbiota los transforma en AB secundarios: desoxicólico y litocólico. Ambos comparten receptores de unión y su equilibrio permite la homeostasis. Cuando predomina el último se producen procesos patológicos por su elevada citotoxicidad.

Los AB se absorben en el intestino y a través de la vena porta llegan al hepatocito. Este los recicla y los devuelve al canalículo biliar y así se reinicia el ciclo. En cada cierre de este circuito de circulación enterohepática, se recuperan el 95% de los AB. El 5% restante se elimina en las heces y se forma de nuevo a nivel del hepatocito.

Normalmente existe un mecanismo de autoregulación en la síntesis y homeostasis de AB mediado por un receptor nuclear de hormonas, llamado X fernesioide (FXR), ubicado en el hígado e intestino. Cuando aumentan los niveles de AB intracelulares, FXR inhibe la síntesis y absorción de AB y aumenta su exportación. Ayudan en esta función rutas alternativas a través de otros receptores hormonales (PXR y CAR) (5)

Las mutaciones de cualquiera de estos genes que codifican bombas, receptores y transportadores alteran la secreción o metabolismo de AB y hormonas, y son causa de colestasis.

Cada día son mejor conocidos los mecanismos genéticos involucrados en la CIG, aunque no resultan suficientes. Es indiscutible que se trata de un trastorno multifactorial y que las hormonas (estrógenos y progesterona) tienen un rol protagónico. La consecuencia final es la alteración de la permeabilidad de la membrana para los AB, donde no encuentran el transportador, se acumulan y ejercen sus efectos tóxicos fundamentalmente sobre el feto.

En la CIG se ha observado un aumento de los AB primarios y del índice ácido cólico/quenodesoxicólico, al mismo tiempo que desciende la tasa glicina/taurina.

- **Factores hormonales (estrógenos y progesterona):**

Esta descrito que los estrógenos juegan un papel importante en la fisiopatología de esta enfermedad, presentándose predominantemente durante el tercer trimestre de embarazo, momento en que los niveles estrógenos se encuentran en su punto de secreción máximo, además esta patología es más común en embarazos múltiples los cuales están asociados a niveles más altos de estrógenos que los embarazos únicos(17).

Se ha reportado que las mujeres que utilizan gestágenos orales por períodos largos de tiempo tienen un riesgo aumentado de padecerla.* Las alteraciones en el metabolismo de la progesterona también podrían ser un factor de riesgo(10).

Se ha postulado que la formación de grandes cantidades de metabolitos de la progesterona podría saturar el sistema de excreción biliar en mujeres con esta predisposición, por lo que no se recomienda su uso para la prevención de parto prematuro en pacientes con historia de colestasis intrahepática previa.

- **Factores ambientales:**

Una incidencia aumentada de esta patología en algunas zonas geográficas como Bolivia, Chile y Suecia así como un aumento en el número de casos durante los meses más fríos del invierno sugiere que hay un componente ambiental y estacional que actúa como factor de riesgo, no obstante aún no está del todo claro el papel que juega dentro de su fisiopatología. Existe la teoría de que puede verse relacionado con factores nutricionales que afectan a estas poblaciones como la deficiencia de selenio y otros nutrientes, pero aún no se ha demostrado(16).

- **Factores predisponentes:**

- Raza araucana (mayor susceptibilidad).
- Multiparidad (a partir del tercer embarazo)
- Uso previo de Anticonceptivos orales (especialmente en las primíparas)
- Embarazo múltiple (6% en embarazos gemelares)
- Infección urinaria, especialmente en Pielonefritis Aguda.
- Colectomía previa y Enfermedad hepática crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma principal es la aparición de prurito, inicialmente nocturno pero que va aumentando hasta manifestarse durante todo el día. El prurito puede afectar al tronco, a las extremidades o a ambos, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies.

A las dos semanas de la aparición del prurito se presenta en el 50% de los casos una ictericia moderada que se inicia bruscamente y se mantiene estable hasta el final del embarazo.

En el momento en que aparece la ictericia el prurito empeora y la paciente comienza a mostrar escoriaciones de la piel debidas al rascado. Tanto el prurito como la ictericia disminuyen a los dos días del parto y desaparecen en una o dos semanas. No se observan hepatomegalia o esplenomegalia y no hay estigmas cutáneos de hepatitis crónica. Tampoco hay fiebre, dolor abdominal, náuseas o vómitos.

La bilirrubina sérica puede aumentar hasta 3 mg/dL, expensas de la fracción conjugada. La fosfatasa alcalina puede aumentar de forma moderada o acusada aunque hay que tener en cuenta que esta enzima está usualmente aumentada en el embarazo debido a la inducción placentaria.

Los metabolitos sulfatados de progesterona están aumentados en suero y orina, mientras que los metabolitos conjugados son normales o están ligeramente reducidos. Esto quiere decir que en la colestasis intrahepática del embarazo hay un cambio primario en el metabolismo reductor de la progesterona.

Si la condición se mantiene durante varias semanas puede conducir a una disfunción hepática que puede resultar en una reducción de la reabsorción de vitamina K y en una disminución de la formación de protrombina

Los ácidos biliares séricos (quenodesoxicólico, cólico y desoxicólico) pueden aumentar entre 10 y 100 veces su valor normal, depositándose en la piel por lo que probablemente son la causa del prurito(6),(1).

COMPLICACIONES FETALES

En contra parte al favorable pronóstico materno, el feto tiene un riesgo elevado de muerte intrauterina, parto pretérmino y sufrimiento fetal (raramente asociado con abortos y malformaciones); y en la actualidad se ha demostrado que el diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad mejora en forma significativa el pronóstico fetal(16).

La etiología de las complicaciones fetales es poco conocida pero se ha sido asociada con el flujo de ácidos biliares dentro de la circulación fetal ya que se cree que el feto disminuye su capacidad de excreción de ácido cólico a través de la placenta y esto provoca vasoconstricción de los vasos

placentarios y aumento de la sensibilidad miometrial a la oxitocina, desencadenando así partos de pretérmino e incluso asfixia fetal(9).

Entre las manifestaciones fetales se encuentra el líquido amniótico meconizado en un 16 a un 58% de los casos con sufrimiento fetal agudo y en un 90% de los casos de muerte intrauterina, este hecho se ha relacionado con los niveles elevados de ácido cólico (por encima de 40 $\mu\text{mol/l}$) ya que se cree que estos producen un aumento en la motilidad intestinal del feto, provocando así la salida de meconio.

Anormalidades cardiotocográficas (taquicardias, bradicardias e incluso taquiarritmias) han sido documentadas en estos fetos y estudios revelan que se deben al aumento de ácido taurocólico, el cual incrementa las concentraciones de calcio en los miocitos cardiacos fetales produciendo así anomalías en el ritmo.

Los partos de pretérmino se dan en un 60% de las mujeres con colestasis gestacional y el riesgo es significativamente más alto en pacientes con valores superiores a los 40 $\mu\text{mol/l}$ de ácidos biliares, especialmente ácido cólico y litocólico ya que se cree que estos aumentan la sensibilidad miometrial a la oxitocina lo que desencadena contracciones uterinas y partos de pretérmino.

Un porcentaje importante de estos partos de pretérmino corresponde a labores inducidas o cesáreas antes de las 37 semanas; esto ha sido un tema de mucha controversia ya que algunos autores recomiendan inducir la labor a las 37 semanas para prevenir complicaciones como muerte fetal intrauterina, pero en contra parte otros recomiendan esperar al término para evitar las complicaciones que presenta los productos de pretérmino como síndrome de distress respiratorio del recién nacido. La decisión de realizar o no el parto antes de las 37 semanas debe basarse en varios aspectos como

sintomatología materna, exámenes de laboratorio, monitoreo fetal y madurez pulmonar(12).

La muerte intrauterina se presenta en un 10 a un 15 % de los casos de colestasis intrahepática gestacional y está estrechamente relacionada con altos niveles de ácidos biliares, los cuales producen edema de las vellosidades coriónicas y vasoconstricción de los vasos placentarios y umbilicales provocando así hipoxia fetal(4).

DIAGNÓSTICO

Criterios clínicos:

- Prurito: (80% principal síntoma) palmo plantar de predominio nocturno, que puede generalizarse. Pueden observarse escoriaciones por el rascado.
- Ictericia (10-25%): aparece a las 2 semanas (1-4 semanas) después del prurito, puede asociar coluria, hipocolia.
- Náuseas, vómitos, molestias en hipogastrio (raro).
- Esteatorrea (rara): por mala absorción intestinal de grasa. Lleva asociado un déficit de absorción de vitaminas liposolubles.

Criterios Bioquímicos:

Elevación de Ácidos biliares totales (ABs) en suero materno con o sin aumento de enzimas hepáticas: Aspartato aminotransferasa (AST) o Glutámico oxalacético transaminasa (GOT, Alanino aminotransferasa (ALT) o Piruvato glutamato transamina (GPT), Fosfata alcalina (FA), Gamma glutamil transferasa (GGT) y Bilirrubina.

Los ABs constituyen el marcador más sensible y precoz de la enfermedad. La extracción de sangre para estudio bioquímico deberá ser tomada con ayuno de 8 horas.

- ✓ ABs (mayoritariamente cólico y quenodesoxicólico si no se está administrando ninguno exógeno): cifras >10micromol/l
- ✓ Bilirrubina total: > 1,2mg/dl (elevación a expensas de la fracción directa)
- ✓ Transaminasas:
 - AST (TGO) > 35 UI/l
 - ALT (TGP) > 60UI/l
- ✓ GGT > 40UI/l.
- ✓ FA > 500UI/l (marcador poco sensible porque aumenta normalmente durante la gestación al ser producida por la placenta).
- ✓ Actividad de protrombina <70%

La analítica que se debe pedir es:

- Hemograma
- Bioquímica General (Glucosa, Urea, Creatinina, Sodio, Potasio, Cloro y Colesterol)
- Perfil Hepático (AST, ALT, FA, GGT, Bilirrubina y Lactato deshidrogenasa (LDH))
- Pruebas de Coagulación (Actividad de Protrombina, Tiempo de Tromboplastina).

En los casos en los que se requiera la detección del perfil de especies moleculares de ABs, como en el seguimiento de pacientes que estén siendo tratadas con ácido ursodesoxicólico, los extractos de ABs se analizarán por cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectrometría de masas con triple cuádruplo (HPLC-MS/MS) que identifica las moléculas por su fragmentación al someterlas a un campo de alta energía.

En los casos de elevación de los enzimas hepáticas y clínica atípica, se solicitarán serologías para virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC, EBV, CMV) y anticuerpos para el diagnóstico diferencial de la hepatitis autoinmunes (anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso).

Otros exámenes auxiliares:

- Ecografía: se debe realizar para descartar una obstrucción biliar extrahepática.
- Biopsia hepática: Histológicamente no se observan cambios en las áreas periportales ni en la arquitectura hepatocelular, solo se muestran características de colestasis con tinción centrolubulillar sin células inflamatorias, y proliferación de células mesenquimatosas, sin necrosis hepatocelular, o mínima (depósitos de bilis) , aunque no suele ser necesaria para el diagnóstico (9). Todos estos cambios desaparecen al finalizar el embarazo.

DIAGNÓSTICO PROBABLE DE CIG (PCIG)

Cuando no exista la posibilidad de realizar una caracterización analítica de ABs séricos y la gestante presente sintomatología característica con aumento de enzimas hepáticas, habiéndose descartado diagnósticos diferenciales, deberá considerarse como PCIG. En lo que se realiza la determinación de ABs sérica será seguida y tratada como CIG.

CLASIFICACION DEL NIVEL DE RIESGO DE CIG

Los ABs son un producto final del metabolismo hepático del colesterol, y aumentan de forma importante en pacientes con CIG. Se han correlacionado con el grado de severidad de la enfermedad, especialmente algunos ABs (ácido cólico, ácido quenodesoxicólico y ácido desoxicólico), y son sus efectos tóxicos los que producen la mayoría de las complicaciones fetales: es por esta razón que son utilizados en el diagnóstico y monitorización de las pacientes con colestasis(14), (15).

Se ha establecido una clasificación según niveles de riesgo para colestasis intrahepática gestacional, para un mejor manejo y tratamiento de esta patología, teniendo en cuenta:

- Niveles bioquímicos: perfil hepático junto con ABs.
- Criterios clínicos.
- Antecedentes relevantes tales como: CIG en embarazos previos, antecedentes familiares de CIG, fetos muertos con o sin diagnóstico preciso de CIG.

Dado que la mayor frecuencia de complicaciones se presenta generalmente en las cercanías del término del embarazo y éstas dependen del grado de hipercolanemia, es de suma importancia cuando se diagnostica y clasifica a una paciente con CIG definir correctamente la edad gestacional y establecer el nivel de riesgo en función de las concentraciones séricas de ABs.

- Alto riesgo: ABs \Rightarrow 40 μ mol/l y/o enzimas hepáticas (AST y ALT) elevadas el doble o más del valor de referencia del laboratorio.

- Riesgo moderado: ABs entre 20 y 39 $\mu\text{mol/l}$ y/o enzimas hepáticas elevadas menos del doble del valor de corte control.
- Bajo riesgo: ABs entre 11 –19 $\mu\text{mol/l}$ con perfil hepático normal
- Categoría especial: Independientemente de sus valores bioquímicos serán consideradas en esta categoría aquellas pacientes con: antecedentes personales o familiares de CIG en embarazos previos; y antecedentes de fetos muertos con o sin diagnóstico preciso de CIG.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debemos saber en qué momento inician los síntomas, en relación a las semanas de gestación, de acuerdo a eso pensaremos en diferentes causas de enfermedad hepática. La hiperémesis por ejemplo es la única que comienza al inicio de la gestación aunque puede persistir durante toda la gestación.

La Colestasis, Preeclampsia y Síndrome de Hellp suelen aparecer entre el segundo y tercer trimestre de la gestación. Mientras que el hígado graso aparece en el tercer trimestre.

Cada enfermedad tiene un síntoma que la diferencia de otras, en el caso de la colestasis es el prurito, que sólo aparece en algunas ocasiones en el hígado graso, produciéndose en este caso un fallo hepático fulminante. La hiperemesis gravídica se caracteriza por vomitos que podrían aparecer en una Preeclampsia, aunque esta última se caracteriza por hipertensión arterial y alteraciones analíticas. El Síndrome de Hellp con o sin Preeclampsia se caracteriza por dolor abdominal y alteraciones características: disminución de plaquetas y anemia hemolítica.

Asi mismo debemos descartar las siguientes enfermedades: Hepatitis virales y tóxicas (fármacos), Hepatitis autoinmune / cirrosis biliar primaria/ colangitis esclerosante primaria, Coledocolitiasis, Esteatosis/Esteatohepatitis, Dermatopatías propias de la gestación, reacciones alérgicas.

TRATAMIENTO

Las metas en el abordaje de la colestasis intrahepática gestacional se basan en la reducción de los síntomas, corrección de anomalías bioquímicas maternas y en la prevención de las complicaciones fetales; para esto es indispensable una frecuente monitorización fetal, tratamiento farmacológico preciso e inducción del parto de ser necesario.

a) Ácido Ursodesoxicólico (UDCA):

Un ácido biliar hidrofílico natural que constituye aproximadamente un 3% de los ácidos biliares en los seres humanos. Ha sido utilizado exitosamente en otras patologías hepáticas como la cirrosis biliar primaria y otros trastornos colestásicos durante años; en la actualidad se considera tratamiento de primera línea en la colestasis intrahepática gestacional, disminuye de forma importante síntomas maternos como el prurito y revierte anomalías bioquímicas mejorando la excreción de los ácidos biliares y además no se han documentado efectos adversos sobre el feto.

El mecanismo de acción del UDCA no es del todo conocido pero se ha comprobado que su uso en estas pacientes mejora el transporte transplacentario de ácido cólico lo que disminuye sus concentraciones en la circulación fetal y por ende sus efectos tóxicos, mejorando de esta forma

el pronóstico fetal; además se cree que tiene un efecto antiapoptótico disminuyendo la permeabilidad de ciertos iones en la membrana mitocondrial y también disminuye los niveles de etinilestradiol 17B-glucoridasa considerado el metabolito estrogénico con mayor potencial colestásico(9), (4).

La dosis en esta patología no está aun determinada, pero usualmente se recomienda el uso de 500 mg dos veces al día (15 mg/kg por día) hasta el nacimiento. Se ha visto que produce efectos colaterales gastrointestinales como diarrea, pero es raro que esto ocurra y además los beneficios de su uso son mayores(14).

b) Dexametasona:

Disminuye la síntesis de estrógenos a nivel placentario por medio de la reducción en la secreción de su precursor, el sulfato de dehidroepiandrosterona por parte de las glándulas adrenales fetales, por lo que se ha observado una mejoría en la sintomatología materna pero de forma menos efectiva que el UDCA por lo que no se recomienda su uso como monoterapia. Además es bien conocido que se utiliza en los esquemas de maduración pulmonar(16), (18).

c) Colestiramina

Efectiva para el tratamiento del prurito y disminuye la absorción intestinal de ácidos biliares lo que facilita su excreción fecal. Su uso podría producir esteatorrea, produciendo una disminución de los niveles de vitamina K, lo que podría producir complicaciones como hemorragia materna postparto(14), (13).

d) S-Adenosil- L- metionina (SAME)

Es el principal donador de grupo metil en la síntesis de fostatidilcolina e influye en la regulación de la composición y fluidez de la membrana hepatocelular por lo que aumenta la excreción de los metabolitos hormonales, con su uso en altas dosis (800 mg/dl EV) se ha reportado una mejoría en la sintomatología y bioquímica de la enfermedad. Se recomienda su uso junto UDCA para mayores efectos(16).

PRONOSTICO MATERNO – FETAL

Existe relación entre los niveles séricos de AB y el riesgo de resultados fetales adversos. Por cada incremento de 1 a 2 mcm/L en el dosaje de AB, se incrementa en 1 a 2% el riesgo de resultados adversos. Pese a ello, el aumento de riesgo real es indiscutible (significación estadística) por encima de los 40 mcm/L. Se incrementa aún más si existen otros factores co-mórbidos como la diabetes gestacional o pre-eclampsia.

Esto hace recomendable la inducción del parto a partir de la semana 36 (si se alcanza madurez pulmonar fetal) - 38 en aquellas gestantes con prurito intratable y/o niveles de AB mayores de 40 mcm/L. Por otro lado algunos autores indican un manejo más conservador ya que el embarazo podría ser llevado hasta el término con valores de ácidos biliares por debajo de 15 umol/l. Los últimos estudios muestran que no hay un factor único determinante de riesgo fetal por lo que cada caso debe ser valorado de forma individual.

La decisión de terminar la gestación debe hacerse balanceando el riesgo de prematuridad asociado a un parto temprano contra el riesgo de muerte intrauterina. El pronóstico perinatal mejora terminando la gestación de

manera electiva. Pese a la reversibilidad de la CIE, se ha formulado que estas mujeres acumulan a lo largo de su vida un mayor riesgo de enfermedad hepatobiliar y que entre sus hijos existe mayor prevalencia de obesidad y dislipemia durante la adolescencia. Al mismo tiempo, mujeres con CIG pueden presentar colestasis y prurito frente a ingesta de ACO, por lo que deben ser orientadas sobre la conveniencia de anticoncepción no hormonal.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se realizara un estudio tipo descriptivo, no experimental.

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El estudio propuesto en esta investigación es de tipo descriptivo, su diseño es observacional, retrospectivo, basados en el análisis de las historias clínicas para determinar la prevalencia de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015.

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población está conformada por las pacientes con diagnóstico de CIG, hospitalizadas en el servicio de Alto Riesgo Obstétrico (ARO), del departamento de Gineco Obstetrica del Hospital santa Rosa: p = 43.

Se aplica un muestreo por conveniencia, en el que se seleccionará a las pacientes con diagnóstico de CIG, que cumplen los criterios de inclusión, quedando definida la muestra: n = 38.

Criterios de inclusión:

- ✓ Pacientes con Historia Clínica registrada en el Hospital Santa Rosa
- ✓ Pacientes con diagnóstico de CIG, en el periodo correspondiente
- ✓ Pacientes que cuenten con resultados de ABT, como parte de los exámenes de laboratorio.

Criterios de exclusión:

- ✓ Pacientes con hepatopatía condicionante de colestasis intrahepática diferente a CIG
- ✓ Pacientes que no cuenta con resultados de ABT, como parte de los exámenes de laboratorio.

3.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- Ficha de recolección de información (anexo 01) confeccionado a partir de los objetivos de estudio.
- Se obtuvo acceso a las historias clínicas de las pacientes diagnosticadas de CIG en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015.

3.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la realización del presente trabajo, se solicitó permiso al jefe del Departamento de Gineco Obstetricia, para la revisión manual de los cuadernos de hospitalización en el servicio de ARO. Se hizo la selección de los números de las historias clínicas de las pacientes que fueron diagnosticadas de CIG durante el periodo 2013-2015.

Luego se solicitó permiso al Jefe del Departamento de Gineco Obstetricia, al jefe del departamento de estadística y al jefe de archivos

del Hospital Santa Rosa, para tener acceso y revisar las historias clínicas necesarias.

Con la autorización correspondiente, se tuvo acceso historias clínicas respectivas de los pacientes seleccionados, procediendo luego al llenado de la ficha de recolección de los datos.

3.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se elaboró una base de datos informática y se ingresaron los datos en Microsoft Word, Microsoft Office Excel 2007 y fueron luego procesados en el software estadístico Minitab 17, para obtener los gráficos y en Microsoft Office Excel 2007 para la elaboración de las tablas.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

PREVALENCIA DE CIG

Durante el periodo de estudio (2013-2015), se obtuvo el siguiente registro de pacientes diagnosticadas de CIG: 2013: 12 casos, 2014: 14 casos, 2015: 17 casos. Con esto se tiene un total de 43 pacientes, de las cuales 5 no cumplieron con los criterios de inclusión, manejando una muestra de 38 pacientes para el estudio.

El total de pacientes hospitalizadas en el servicio de ARO, en el periodo de estudio fue de 3785 (2013: 1020 pacientes; 2014: 1182 pacientes, 2015: 1583 pacientes).

Entonces para el calculo de la prevalencia de CIG en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015, diremos:

PREVALENCIA: $(N- \text{casos}) / (\text{población en riesgo}) = 38 / 3785 = 0.01\%$

**CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS DE LAS PACIENTES
DIAGNOSTICADAS DE CIG**

Tabla N°1

Características sociodemográficas de las pacientes diagnosticadas de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015

	Items	n	%	Total
Edad	< 18 años	4	10.5	
	19-34 años	30	79	38
	> 35 años	4	10.5	(100%)
Raza	Mestiza	38	100	38
	Otras	0	0	(100%)
Estado civil	Soltera	4	10.5	
	Casada	10	26.3	38
	Conviviente	24	63.2	(100%)
Escolaridad	Analfabeta	0	0	
	Primaria	6	15.8	38
	Secundaria	23	60.2	(100%)
	Superior	9	23.7	

FUENTE: ficha de recolección de datos.

**CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS DE LAS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CIG**

Tabla N°2

Características obstétricas de las pacientes diagnosticadas de CIG en el HSR,
durante el periodo 2013-2015

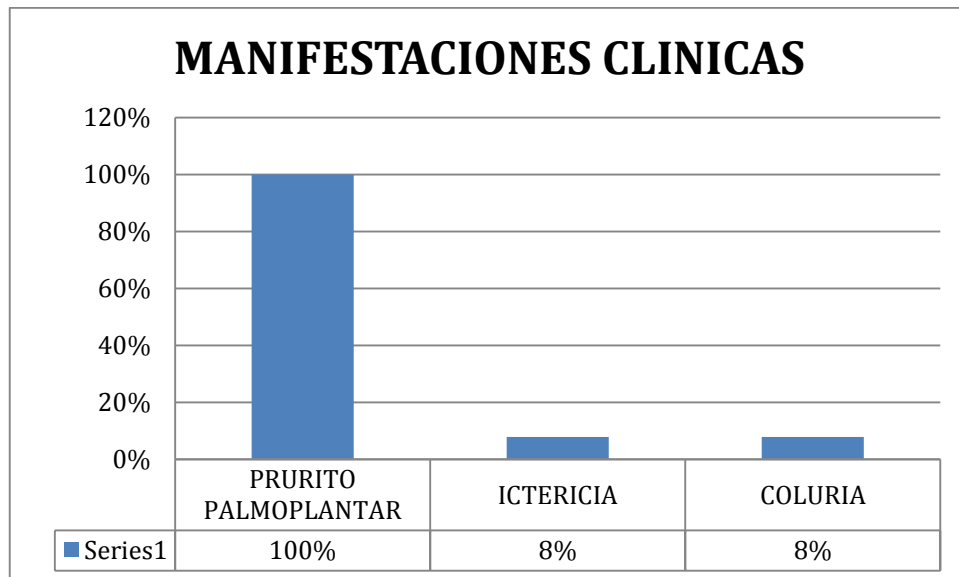
	Items	N	%	Total
Edad Gestacional	< 37ss	0	0	
	37-41ss	38	100	38
	> 41s	0	0	(100%)
Paridad	Primigesta	12	31.5	
	Segundigesta	13	34	38
	Multigesta	13	34	(100%)
Terminación del embarazo	Parto eutócico	0	0	35
	Cesárea	35	92	(92%)

FUENTE: ficha de recolección de datos

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CIG

Gráfica N°1

Manifestaciones clínicas de las pacientes con diagnóstico de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015



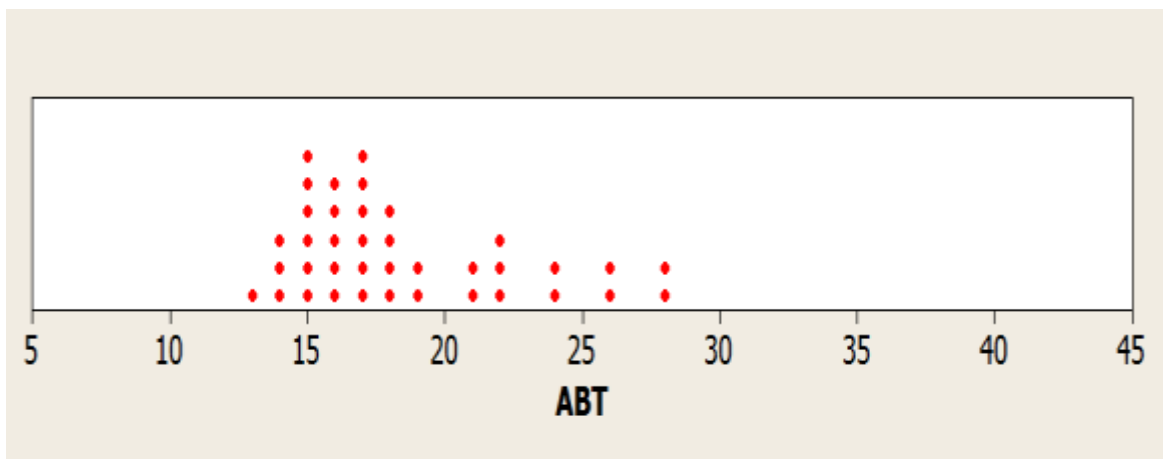
FUENTE: ficha de recolección de datos

En la gráfica N°1, se observa que todas las pacientes presentaron prurito palmo plantar y como otras manifestaciones ictericia y coluria en un 8% cada una.

ALTERACIONES DE LOS EXÁMENES DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CIG

Gráfica N°2

Alteraciones de los ABT en las pacientes con diagnóstico de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015

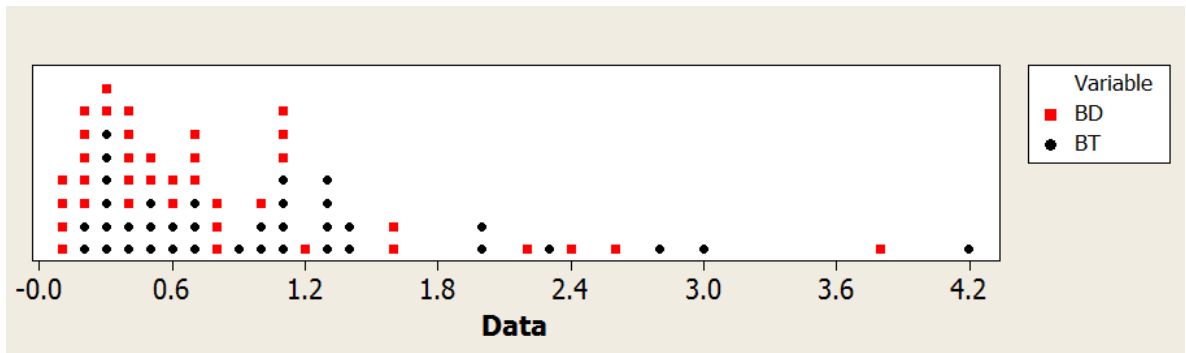


Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la gráfica N°2, se observa que los ABT se concentran en el rango de 10 – 20 $\mu\text{mol/L}$ (71% de los datos) y están en el rango de 20 – 40 $\mu\text{mol/L}$ (29% de los datos), no encontrando pacientes con ABT menores a 10 $\mu\text{mol/L}$, ni mayores a 40 $\mu\text{mol/L}$.

Gráfica N°3

Alteraciones de la BT y BD en las pacientes con diagnóstico de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015

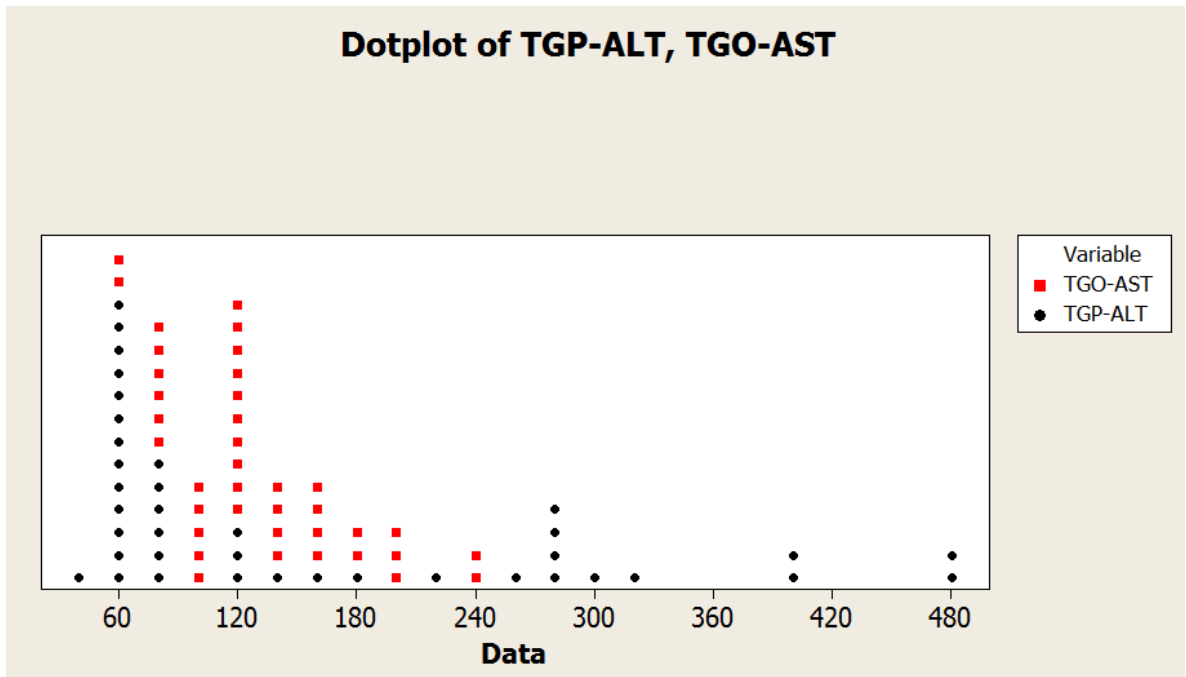


Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la gráfica N°3, se observa que tanto los valores de BT como BD se concentran en el rango de 0 a 1.5 mg/dl (87%), encontrándose un 13% de pacientes con valores de BT mayores a 1.5 mg/dl.

Grafica N°4

Alteraciones de TGP (ALT) Y TGO (AST) en las pacientes con diagnóstico de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015

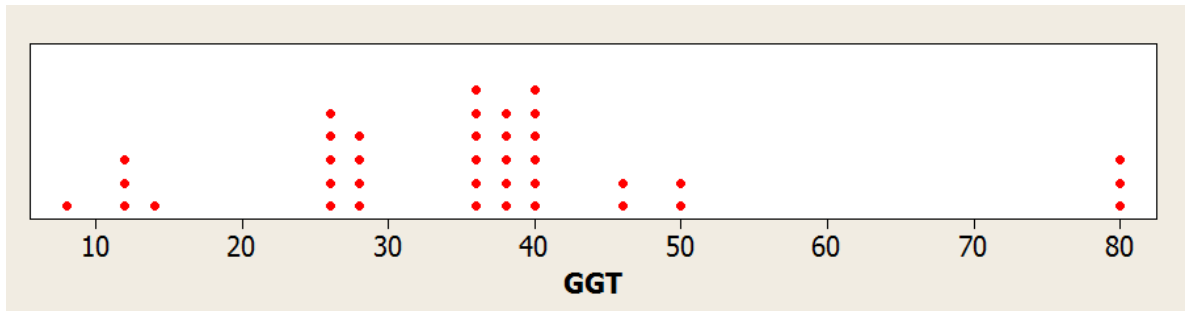


Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la gráfica N°4, se observa que ambas transaminasas TGO (AST) y TGP (ALT) se encuentran por encima del doble de su valor normal, es decir TGO mayor a 32 y TGP mayor a 66.

Grafica N°5

Alteraciones de GGT en las pacientes con diagnóstico de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015



Fuente: Ficha de recolección de datos.

En la gráfica N°5, se observa que los valores de GGT son menores a 50 U/L en el 92% de pacientes, mientras que solo 3 datos (8%) superan las 50 U/L

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CIG

Tabla N°3

Antecedentes de importancia para el desarrollo de CIG en el HSR, durante el periodo 2013-2015

	CIG previa	Uso de ACO	Historia familiar de CIG
Si	3 (7.9%)	17 (44.7%)	0
No	35 (92.1%)	21 (55.3%)	38 (100%)
Total	38 (100%)	38 (100%)	38 (100%)

Fuente: Ficha de recolección de dat

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. En el presente estudio la prevalencia de CIG es de 0.01%, relativamente baja en comparación con la prevalencia de nuestros países vecinos Chile y Bolivia, lo cuales le deben su prevalencia a las razas que encontramos al interior de dichas zonas geográficas.
2. En cuanto a las características sociodemográficas de las pacientes, encontramos el 79% de pacientes cuyas edades fluctúan entre 19 – 34 años. En cuanto a la escolaridad, el 60% tiene secundaria completa, lo cual importa porque indica la capacidad de la paciente para reconocer los síntomas a tiempo.
3. Dentro de las características obstétricas encontradas se obtuvo el 100% de pacientes en el tercer trimestre de gestación, lo que va acorde con las investigaciones previas, el 68% de ellas había tenido más de un embarazo. Además en el 92% de los casos se tuvo que terminar la gestación por medio de cesárea.
4. El 100% de las pacientes con diagnóstico de CIG presentó prurito palmo plantar, mientras que un 8% presentó además ictericia y coluria. En la revisión de cada historia clínica se observó además que el prurito era de predominio nocturno, sin lesiones dérmicas, lo cual nos ayuda a confirmar el diagnóstico.
5. Dentro de los resultados de exámenes de laboratorio, se encontró el 71% de pacientes con ABT en el rango de 10-20 $\mu\text{mol/L}$ calificándose como CIG de riesgo leve, y un 29% clasificados como riesgo

moderado. Las BT y BD se encuentran elevadas solo en el 13% de pacientes. Los valores de TGO y TGP se encontraron elevados por encima del doble de su valor normal en el 100% de los casos, teniendo como valores máximos de TGO 240 u/L y TGP 480 u/L. La GGT se encuentra por encima de su valor normal en un 7.9%.

6. Los antecedentes de importancia encontrados en el estudio fueron, CIG previa en un 7.9%, uso de ACO en un 44.7% y no se encontraron pacientes con historia familiar de CIG.

RECOMENDACIONES

- El presente estudio motiva la investigación de la prevalencia de CIG al interior del país, hecho que podría realizarse a través de estudios multicéntricos que logren la representatividad necesaria, siendo esto necesario al ser el Perú un país multiracial.
- Para el diagnóstico de CIG es necesario que las pacientes cuenten con resultados de ABT, de lo contrario la toma de decisiones puede no ser óptima. Por ello es necesario que el personal de salud le comunique a la paciente de una forma empática el por qué debe realizarse dicho examen.
- Ante el problema de legibilidad para la recolección de datos, es oportuna la implementación de un sistema informático que permita tener acceso a las historias clínicas de una forma mas clara y ordenada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soto Pino, Zandra Mileny. Rodríguez Bravo, Tomás Carlos. García Iglesias, Ángel Agustín. Rodríguez Macías, Rocío I. García Marín, José Juan. Estiú, Cecilia. Ledesma Pérez, Eusebia Moyano Maza, José Carlos. González de Buitrago Arriero, José Manuel. García Sánchez, María Helena. García Sánchez, Ángel. (2010) Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2008) Protocolo Hepatopatía y Embarazo. Prog Obstet Ginecol, 2008;51(5):321
3. Ambros-Rudolph Cm, Mullegger Rr, Vaughan-Jones Sa, Et al. (2006) The specific dermatoses of pregnancy revisited and reclassified: Results of a retrospective two-center study on pregnant patients. J Am Acad Dermatol; 54:395-404
4. Kroumpouzou G, Cohen Lm. (2003) Specific Dermatoses of pregnancy: An evidence-based systematic review. Am J Obstet Gynecol; 188:1083-1092
5. Silvia Lucangioli and Valeria Tripodi (2012). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: The Usefulness of Serum Bile Acid Profile for Diagnosis and Treatment, Cholestasis, Dr Valeria Tripodi (Ed.), ISBN: 978-953-51-043-0
6. Martínez Becerra P. (2010) “Estudios funcionales y de expresión de proteínas transportadoras hepáticas. Implicación en la etiología de la colestasis y la resistencia a la quimioterapia antitumoral”, Universidad de Salamanca.
7. Arrese M, Macias RI, Briz O, Perez MJ, Marin JJ. (2008) Molecular pathogenesis of intrahepatic colestasis of pregnancy. Expert Rev Mol Med..

8. MSc. Dalis Diago Caballero, Lic. Adnery Luaces Casas, MSc. Roberto García Valdés, MSc. Regla Rodríguez Pedroso (2013) Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2013; 39(2)135-143 Comportamiento de las hepatopatías y embarazos en el Hospital Materno Infantil "10 de octubre"
9. M. Martínez Terrón, C.Ros, I.Teixidó y M Palacio. (2012) COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona
10. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. (2008) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. Hepatology.; 47(2): 544-551.
11. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. (2012) Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology;143(6):1492-501.
12. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K.(2006) Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: A population-based study. Hepatology; 43(4):723-8
13. Turunen K, Mölsä A, Helander K, Sumanen M, Mattila KJ. (2012) Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand. ;91(6):679-85
14. Vannick B (2010) , Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Uptodate.
15. Victoria Geenes, Catherine Williamson, (2009) Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. World journal of gastroenterology. Pag. 2049- 2066
16. Medina Lomelí, J.M.; Jáuregui Meléndrez, R.A.; Medina Castro N.; et al. (2012) Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecología y Obstetricia de México; 80(4):285-294.
17. García, M. ; García, A.; Pérez,C. et al. (2007) Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. Departamento de Obstetricia y

Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España. Prog Obstetricia y Ginecología; 48(4):189-91.

18. Lorente, S., & Montoro, M. A. (2007) Colestasis gravídica. Gastroenterología y Hepatología. 30(9), 541-547.
19. Thomas Pusch and Ulrich Beuers.(2007) Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2:26 doi:10.1186/1750-1172-2-26
20. Jonathan K. Mays (2010) The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. 1040-872X Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins DOI:10.1097/GCO.0b013e328337238
21. Cruz Gerardo (2012) Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales. Revistamedicocientifica.org 2012; 25(1):18-23
22. Soto Pino, Z.M.; Rodríguez Bravo, T.C.; García Iglesias, A.A. et al. (2013) Guía Clínica de la colestasis intrahepática Gestacional. campus.usal.es/~ogyp/CIG.pdf
23. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. (2008) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. Hepatology. 47(2):544-51.
24. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. (2012) Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. Gastroenterology;143(6):1492-501
25. Khulood T Ahmed; Ashraf A. Almashrawi; Rubayat N. Rahman et al. (2013) Liver disease in pregnancy: Disease unique to pregnancy. World Journal of Gastroenterology
26. Collares, M.; Valverde, M.; Fernández, I. et al (2014) Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. Archivos de Medicina Interna; 36(1):33-38; (19): 7639-46. wjg@wjgnet.com doi:10.3748/wjg.19.43.763

27. Kondrackiene, J.; Beuers, U.; Zalinkevicius, R et al. (2007) Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. World Journal of Gastroenterology; 13(46):6226-6230 doi: 10.3748/wjg.v13.i46.622
28. Sánchez SE, Gómez DJ, Morales GV. (2011) Preclampsia severa, eclampsia, síndrome de Hellp, comportamiento clínico. [revista en Internet] Disponible en: <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no48-4/RFM48405.pdf>.
29. Lozano A, Vargas G, Núñez N, Figueroa E. (2000) Cirrosis hepática y de gestación. Revista de Gastroenterología del Perú; 20(1): 15-9.
30. Samada Suárez M, Vasallo Prieto R, Martínez Changüí Y. (2011) Embarazo y trasplante hepático en pacientes cubanas. Rev Cubana Obstet Ginecol.; 37(1): 22-7
31. Rafael González-Blanco, Águeda Sofía Mortara-Gómez, Alfonso Martínez-Urbe, Rosa Arias-Loza, Augusto Sanginés-Martínez (2013) Colestasis intrahepática del embarazo: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO Ginecol Obstet Mex 2013;81:652-657
32. M. Cerrillo Martínez / A. Argüello González / C. Avilés Salas / L. Gil Martínez Acacio / A. Amezcua Recover / G. González de Merlo (2005) COLESTASIS GRAVÍDICA: ETIOLOGÍA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. Archivos de Medicina, octubre - noviembre, año/vol. 1, número 005. Asociación Española de Médicos Internos Residentes Madrid, España

ANEXOS

ANEXO 1: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	MEDIDA	TIPO DE VARIABLE	FUENTE	ANALISIS
Edad	Años cumplidos	Años	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda
Edad gestacional	Tiempo de gestación calculado por FUM confiable o por ecografía.	Semanas	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda
Prurito	Irritación de la piel que provoca el deseo de rascarse en la zona afectada	presente: 1 ausente: 2	Categoría	Historia clínica	Porcentaje

Ictericia	Coloración amarilla de la piel, mucosas y algunos órganos debida al aumento excesivo de bilirrubina en sangre.	si:1 no:2	Catagórica	Historia clínica	Porcentaje
Ácidos biliares	Sustancias naturales derivadas del colesterol. Valor Normal (VN) < 10 nM/ml (ayunas).	número	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda
Aspartato Amino-transferasa (TGO)	Enzima con gran concentración en el corazón, el hígado y los músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis. Valor normal:10-40 U/L	Número	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda

<p>Alanino Aminotransferasa (TGP)</p>	<p>Enzima de gran concentración hepática, en menor medida en los riñones, corazón y los músculos.</p> <p>Cuando hay una lesión de estos órganos es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis.</p> <p>Enzima más específicamente hepática que la TGO, aparece más elevada en las enfermedades hepáticas que en otras.</p> <p>Valor normal : 7-40 U/L</p>	<p>Número</p>	<p>Continua</p>	<p>Historia clínica</p>	<p>Promedio, media, moda</p>
<p>Gama Glutamil-</p>	<p>Enzima de origen hepático que participa en la transferencia de aminoácidos a través de las membranas celulares.</p>	<p>Número</p>	<p>Continua</p>	<p>Historia clínica</p>	<p>Promedio, media, moda</p>

trans-peptidasa (GGP)	<p>La mayor parte de ella se encuentra a nivel hepático y en las vías biliares.</p> <p>GGT (VN): 6-50 U/L</p>				
Bilirrubina Total (BT)	<p>Es un producto derivado del metabolismo de la hemoglobina. La degradación de los hematíes libera dos moléculas: el grupo globina y el grupo heme, este último se transforma en biliverdina, y se produce la bilirrubina no conjugada o indirecta. Luego pasa por el hígado y se conjuga con ácido glucurónico transformándose en bilirrubina conjugada o directa.</p> <p>BT= bilirrubina directa + bilirrubina indirecta, el 70 al 85</p>	Número	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda

	% corresponde a la bilirrubina indirecta. Valor normal : 0,3 - 1,3mg/dL (5,1 - 22 μmol/L)				
Bilirrubina Directa (BD)	Bilirrubina conjugada (arriba descrita). Valor normal :0,1 - 0,4 mg/dL (1,7 - 6,8 μmol/L)	Número	Continua	Historia clínica	Promedio, media, moda
Antecedente de CIG en el (los) embarazo (s) previo(s)	Refiere haber tenido el diagnóstico de CIG en algún embarazo previo.	si:1 no:2	Nominal	Historia clínica	Porcentaje
Uso de ACO		si:1 no:2	Nominal	Historia clínica	Porcentaje

	Refiere haber usado tratamiento hormonal				
--	---	--	--	--	--

ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha de hospitalización: _____

N° Historia Clínica: _____

1) Edad: _____

Estado civil: _____

Escolaridad: _____

Raza: _____

2) Edad gestacional: _____

Paridad: _____

Terminación del embarazo: _____

3) Manifestaciones clínicas:

Prurito palmo plantar: a) Si b) no

Ictericia: a) Si b) no

Coluria: a) Si b) no

Otros: _____

4) Alteraciones en los exámenes de laboratorio:

ABT	BT	BD	BI	TGP(ALT)	TGO (AST)	GGT

5) Antecedentes de importancia

CIG previa: a)Si b) no

Uso de ACO: a)Si b) no

Historia familiar de CIG: a)Si b) no

Otros: _____

