

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**ASOCIACIÓN ENTRE COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL Y
COMPLICACIONES MATERNAS PERINATALES EN GESTANTES DEL
HOSPITAL DE CHANCAY DEL 2017 AL 2020**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

IBARRA MONTESINOS JUNIOR ALEXANDER

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE

MEDICO CIRUJANO

LIMA – PERÚ

2021

ASESOR

Dr. Francisco Vallenás Pedemonte

AGRADECIMIENTO

Agradecimiento especial para el servicio de ginecología-obstetricia
Del Hospital de Chancay, los médicos asistentes, residentes,
Quienes me brindaron el apoyo para la realización de la investigación.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres

Mila Montesinos, Gerardo Ibarra,

Quienes me brindaron siempre su apoyo

El cual estaré eternamente agradecido.

Para mis hermanos, tíos, primos, mi padrino Alberto Medico

Todos con su apoyo me permitieron llegar al sueño de ser médico.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la relación entre colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales que se presentan en gestantes en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Metodología: Investigación de tipo observacional, retrospectivo, transversal, analítico de casos y controles. La muestra estuvo conformada por 40 casos y 40 controles que cumplen en base a los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó la revisión de historias clínicas, mediante una ficha de recolección de datos, el análisis de datos se efectuó con el programa SPSS v25.0, y el uso de pruebas estadísticas Chi cuadrado y Odds ratio, intervalo de confianza de 95%.

Resultados: las variables estadísticamente significativas como complicaciones materno perinatal de colestásis intrahepática gestacional fueron, edad materna ($P=0,043$, OR: 4,750 IC95%, 0,941-23,985), tinción de meconio del líquido amniótico ($P = 0,039$, OR: 3,051 IC95%, 1,032-9,022), antecedente de litiasis biliar ($P=0,032$, OR: 3,370 IC95%, 1,070-10,613), así mismo no se encontró asociación estadísticamente significativa para hipoglicemia neonatal siendo el valor de $P= 0,172$, óbito fetal con un valor de $p = 0,077$ y preeclampsia con un valor de $p=0,723$ siendo mayor a 0.005 no encontrándose relación con colestásis intrahepática gestacional.

Conclusiones: La edad materna, tinción de meconio y antecedente de litiasis biliar son complicaciones asociadas a colestásis intrahepática gestacional que tuvieron significancia estadística, y la que no tuvo asociación fue la hipoglicemia neonata, óbito fetal y preeclampsia.

Palabras claves: colestásis intrahepática gestacional (CIG), tinción de meconio del líquido amniótico, hipoglicemia neonatal, óbito fetal, parto pretermino, preeclampsia.

ABSTRACT

Objective: To determine the relationship between gestational intrahepatic cholestasis and perinatal maternal complications that occur in pregnant women at Chancay hospital from 2017 to 2020

Methodology: Observational, retrospective, cross-sectional, analytical case-control research. The sample consisted of 40 cases and 40 controls that met based on the inclusion and exclusion criteria. The medical records were reviewed, using a data collection sheet, the data analysis was carried out with the SPSS v25.0 program, and the use of statistical tests Chi square and Odds ratio, 95% confidence interval.

Results: the statistically significant variables such as maternal perinatal complications of gestational intrahepatic cholestasis were, maternal age ($P = 0.043$, OR: 4.750 95% CI, 0.941-23.985), meconium staining amniotic fluid ($P = 0.039$, OR: 3.051 95% CI, 1.032-9.022), history of gallstones ($P = 0.032$, OR: 3.370 95% CI, 1.070-10.613), likewise no statistically significant association was found for neonatal hypoglycemia, the value of $P = 0.172$, and preeclampsia with a value of $p = 0.723$, both being greater than 0.005, not finding a relationship with gestational intrahepatic cholestasis.

Conclusions: maternal age, meconium staining and a history of gallstones are complications associated with gestational intrahepatic cholestasis that had statistical significance, and the one that had no association was neonatal hypoglycemia and preeclampsia.

Key words: gestational intrahepatic cholestasis, meconium stain, neonatal hypoglycemia, fetal obitum, preterm labor, preeclampsia.

INTRODUCCION

La colestásis intrahepática gestacional, es una de las patologías hepatobiliares más comunes durante la gestación, se presenta mayormente durante el segundo y tercer trimestre, teniendo como mayor sintomatología el prurito en palmas y plantas, En el ámbito epidemiológico, en el mundo posee una incidencia de 0.2 – 2% dentro de las gestantes. Existe una mayor incidencia en la región de América del sur, y la zona norte europea, siendo Chile con mayor número de casos presentados. Las complicaciones maternas se relaciona con la preeclampsia, parto prematuro, en las del neonato la tinción de meconio, óbito fetal, hipoglicemia. Existen pocos estudios en el Perú del presente tema, por ello radica la importancia de continuar las futuras investigaciones, así contribuir a la prevención de muerte neonatal en el país. Esta tesis está compuesta por 5 capítulos

Capítulo I: donde está incluido el planteamiento del problema y su desarrollo, en base a las complicaciones maternas perinatales de las pacientes con diagnóstico de colestásis intrahepática gestacional, así mismo se presenta la justificación del problema, delimitación del área de estudio, limitaciones, objetivos y propósito de la investigación.

Capítulo II: incluye los antecedentes bibliográficos, aspectos importantes sobre la investigación descritas en la base teórica, definiciones sobre las complicaciones materno perinatales.

Capítulo III: relacionado al diseño metodológico, e investigación de tipo observacional, retrospectivo, transversal, analítico de casos y controles

Capítulo IV: comprende los análisis obtenidos en relación a los objetivos planteados, así como la discusión comparados con los antecedentes.

Capítulo V: comprende las conclusiones y sugerencias del estudio.

INDICE

CARATULA	I
ASESOR	II
AGRADECIMIENTO	III
DEDICATORIA	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT	VI
INTRODUCCION	VII
INDICE	VIII
LISTA DE TABLAS	XI
LISTA DE ANEXOS	XII
CAPITULO I: EL PROBLEMA	1
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA	2
1.2.1 PROBLEMA GENERAL	2
1.2.2 PROBLEMA ESPECÍFICO	2
1.3 JUSTIFICACION	3
1.4 DELIMITACION DEL AREA DE ESTUDIO	4
1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION	4
1.6 OBJETIVOS	4
1.6.1 OBJETIVO GENERAL	4
1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.7 PROPOSITO	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	6
2.2 BASES TEORICAS	12
2.3 MARCO CONCEPTUAL	23
2.4 HIPOTESIS	25
2.4.1 GENERAL	25
2.4.2 ESPECIFICOS	25
2.5 VARIABLES	26
2.6 DEFINICION OPERACIONAL DE TERMINOS	27
CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION	28
3.1 DISEÑO METODOLOGICO	29
3.1.1 TIPO DE INVESTIGACION	29
3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACION	29
3.2 POBLACION Y MUESTRA	29
3.3 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	31
3.4 DISEÑO DE RECOLECCION DE DATOS	32
3.5 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS	32
3.6 ASPECTOS ETICOS	32
CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS	32
4.1 RESULTADOS	33
4.2 DISCUSIÓN	36
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	38
5.1 CONCLUSIONES	38
5.2 RECOMENDACIONES	39
BIBLIOGRAFIA	40
ANEXOS	48

LISTA DE TABLAS

TABLA N° 01: ASOCIACION ENTRE EDAD MATERNA Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL	33
TABLA N° 02: ASOCIACION ENTRE HIPOGLICEMIA NEONATAL Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL.....	33
TABLA N°03: ASOCIACION ENTRE OBITO FETAL Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL.....	34
TABLA N°04: ASOCIACION ENTRE TINCION DE MECONIO DEL LIQUIDO AMNIOTICO Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL.....	35
TABLA N°05: ASOCIACION ENTRE PARTO PRETERMINO Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL.....	35
TABLA N°06: ASOCIACION ENTRE PREECLAMPSIA Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL.....	36

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N° 01: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	49
ANEXO N° 02: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	51
ANEXO N° 03: VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO POR EXPERTOS.....	53
ANEXO N° 04: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	57
ANEXO N° 05: AUTORIZACION DE EJECUCION DE PROYECTO.....	62

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La colestásis intrahepática gestacional, es una patología de gran importancia, debido a su alta tasa de mortalidad en gestantes que no son diagnosticadas a tiempo y no llevan un tratamiento adecuado, así mismo los neonatos pueden presentar complicaciones post parto, el cual se asocia su severidad de acuerdo al nivel de ácidos biliares presentes en la madre, radica la importancia de poder asociar como los niveles de ácidos biliares pueden generar las complicaciones o muerte fetal.

A Nivel mundial, solo representa un 1%, estudios en Suecia mostraron una incidencia de 1.5%, en Estados Unidos existe una variabilidad entre 0.32% - 5.6%, mientras que en el Reino Unido un 0.7%, en China describe un 1.2% de casos. En nuestra región de Sudamérica, países como Chile y Bolivia arrojan un 5% y 15% respectivamente en la incidencia de casos, establecido entre razas étnicas oriundas de cada país, siendo así la raza mapuche de Chile con mayor porcentaje de casos existentes. Con respecto a Bolivia un 4.3% estaba relacionada con la raza quechua, siendo de mayor cantidad de casos la raza aimara con un 13.8% ⁽⁴⁾

Este tipo de patologías que se presenta en su mayoría en el tercer trimestre de la gestación, puede tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. El daño que genera la colestásis gestacional radica en la acumulación de ácidos biliares en el feto, a mayor acumulación mayor es el daño causado, de ello radica la importancia de esta presente investigación.

1.2 FORMULACION DEL PROBLEMA

1.2.1 PROBLEMA GENERAL

¿Cuál es la relación entre la colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales en gestantes en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

1.2.2 PROBLEMA ESPECÍFICO

¿Está la edad materna, asociada a complicaciones materno perinatales en pacientes con colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

¿Es la hipoglicemia neonatal una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

¿Es el óbito fetal una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

¿Es la tinción de meconio del líquido amniótico una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

¿Es el parto prematuro una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

¿Es la preeclampsia una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?

1.3 JUSTIFICACION

JUSTIFICACION TEORICA:

La colestásis intrahepática de la gestación, si bien es una patología frecuente durante la gestación, no existe el conocimiento adecuado sobre su origen y el resultado de sus complicaciones tanto para la madre como para el feto, a comparación de otras patologías frecuentes durante el embarazo que si existe datos suficientes para emplear acciones preventivas, y de control.

JUSTIFICACION PRÁCTICA

Obtener la información adecuada y completa sobre la colestásis intrahepática gestacional, nos va permitir emplear métodos de prevención, diagnóstico oportuno, manejo adecuado, así evitar las posibles complicaciones que se podrían presentar.

JUSTIFICACION METODOLOGICA

La presente investigación nos permitirá aumentar los pocos estudios existentes sobre esta patología propia de la gestación, implementar programas preventivos, control adecuado de una gestante con factores de riesgo para producir colestásis, mejorar los índices de mortalidad neonatal, reduciendo así estos índices en el Perú.

1.4 DELIMITACION DEL AREA DE ESTUDIO

DELIMITACION ESPACIAL: pacientes atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia del Hospital de Chancay.

DELIMITACION TEMPORAL: el periodo de 2017 al 2020

DELIMITACION SOCIAL: gestantes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional atendidas en el Hospital de Chancay.

DELIMITACION CONCEPTUAL: determinar las complicaciones materno-perinatales en las pacientes con colestásis intrahepática gestacional atendidas en el Hospital de Chancay.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION

Esta investigación es viable por los accesos a los datos para realizarlo, y sumar a los pocos estudios que presenta en el Perú este tipo de enfermedades. No existen mayores barreras para concluir la investigación.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales que se presentan en gestantes en el hospital de chancay del 2017 al 2020

1.6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la asociación entre las edad materna y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Establecer asociación entre hipoglicemia neonatal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Determinar la asociación de óbito fetal como complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Identificar la tinción de meconio del líquido amniótico como complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Determinar la asociación entre parto pretérmino como complicación de colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

Determinar la asociación entre preeclampsia como complicación de colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

1.7 PROPOSITO

Con el presente trabajo se pretende dar a conocer sobre una patología poco investigada, pero con resultados adversos de gran severidad, así sumar a próximas investigaciones poder emplear nuevos mecanismos preventivos y manejos adecuados a tiempo, para así evitar las posibles complicaciones que se podrían presentar.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

NACIONALES

Flores. M, “Asociación entre Colestásis Intrahepática Gestacional y complicaciones materno-perinatales entre el periodo 2013 – 2018 en el hospital santa rosa, lima, Perú” en la siguiente investigación estableció como objetivo determinar si existe asociación entre colestásis gestacional y complicaciones maternas perinatales en el hospital Santa Rosa durante el 2013 al 2018, empleo un tipo de estudio analítico, observacional, tipo casos y controles, teniendo como resultados de acuerdo a sus variables de estudio, el 55.1% presento CIG durante su primer embarazo, con respecto al IMC previo a la gestación obtuvieron mayor de 25 kg/m², con respecto a las complicaciones maternas, se presentó un 30.8% con parto prematuro y 6.4% se evidencio preeclampsia, un 38.5% de neonatos presento tinción de meconio del líquido amniótico, asfixia neonatal un 2.6%, asevero que no se evidenciaron pacientes con CIG asociado a diabetes gestacional, y ningún caso de pacientes con CIG el neonato presento hipoglicemia neonatal, ni óbito fetal durante el tiempo establecido del estudio. Por lo tanto se encontró asociación significativa entre CIG y parto pretermino (OR 3.89, IC 95%: 1.62 – 9.33), tinción de meconio del líquido amniótico y CIG (OR 3.89, IC 95%: 1.62 – 9.33), por el contrario no se evidencio asociación significativa con asfixia neonatal y preeclampsia. Dieron como conclusión las pacientes con CIG poseen un riesgo 3 veces superior a tener un parto pretermino, y cuatro veces superior a tinción meconial. ⁽¹⁾

Quispe. L, C “Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestásis intrahepática del embarazo atendidas en el instituto nacional materno perinatal ,2019” La siguiente investigación planteo como finalidad realizar un descripción de las alteraciones fetales que podrían presentar las pacientes con colestásis intrahepática gestacional, que recibieron atención en INMP durante el año 2018. La investigación fue de tipo observacional, descriptiva, transversal y retrospectiva, con una muestra de 75 gestantes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional, contando con 45 gestantes que se relacionaban con los parámetros adecuados para la muestra poblacional. Dieron como resultado, con un 82.22% tenían edad entre 15 – 35 años, la principal sintomatología que presentaron fue el prurito con un 100%, en otro resultado se determinó que los síntomas tuvieron un inicio dentro de la tercera etapa de gestación, el cese de la gestación fue por intervención quirúrgica, cesárea, en un 86.7%, y con un 13.3% cesaron la gestación de manera natural, parto eutócico, como complejidad fetal se evidencio un 17.78% presentaron sufrimiento fetal agudo, terminando el 22.22% con tinción de meconio del líquido amniótico. Determinaron como conclusiones dentro de las evidencias clínicas, la picazón generalizada no genero mayores efectos adversos en el feto, las adversidades fetales no tuvieron relación directa frente al grado de elevación de ácidos biliares, bilirrubina total, con efectos adversos al feto. ⁽²⁾

Sánchez, D “COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN Y SUS COMPLICACIONES MATERNO-PERINATALES EN EL HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN - LIMA, DURANTE EL PERÍODO 2015-2016”

la siguiente investigación determinó como objetivo principal, el estudio de las complicaciones materno-perinatales en gestantes con diagnóstico de colestásis intrahepática gestacional del Hospital Sabogal, realizo un tipo de estudio metodológico de tipo observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo,

utilizando como variables de estudio la hemorragia post parto, partos por cesárea, parto pretérmino, líquido amniótico meconial, muerte perinatal y asfixia. Dieron como resultado las complicaciones que se asocian en mayor frecuencia a la colestásis intrahepática gestacional son la hemorragia post parto ($p=0.098$), un gran porcentaje de partos por vía de cesárea con una tasa de 65.6%, así como los casos en donde se dieron parto pretérmino en 51% de casos, y tinción de líquido meconial con una tasa de 28.1%.⁽³⁾

Condezo. L, “Resultados perinatales en pacientes con Colestásis Intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – la victoria, 2015 – 2017”. La siguiente investigación intento determinar cuáles fueron los resultados perinatales en las gestantes con CIG, empleando un tipo de estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de serie de casos, con un total de 40 casos seleccionados en base a criterios de inclusión, teniendo como resultado, de acuerdo a las variables de estudio, la edad media de las gestantes con CIG fue de 35.43; del total de casos presentaron prurito como síntoma principal, 77.5% de casos los niveles de ácidos biliares se estableció en un rango de 10 – 39.9, y una media de 31.44 umol/L. dando como conclusiones, el 57,5% de casos no presento parto pretermino, el 70% parto por cesárea, el 90% no se evidencio liquido meconial, no se presentó ningún caso de óbito fetal.⁽⁴⁾

Cruz. D “Colestásis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en hospital nacional Alberto sabogal sologuren”2017. En esta investigación, establece como objetivo evidenciar como la colestásis intrahepática gestacional influye para producir hemorragia post parto, es un tipo

de estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de cohortes, se estableció dos grupos del estudio, un grupo de 72 gestantes con diagnóstico perteneciente al estudio, y el siguiente grupo de 144 pacientes sin diagnóstico de colestásis intrahepática gestacional, obteniendo como resultado que el primer grupo presentó 16.7% hemorragia post parto, y el segundo grupo solo un 3.5% lo presentaron, de esa manera concluyeron el estudio en donde determinaron que la colestásis intrahepática gestacional influye en la aparición de hemorragia post parto.⁽⁵⁾

INTERNACIONALES

Palacios M. “Colestásis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales” 2019. El presente trabajo consta de determinar los escenarios posibles que pueden conllevar a los pacientes diagnosticados con colestásis intrahepática gestacional. El tipo de estudio que se empleó fue de cohorte, retrospectivo, el estudio fue a las gestantes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional, a evaluar las posibles complicaciones que podrían presentar, como trastornos hipertensivos de la gestación, D. en gestantes, parto pretérmino, rciu, así mismo factores desencadenantes en el feto como presencia de meconio, y la muerte del neonato, emplearon 271 gestantes, 134 con diagnóstico de colestásis intrahepática gestacional, y 137 sin diagnóstico, las gestantes con el diagnóstico correspondiente al estudio en su mayoría presentaron prurito y resultados de laboratorio hepáticos elevados, las gestantes con colestásis se relacionó significativamente a mayor edad de la madre, embarazo gemelar, y parto por cesárea, dieron como conclusiones finales, que las gestantes que presenten colestásis intrahepática gestacional, tienen un alto grado de presentar efectos adversos a la patología, sobre todo si se presenta en el tercer trimestre de la gestación.⁽⁶⁾

Rodríguez, M. “Colestásis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales” 2018. La investigación tuvo como objetivo de reconocer la variabilidad clínica, marcadores bioquímicos, y desenlaces en las gestantes con colestásis intrahepática. La investigación fue de tipo observacional, descriptivo prospectivo, realizado en un centro hospitalario Vladimir Lenin de Cuba, contaron con 68 gestantes, con algún criterio de lesión hepática o biliar, siendo 43 diagnosticadas con colestásis gestacional, obtuvieron como resultado, entre las complicaciones presentadas dentro del grupo con colestásis, un 58.1% terminaron la gestación antes de la edad establecida para catalogar como neonato a término, 25.6% con peso menor de acuerdo a su edad gestacional, 23.3% con puntaje disminuido en el teste de Apgar, se evidencio niveles de enzimas hepáticas elevadas, que se relaciona con el grado de severidad del cuadro, dieron como conclusión , la elevación de marcadores bioquímicos hepáticos guardan relación con los efectos adversos presentes en los fetos de madres con colestásis intrahepática.⁽⁷⁾

Kawakita T, “Predictores de resultado neonatal adverso en colestásis Intrahepática del embarazo” 2016. El trabajo de investigación tuvo como objetivo analizar los factores predictivos para las complicaciones neonatales en gestantes con colestásis intrahepática, el tipo de estudio fue de cohorte retrospectivo multicéntrico, por ser el lugar de estudio 5 nosocomios entre los años 2009 – 2014, los daños causados por colestásis intrahepática gestacional en el neonato estuvo relacionada a los valores de ácidos biliares. Fueron analizadas los factores que podrían generar algún tipo de complicación, previo al embarazo, y de acuerdo a los resultados de laboratorio relacionando con la afección hepática descrita, dieron como resultado, de 203 gestantes con colestásis, 152 presentaron valores altos de ácidos biliares, no se presentó mayor relación entre la edad de la madre, pero si fue relacionado con valores altos de

transaminasas y bilirrubina, en las gestantes que presentaron valores mayores de 100 umol/L de ácidos biliares se relacionó con mayor riesgo de muerte fetal, así mismo se relacionó con aumento de meconio en el líquido amniótico. Dieron como conclusión que las gestantes que presenten ácidos biliares mayor de 100 umol/L existe riesgo mayor de muerte fetal, y mayores de 40 umol/L con presencia de meconio en líquido amniótico.⁽⁸⁾

Gallardo J.M. “Resultados perinatales adversos en colestásis intrahepática del embarazo”2018. En la investigación planteo como objetivo realizar una descripción de sucesos perinatales en gestantes con colestásis intrahepática, el estudio fue de tipo serie de casos, retrospectivo y observacional, fueron admitidas 25 gestantes, con gestación único o múltiple, siendo el 32% su primera gestación, el método diagnóstico fue netamente clínico, solo de manera auxiliar al diagnóstico se realizó exámenes de laboratorio, dando como resultado en 21 gestantes con niveles aumentados de enzimas hepáticas, 67% de las gestantes presentaron niveles de ácidos biliares mayor de 10 umol/L , solo una gestante presento valores mayores de 100 umol/L de ácidos biliares, el 68% de las gestantes fueron tratadas con ácido ursodesoxicólico. De acuerdo a los partos un 68% fue pre termino, así mismo se evidencio que dos gestantes presentaron preeclampsia leve, en relación a los neonatos, un neonato presento un bajo peso de acuerdo al tiempo de gestación, un 12% necesitaron ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos, se mostró en tres casos la presencia de meconio, dieron como conclusión, sobre la existencia de diversas formas de tratamiento en una paciente con colestásis gestacional, que se debe priorizar el diagnóstico y tratamiento oportuno, de manera preventivo de los efectos adversos.⁽⁹⁾

Youwen Mei. Resultados perinatales en la colestásis intrahepática del embarazo con embarazo gemelar di amniótico monocoriónico. 2018. la

siguiente investigación tuvo como objetivo indagar los efectos perinatales en las gestantes con colestásis intrahepática, y sean de gestación gemelar. Fue un estudio de tipo observacional retrospectivo, se realizó una división de casos, en las cuales dividió en leve con 10-39 mmol/L y grave mayores de 40 mmol/L, se comparó ambos grupos los efectos adversos perinatales que presentaron. Dieron como resultado 37 pacientes del total, 21 formaron parte de la agrupación de tipo leve, 16 fueron de tipo grave. En la agrupación grave se encontró casos de diabetes gestacional, parto pretérmino en mayor cantidad que la agrupación leve. La edad de gestación cuando fueron diagnosticadas las de menos de 32 semanas como factor de efecto adverso en el neonato. La presencia de ácidos biliares mayor de 40 determino la presencia de meconio en el líquido amniótico. Concluyeron para las gestantes con colestásis intrahepática de embarazo múltiple, con edad de gestacional menor de 32 semanas, asociado a niveles de ácidos biliares mayor de 40 umol/L se relacionaron con efectos adversos neonatales.⁽¹⁰⁾

2.2 BASES TEORICAS

La colestásis intrahepática gestacional, es una de las patologías más habituales de carácter hepático en las gestantes. Comúnmente los síntomas tiene un inicio en la tercera etapa de la gestación, en donde puede presentar prurito como síntoma principal y común de este tipo de patologías, con predominio en palmas y plantas, de preferencia en la noche, alteraciones en la funcionabilidad hepática, con aumento de ácidos biliares en sangre. La sintomatología y elevación de marcadores hepáticos se resuelve de manera progresiva después de ocurrido el parto, pero existe un riesgo aumentado de volver a presentar el mismo cuadro en la siguiente gestación, sumado a usuarias de anticoncepción hormonal. La

colestásis intrahepática de la gestación, se relaciona frecuentemente con la aparición de nuevos casos de complicaciones en las gestantes que lo padecen, en donde pueden presentar parto pretérmino, y daños fetales, líquido amniótico con presencia de meconio, con consecuencias fatales hasta la muerte fetal. Estas complicaciones se asocian fuertemente al grado de elevación que pueden presentar de ácidos biliares. ⁽¹¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

En el ámbito epidemiológico, en el mundo la colestásis intrahepática gestacional, posee una incidencia de 0.2 – 2% dentro de las gestantes, pudiendo existir características diversas, con respecto a la geografía, raza, y estaciones. Existe una mayor incidencia en la región de América del sur, y la zona norte europea, siendo los territorios de latino américa con mayor número de casos presentados, entre ellos se muestra el país de Chile, con mayor incidencia, entre sus razas étnicas, la raza de los araucanos es la más afectada, se plantea defectos genéticos en las enzimas hepáticas. Entre otros los EUA la incidencia describe que de cada 10000 gestantes, 2 pueden presentar colestásis intrahepática, y en el continente europeo, de cada 10000 gestantes, 2 podrían presentar el cuadro patológico. ⁽¹²⁾.

FISIOPATOLOGIA

Durante la gestación se produce una gran variedad de cambios fisiológicos normales en la gestante, en el enfoque de la investigación los cambios que se manifiestan entorno al hígado, se producen alteraciones en la función metabólica, pudiendo apreciar en el examen físico telangiectasias, eritema en las palmas. Con respecto a las alteraciones bioquímicas del hígado, existe una elevación de la fosfatasa alcalina, que no produce aun aún daño colestásis, teniendo relación

el aumento enzimático inducida por la placenta y aumento metabólico de los huesos. Los marcadores enzimáticos como transaminasas, bilirrubina, ácidos biliares, GGT, estarán en rangos normales. Es muy habitual la presencia de anemia dilucional, con respecto a estudios de imágenes por ecografía no se evidencia cambios estructurales. ⁽¹³⁾.

ETIOLOGIA

La etiología de la colestásis intrahepática del embarazo, no está aún bien definida, aun así se mencionan algunos factores hormonales, alteraciones genéticas, antecedentes familiares de patología biliar, hepatitis C, colestásis previas, embarazo múltiple, edad de la madre >35 años. Con respecto a las alteraciones genéticas tienen una relación estrecha con la familia, y con mayor predisposición entre algunas razas étnicas. Entre las alteraciones genéticas se encuentra ABCD4 (adenosina trifosfato, subgrupo B) gen que está involucrado en codificar la proteína de resistencia multidroga 3 MDR3, se relaciona con la aparición de colestásis intrahepática familiar. Otro tipo de mutaciones genéticas están relacionadas con los genes que codificarían los transportadores caniculares, se ven involucrados en la aparición de esta patología. Se ha planteado que los estrógenos cumplen un papel importante para la patogénesis de la colestásis, durante el tercer trimestre del embarazo, la concentración de estrógeno llega a un punto máximo. Otro factor contribuyente para la aparición de colestásis intrahepática gestacional es en pacientes con embarazo múltiple, en donde los niveles de estrógenos en sangre son elevados, en comparación con las gestaciones únicas, otro factor importante que puede causar la colestásis es el uso de progesterona, siendo considerada factor de riesgo, por tal motivo es recomendable no usar en gestantes previas con colestásis intrahepática. ^(14,15).

FACTORES GENETICOS

El resultado de la colestásis intrahepática gestacional tanto en la madre como el feto son de carácter grave, se ha detectado dos genealogías con ICP en las progenitoras con una variable de colestásis intrahepática familiar AR, con presencia de GGT aumentada en sangre. Los hijos poseen alteraciones genéticas de tipo homocigota en el gen MDR3, y sus progenitoras alteración genética de tipo heterocigoto. En una investigación en pacientes con colestásis gestacional y GGT aumentada, donde no presentaron antecedentes familiares con la misma patología. Lograron encontrar la existencia de una transversión de C – A del codón 546 del axón 14 de MDR3 pertenecientes al ADN, la investigación demostró que existe una alteración genética MDR3 que sería la causante de producir colestásis en gestantes asociado a niveles de GGT aumentados ⁽¹⁶⁾.

FACTORES HORMONALES - ENZIMÁTICOS

El papel de los estrógenos en la patogénesis de la colestásis gestacional es de vital importancia. Durante la tercera etapa de la gestación los niveles de estrógeno en sangre aumentan sus valores, sumado a una gestación múltiple en donde los valores séricos de estrógenos se elevan en mayor cantidad. En algunos estudios se pudo demostrar que la colestásis puede inducirse de manera experimental administrando estrógenos como el etinil estradiol. ⁽¹⁷⁾.

La progesterona en la colestásis gestacional, también se demostró su asociación con la patogénesis de la enfermedad, y su administración se cataloga como propicio para producir colestásis intrahepática, en los estudios se determinó el papel de la progesterona, disminuyendo el metabolismo de transportadores hepáticos empleados en la eliminación biliar. Otra investigación describió que el administrar progesterona durante la tercera etapa de la gestación se relacionaba con el aumento de ácidos biliares en sangre, y el aumento de alanina

aminotransferasa, de estas aclaraciones se deslinda que el uso de progesterona oral administrada como prevención para partos prematuros en pacientes con antecedente de colestásis intrahepática gestacional, con lleva a la aparición de la patología en su subsiguiente embarazo, debe suspender el uso de progesterona en estos casos.^(17,18,19)

CLINICA

El cuadro clínico de la colestásis intrahepática gestacional, es característica la presencia de prurito, que puede ir de leve a moderado, con preferencia en las palmas y plantas de los pies, puede existir dolor en hipocondrio derecho, sensación nauseosa, hiporexia, dificultad para dormir. Toda la sintomatología se presenta entre el segunda y tercera etapa de la gestación, en donde los síntomas se acentúan, se relaciona así mismo con el aumento estimulador del ovario en pacientes con tratamiento de fertilización in vitro, luego del parto sea de manera eutócica o distócica los síntomas van disminuyendo por completo.^(20,21)

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio por colestásis gestacional, son el aumento de los niveles en sangre de ácidos biliares, transaminasas, pudiendo ser uno de las alteraciones principales bioquímicas, las aminotransferasas se ven alteradas en sus niveles normales, mayores de 1000 u/L, el cual nos ayudaría a diferenciar ante una hepatitis vírica. Así mismo puede observarse aumento en los niveles séricos de bilirrubina, la ganmaglutamil transferasa puede estar elevada o mantenerse dentro de sus niveles normales en sangre, con respecto al análisis de la fosfatasa alcalina, no es determinante para el diagnóstico, por conocerse que la placenta produce esta enzima el cual podemos encontrar elevada sin ser compatible con el cuadro de estudio. Los valores entre los factores de

coagulación como la protrombina pueden presentar valores en rangos normales, dado el caso en donde se denote prolongación de tiempo de protrombina, demostraría un déficit de vitamina k, otro de los marcadores bioquímicos hepáticos está el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, el cual serviría para descartar entre la colestásis gestacional y un prurito gravídico. Emplear exámenes de imágenes ecográficas, se podría utilizar si presentan cólico biliar o alguna otra manifestación clínica correspondiente a la presencia de cálculos biliares. Es poco común el uso de una biopsia hepática para diagnosticar la colestásis gestacional^(22, 23,24).

COMPLICACIONES

En el proceso de la gestación, existen muchos cambios habituales de manera fisiología, sea marcadores bioquímicos hepáticos, si bien las patologías hepáticas durante la gestación no son muy comunes, pero si aparecen podrían tener consecuencias graves tanto para la mama y fetales. Se han descrito ya con anterioridad patologías propias de las gestantes, como esteatosis hepática, Sd de Hellp, y la patología propia de colestásis intrahepática. El síndrome de Hellp ocurre entre 0.5 – 0.9% de las gestantes, y el 10-20% presentan preeclampsia grave, se relaciona con CID(coagulación intravascular diseminada), DPP, falla renal, entre otras. La colestásis intrahepática del embarazo ocurre a un 0.5 -1% de EUA, los efectos adversos de la colestásis son poco frecuentes, pero cuando ocurren puede presentar alteraciones en el feto, sea por prematuridad, distres respiratorio y muerte fetal.⁽²⁵⁾

Se estima que 1 millón habitantes poseen hepatitis b en los EUA, siendo la hepatitis c, la afección crónica más frecuente en los EUA. La aparición de nuevos casos de patologías biliares en el proceso de la gestación a variado entre 0.05 % y 0.3 %, entre las gestantes la afección de la vesícula biliar segunda en orden de admisión para intervención quirúrgica, por ser que entre las mujeres gestantes

se evidencia 5 y 12% poseen cálculos biliares, siendo así de riesgo aumentado si se agrega una alteración colestásicos. En la descripción de la cirrosis hepática durante la gestación es poco habitual, dado que en pacientes con diagnóstico de cirrosis en etapas avanzadas existe ausencia de menstruación, y la no formación de óvulos para ser fecundados. Sea el caso que una mujer llegue a iniciar una gestación, los efectos adversos que podrían presentar tanto la gestante como el feto, se demostraron tener un mayor riesgo del 50%, y la posibilidad de muerte materna podría llegar hasta un 10%. (26,27).

En el caso de gestantes que presenten un cuadro de ictericia, es necesario realizar un diagnóstico diferencial de colédoco litiasis, para lo cual será de importancia hacer estudio de imágenes con ecografía abdominal. Otro tipo de diferenciación de diagnóstico en una paciente con prurito sin la presencia de ictericia, se debe pensar en afectaciones dérmicas, como eccemas, sarna, acarosis, reacción alérgica, diabetes mellitus entre otras. En gestantes con niveles séricos aumentados, se podría plantear hacer diagnóstico diferencial con hepatitis viral, sea de tipo A, B, C, E, eipsten bar, citomegalovirus, virus herpes. La disminución a través de hormonas, sobre la funcionabilidad de transportadores de ácidos biliares, con lleva a la aparición de colestásis en la gestante. (28, 29,30).

En un estudio realizado en Francia, planteo como objetivo estudiar el comportamiento de la colestásis intrahepática gestacional, en una población y tiempo determinado, de 50 casos, en el cual 41 gestantes fueron de embarazo único, 7 con gestación gemelar, 2 con trillizos, se describió que los pacientes en su totalidad presentaron prurito, ictericia, sumado a encontrar el aumento de ácidos biliares en sangre, en rangos entre 49 micro mol/L en promedio. No se evidencio dentro de los participantes del estudio hayan presentado alguna afectación hepática coadyuvante, y en su totalidad de las pacientes recobraron su funcionabilidad hepática luego de producirse el parto. (31)

Datos estadísticos sobre prematuridad obtuvo un 60 % dentro del grupo de gestantes con embarazo gemelar y trillizos, en el grupo de pacientes con gestación única, se evidencio un 41% de prematuridad. Así mismo se obtuvo tres neonatos muertos dentro de los 61 partos que se realizaron. Dentro de la evaluación y realización de la historia clínica de cada paciente, se revelo que 34 gestantes les habían administrado progesterona micronizada vía oral, refiriendo por presentar riesgo de parto prematuro, este hito dentro de la investigación se trató de relacionar con la aparición de prurito en cada paciente, en donde se pudo determinar que las gestantes que se les fue administrado progesterona micronizada la aparición de prurito fue en una etapa más precoz, a comparación de las gestantes que no la recibieron. ⁽³¹⁾

Esto determina el papel importante que tiene la progesterona en la patogénesis de la colestásis intrahepática gestacional, ello sumado al aumento de estrógeno producido durante el embarazo de manera normal, a predominio de las gestaciones múltiples en donde los valores son más elevados. Se concluye que tanto las hormonas progesterona y estrógenos son factores importantes de estudio en este tipo de pacientes, por tal motivo se necesita hacer un estudio detallado, así evitar las complicaciones que producen dicha patología. ⁽³¹⁾

IMPORTANCIA DE LOS ACIDOS BILIARES

El riesgo que puede producir este tipo de patología que se da durante el embarazo radica en los ácidos biliares producidos por la madre, los cuales pasan hacia la placenta y se depositan tanto en el feto como el líquido amniótico, el cual interviene en los daños fetales. Existe facilitadores placentarios que ayudan a excretar los ácidos biliares en la gestación, pero este mecanismo se ve alterado en procesos colestásicos intrahepática del embarazo, lo que produce el aumento de depósitos de ácidos biliares en el feto y líquido amniótico. Los mayores efectos adversos que se produce es la muerte fetal intrauterina, tinción del líquido

amniótico de meconio, producir parto prematuro, dificultad respiratoria que se ve atribuida a su acumulación de ácidos biliares dentro de los pulmones. ⁽³²⁾.

Las gestantes que presenten ácidos biliares más de 100 micro mol/L, puede darse en cualquier ocurrencia de la gestación, se produjeron mayores casos de muerte fetal notablemente significativa a nivel estadístico. Así mismo otro factor importante para la producción de colestásis en la gestación es la edad gestacional, dado que a mayor edad, mayor riesgo de producir muerte fetal.

^(33, 34,35).

Los estudios sobre la mortalidad fetal en la colestásis gestacional, no es aun estudiada completamente para determinar la fisiopatología que lo produce, algunos estudios mencionan la relación con la producción de arritmia cardiaca en el feto, fenómeno de vasoespamo en vasos coriónicos de la placenta, dados por los niveles aumentados de ácidos biliares, asociada a enfermedades preexistentes como diabetes gestacional, preeclampsia pueden también estar relacionados para la generación de muerte fetal. ⁽³⁶⁾.

En un estudio realizado para determinar las causas de la muerte fetal en la colestásis gestacional, y como implica los ácidos biliares como mecanismo de producción de afecciones en la placenta y fallas cardiacas. El método de estudio fue analizar biopsias de placentas de gestantes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional. Llegando a determinar que existe alteraciones histológicas, analizaron un tipo específico de ácido biliar, el taurocolato, que sería el más importante que se produce en los compartimentos del feto durante la colestásis, este ácido biliar altera la contracción normal de los cardiomiocitos, y alteraciones en el transporte de calcio. Para obtener mayores estudios sobre cuál de los receptores muscarínicos se ve afectado para generar la arritmia provocada por el taurocolato en el cardiomiocito, se desarrollan mecanismos alternos para

evidenciar cuál es su fisiopatología de la falla cardiaca en el feto durante la colestásis intrahepática gestacional. (36,37).

Los efectos de los ácidos biliares es producir vasoconstricción, el cual indicaría que puede causar daño fetal al producir aumento en la resistencia de los vasos venosos coriónicos por fenómeno de vaso espasmo. Produce una disminución brusca del flujo sanguíneo en la placa coriónicos de la placenta, causando alteración aguda de la perfusión y flujo de oxígeno hacia el feto, el cual llegaría a producir asfixia en el feto. Así mismo otras patologías propias de la gestación como pueden ser diabetes gestacional, preeclampsia, puede también inducir a la producción de una colestásis intrahepática del embarazo. (37, 38)

MANEJO Y TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento para la colestásis intrahepática gestacional, se maneja dos objetivos a tratar, se basa en reducir la sintomatología que presenta la gestante, sea el prurito generalizado o solo en palmas y plantas de los pies, y el siguiente objetivo es disminuir los daños tanto maternos como fetales que se podrían presentar. El tratamiento es administrado de manera empírica a las gestantes que presenten clínica compatible con la colestásis, independientemente de los resultados próximos de ácidos biliares, transaminasas en sangre. (39).

Para el manejo de la colestásis en el embarazo se emplea como medicamento el ácido ursodesoxicólico, es de elección para disminuir el prurito en la paciente debido a la colestásis, se describe una dosis ideal de 300 mg cada 8 horas o en rango de 15mg/kg/día, el medicamento es de buena tolerancia para los pacientes, solo se reportaron algunos efectos adversos como náuseas y mareos (40).

El mecanismo de acción del ácido ursodesoxicólico es mejorar la excreción hepatocelular afectada por medio de la inducción de los transportadores, MRP2, así como la bomba encargada de la excreción de sales biliares. La inducción en estos transportadores de la membrana canalicular se demostró que ayuda a la excreción de los metabolitos de los ácidos biliares y otras sustancias orgánicas, otro mecanismo de apoyo para la eliminación de síntomas es, el ácido ursodesoxicólico interviene en la restauración del transporte de ácidos biliares desde la madre hacia la placenta. En la colestásis gestacional se ve afectado el trofoblasto, que estaría incluida en la alteración placentaria para la excreción de ácidos biliares, los síntomas de la colestásis luego de la administración del ácido ursodesoxicólico desaparecen rápidamente, en las subsiguientes dos semanas existe mejoría por completo, tanto clínicamente como bioquímicamente en las enzimas hepáticas alteradas durante el proceso de dicha patología. ^(41, 42,43)

En el monitoreo previo y post tratamiento de exámenes auxiliares de laboratorio, se considera el uso adecuado de controles de ácidos biliares en sangre de manera semanal, con mayor frecuencia en las gestantes que presentaron niveles mayores de 100 micro mol/L, debido a que estos valores tienen un alto riesgo de presentar efectos adversos graves materno perinatales. En un estudio se demostró que las pacientes con colestásis gestacional con niveles de ácidos biliares mayores de 100, presentan mayor riesgo de muerte fetal. ⁽⁴⁴⁾.

En casos en donde se empleó las dosis máximas de ácido ursodesoxicólico y aún persiste el prurito se puede emplear otros fármacos como, s.adenosil metionina, este fármaco tiene como mecanismo de acción aumentar la fluidez en las membranas de los hepatocitos, aumentando así la excreción de ácidos biliares. Otro medicamento es la colestiramina, el cual reduce la absorción en la porción de íleon de las sales biliares, por tal motivo incrementa su eliminación en heces, su vía de administración es la vía oral, de 2 – 4 g al día, uno de los efectos

adversos de este fármaco es causar estreñimiento, dispepsia, alteración en la absorción de las grasas. Existe otro fármaco que se puede emplear como es la rifampicina, siendo un gran agonista de receptor x, el cual cumple un papel de desintoxicación a nivel del hígado y vías biliares, el cual elimina el prurito, dado en personas no gestantes relacionadas con colestásis, puede presentar algunos efectos secundarios como sensación nauseosa, hiporexia, anemia hemolítica, falla renal.^(45,46,47).

PRONOSTICO

La evolución después del parto, en donde los síntomas desaparecen y los niveles de ácidos biliares caen, y las funciones hepáticas recobran su normalidad, en estas pacientes puérperas no está contraindicada la lactancia materna, se comprobó que luego del tratamiento con ácido ursodesoxicólico interrumpido luego del inicio de trabajo de parto, solo pocas cantidades del medicamento pasa por la leche materna, siendo así que el neonato solo ingiere pequeñas cantidades, y no se espera encontrar efectos adversos por ello. Para realizar el seguimiento solo se realiza si la puérpera sigue presentando síntomas de colestásis, si sea el caso de la persistencia, se hace la derivación a las especialidades correspondientes.⁽³¹⁾.

2.3 MARCO CONCEPTUAL

Colestásis Intrahepática: Patología propia del embarazo, que se presenta con mayor frecuencia durante el tercer trimestre de la gestación, con clínica de prurito generalizado, a predominio de palmas y plantas de los pies.⁽⁴⁸⁾

Ácidos biliares: son el resultado terminal del metabolismo del colesterol, tiene como función el mantener la solubilidad del colesterol, en el árbol biliar, permite la degradación de las grasas. ⁽⁴⁹⁾

Óbito fetal: Muerte del producto fetal dentro del útero materno, por causas endógenas o exógenas. Se produce en un periodo mayor de 20 semanas de gestación, con un peso mayor de 500 gr. ⁽⁵⁰⁾

Asfixia Perinatal: condición en la cual se ve alterado la hematosis, produciendo hipoxemia y acumulación de CO₂, produciendo una acidosis, y una disminución en la puntuación del test de Apgar. ⁽⁵¹⁾

Meconio: parte del proceso defecatorio del feto dentro del útero, posee una coloración verde el cual puede teñir el líquido amniótico. Así mismo puede ser absorbido por el feto produciendo una patología denominada síndrome de aspiración meconial. ⁽⁵²⁾

Hipoglicemia neonatal: se relaciona con el estado de nivel de glucosa en sangre, de un recién nacido, asociado a las manifestaciones clínicas, y complicaciones que podrían presentar ⁽⁵³⁾

Prematuridad: Está definido como la culminación de la gestación fuera del tiempo establecido, teniendo en cuenta que a menor tiempo de la culminación del embarazo, mayor es el riesgo de producirse alteraciones fisiológicas en el neonato. ⁽⁵⁴⁾

Preeclampsia: La preeclampsia, forma parte de los trastornos neurohipertensivos propios del embarazo, caracterizado por presencia de proteinuria más hipertensión arterial durante la gestación, además, está asociado a una alta morbimortalidad materna y fetal.

2.4 HIPOTESIS

2.4.1 GENERAL

Hi: Si existe asociación entre complicaciones materno perinatales y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

H0: No existe asociación entre complicaciones materno-perinatales y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020

2.4.2 ESPECIFICOS

HIPÓTESIS 1

HE1: Si existe asociación entre la edad materna y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre edad materna y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

HIPOTESIS 2

HE2: Si existe asociación entre hipoglicemia neonatal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre hipoglicemia neonatal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

HIPOTESIS 3

HE3: Si existe asociación entre óbito fetal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre óbito fetal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

HIPOTESIS 4

HE4: Si existe asociación entre tinción de meconio del líquido amniótico y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre tinción de meconio del líquido amniótico y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

HIPOTESIS 5

HE5: Si existe asociación entre parto pretérmino y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre parto pretérmino y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

HIPOTESIS 6

HE6: Si existe asociación entre preeclampsia y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

H0: No existe asociación entre preeclampsia y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.

2.5 VARIABLES

Independiente:

Colestásis Intrahepática Gestacional

Dependiente

Complicaciones:

- Ácidos biliares
- Óbito fetal
- Prematuridad
- Hipoglicemia
- Tinción de meconio del líquido amniótico
- Preeclampsia

2.6 DEFINICION OPERACIONAL DE TERMINOS

Ácidos biliares: correspondiente a los valores séricos:

- Leve: < 10 umol/L
- Moderado 10 – 40 umol/L
- Severo > 40 umol/L

Óbito fetal: corresponde a la muerte intrauterina del feto

Hipoglicemia neonatal: corresponde a los valores de glucosa en sangre de los neonatos:

- Leve < 40 mg/dl

- Moderado 40 – 25 mg/dl -
- Severa < 25 mg/dl

Prematuridad: se relaciona con la edad gestacional al momento del parto

- Pretérmino tardío: 34 -36 semanas
- Pretérmino moderado: 32 – 33 semanas
- Pretérmino extremo: < 32 semanas

Tinción de meconio del líquido amniótico: se clasifica de acuerdo a la inspección visual y manual, en líquido espeso, líquido fluido, aspecto claro, verdoso.

Preeclampsia: diagnóstico asociado a presión por encima de 140/90 mmHg, asociado a proteinuria, valores enzimas hepáticas alteradas.

CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

3.1 DISEÑO METODOLOGICO

3.1.1 TIPO DE INVESTIGACION

Analítico: de tipo casos y controles, por el cual se realizó el estudio identificando a un grupo de pacientes con la enfermedad y otro grupo control sin la enfermedad, comparando la exposición de cada grupo a las variables de estudio.

Observacional: no se manipuló las variables que intervienen en el presente estudio.

Transversal: la evaluación de la variable principal e independientes durante un momento determinado de tiempo que ocurre este estudio.

Retrospectivo: Los datos recolectados pertenecen al pasado, cuando el evento de estudio ya tuvo lugar, la obtención de los datos de las historias clínicas serán recogidas con anterioridad.

3.1.2 NIVEL DE INVESTIGACION

Correlacional: determinado a medir la asociación que exista entre las dos variables.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

Población:

Gestantes atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia, que presentaron complicaciones maternas perinatales en el Hospital de Chancay, durante el periodo de 2017 al 2020.

Muestra:

La muestra fue obtenida por la fórmula de casos y controles:

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \sqrt{(m+1)\hat{P}(1-\hat{P})} + Z_{\beta} \sqrt{mP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right)^2}{m(P_1 - P_2)^2}$$

n = Casos

m = número de controles por caso

P₁ = Proporción de Casos Esperada

P₂ = Proporción de Control

Z_{α/2} = Nivel de Confianza

Z_β = Potencia

$$\hat{P} = \frac{P_1 + P_2}{2}$$

Se procesa los datos y se obtiene:

n = 40 casos

m = 40 controles

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de Inclusión: CASOS

Pacientes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional y presentaron alguna complicación materno perinatal el cual fueron hospitalizadas en el servicio de ginecología y obstétrica del hospital de chancay en el periodo de 2017 al 2020

Criterios de exclusión: CASOS

Historias clínicas mal redactadas.

Pacientes con otro diagnóstico ajeno al estudio.

Pacientes con alta voluntaria.

Criterios de inclusión: CONTROLES

Pacientes que presentaron alguna complicación materno perinatal el cual fueron hospitalizadas en el servicio de ginecología y obstétrica del hospital de Chancay en el periodo de 2017 al 2020

Criterios de exclusión: CONTROLES

Pacientes que no presentaron ninguna complicación materna perinatal

Historias clínicas mal llenadas, ilegibles

Pacientes con complicaciones materno perinatales que no forma parte de la investigación.

3.3 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica: Análisis documental

Se realizó la recolección de datos mediante el acceso a las historias clínicas, de los pacientes hospitalizados en el servicio de ginecología y obstetricia que hayan tenido diagnóstico de CIG y asociados a complicaciones.

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Los datos obtenidos de las historias clínicas fue trasladada a la ficha de recolección de datos, en el cual se evidencia las variables de estudio, la ficha de recolección de datos se encuentra adjunto en el anexo 2.

3.4 DISEÑO DE RECOLECCION DE DATOS

Mediante la solicitud de permiso y autorización de la dirección general del Hospital de Chancay, para poder hacer uso de las historias clínicas de los pacientes requeridos para el presente trabajo de investigación. Una vez obtenido acceso a las historias clínicas, se procederá a pasar toda la información hacia una ficha de recolección de datos, para luego ser analizada por una base de datos en SPSS versión 25.0.

3.5 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Todos los datos obtenidos serán procesados en primera instancia en una base de datos del programa Microsoft Excel, para luego ser analizado en base a criterios de cruzamiento de variables en el programa SPSS versión 25.0 concluyendo con la descripción de las tablas de resultados, encontrando la asociación entre variables.

3.6 ASPECTOS ETICOS

Con el fin de preservar la identidad de los pacientes que participaron de la presente investigación se aseguró el anonimato de las mismas sin la mención de sus datos de filiación pertenecientes a cada una de sus historias clínicas. Ello se manifiesta respetando el artículo 24 de la Declaración de Helsinki, con respecto a la Privacidad y Confidencialidad.

El presente proyecto de investigación, pasara por los respectivos comités de ética, el cual brindará la aprobación del mismo, respetando así el artículo 23 de la Declaración de Helsinki, donde se refiere a los comités de ética de investigación.

CAPITULO IV: ANALISIS DE LOS RESULTADOS

4.1 RESULTADOS

TABLA N°1: ASOCIACION ENTRE EDAD MATERNA Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

GESTANTE AÑOSA	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
34 años a menos	38	95,0	32	80,0	0,043	4,750	0,941	23,985
35 años a mas	2	5,0	8	20,0				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos

Interpretación: Para la variable Gestante añosa de 35 años a más, en el grupo de casos 8 (15,0 %) presentaron CIG y en el grupo de los controles 2 (5,0%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi-cuadrado al tener un valor de $p=0,043$ menor que 0,050 rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alterna, existe asociación entre Gestante añosa y CIG. Como valor OR: 4,750 IC95% (0,941-23,985), se establece también que no existe riesgo debido a que su Intervalo de confianza contiene a 1.

TABLA N° 02: ASOCIACION ENTRE HIPOGLICEMIA NEONATAL Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

HIPOGLICEMIA NEONATAL	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
No	34	85,0	29	72,5	0,172	2,149	0,707	6,530
Si	6	15,0	11	27,5				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos.

Interpretación: Para la variable hipoglicemia neonatal, en el grupo de casos

11 (27,5 %) presentaron CIG y en el grupo de los controles 6 (15,0%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi- cuadrado al tener un valor de $p = 0,172$ aceptamos la hipótesis nula, que no existe asociación entre hipoglicemia neonatal y CIG. Como valor OR: 2,149 IC95% (0,707-6,530), se establece también que no existe riesgo debido a que su Intervalo de confianza contiene a 1.

TABLA N°03: ASOCIACION ENTRE OBITO FETAL Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

Óbito fetal	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
No	40	100,0	37	92,5	0,077	0,481	0,381	0,606
Si	0	0,0	3	7,5				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos.

Interpretación: Para la variable Óbito fetal, en el grupo de casos 3 (7,5 %) presentaron CIG y en el grupo de los controles 0 (0,0%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi- cuadrado al tener un valor de $p = 0,077$ mayor que 0,050 aceptamos la hipótesis nula, que no existe asociación entre el Óbito fetal y CIG. Como valor OR: 0,481 IC95% (0,381-0,606), se establece también que existe factor de Protección debido a que su Intervalo de confianza es menor a 1.

TABLA N°04: ASOCIACION ENTRE TINCION DE MECONIO DEL LIQUIDO AMNIOTICO Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

Tinción de meconio	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
No	34	85,0	26	65,0	0,039	3,051	1,032	9,022
Si	6	15,0	14	35,0				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos.

Interpretación: Para la variable de Tinción de meconio, en el grupo de casos 14 (35,5 %) presentaron CIG y en el grupo de los controles 6 (15,0%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi- cuadrado al tener un valor de $p = 0,039$ menor que 0,050 rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alterna, que existe asociación entre la Tinción de meconio y CIG. Como valor OR: 3,051 IC95% (1,032-9,022), se establece también existe factor de riesgo debido a que su Intervalo de confianza es mayor a 1.

TABLA N°05: ASOCIACION ENTRE PARTO PRETERMINO Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

Parto	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
A término	29	72,5	20	50,0	0,039	2,636	1,040	6,685
Pretérmino	11	27,5	20	50,0				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos.

Interpretación: Para la variable de Parto a término, en el grupo de casos 20 (50,0%) presentaron CIG y en el grupo de los controles 29 (72,5%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi- cuadrado al tener un valor de $p = 0,039$ menor que 0,050 rechazamos la hipótesis nula y aceptamos la hipótesis alterna, que existe asociación entre Parto pretermino y CIG. Como valor OR: 2,636 IC95% (1,040-6,685), se establece también existe factor de riesgo

debido a que su Intervalo de confianza es mayor a 1.

TABLA N°06: ASOCIACION ENTRE PREECLAMPSIA Y COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL

Preeclampsia	Controles		Casos		p	OR	IC	
	Nº	%	Nº	%			Inferior	Superior
No	36	90,0	35	87,5	0,723	1,286	0,319	5,186
Si	4	10,0	5	12,5				
Total	40	100,0	40	100,0				

Fuente: ficha de recolección de datos.

Interpretación: Para la variable Preeclampsia, en el grupo de casos 5 (12,5 %) presentaron CIG y en el grupo de los controles 4 (10,0%) no presentaron CIG. De acuerdo a la prueba Chi- cuadrado al tener un valor de $p=0,723$ mayor que 0,050 aceptamos la hipótesis nula, que no existe asociación entre Preeclampsia y CIG. Como valor OR: 1,286 IC95% (0,319-5,186), se establece también que no existe riesgo debido a que su Intervalo de confianza contiene a 1

4.2 DISCUSIÓN

Se pudo determinar mediante el presente estudio, que existe asociación entre la colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones materno-perinatales, en

donde las variables de estudio fueron, la edad materna, tinción de meconio del líquido amniótico, hipoglicemia neonatal, parto prematuro y preeclampsia.

En relación a la variable edad materna, se tomó como intervalo a las pacientes con edad menor de 34 años y mayores de 35, el cual se considera como paciente añosa, encontrándose asociación estadísticamente significativa ($p=0,043$) y un OR: 4,750 IC95% (0,941-23,985) siendo 4.7 veces mayor el riesgo de presentación de CIG en pacientes mayores de 35 años; estos datos hallados en la investigación se asemejan a Condezo, L (2019)⁴ en donde de un total de 40 casos seleccionados, obtuvo una media de 35.43 en la edad de las pacientes con CIG; así como en Palacios, M (2019)⁶ en donde el rango de edad para las pacientes con CIG de su investigación baja a una mediana de 29 años al momento de su diagnóstico.

Con respecto a la variable hipoglicemia neonatal, en los hallazgos no se encontró asociación estadística significativa con CIG ($p = 0,172$) y un OR: 2,149 IC95% (0,707-6,530), el cual se asemeja a Flores, M¹ (2019) en el cual manifiesta dentro de los casos seleccionados no se evidencio ningún caso de hipoglicemia neonatal.

Sobre la variable de óbito fetal no se encontró asociación significativa con Colestásis intrahepática gestacional ($p = 0,077$) y un OR: 0,481 IC95% (0,381-0,606), el cual concuerda con los hallazgos de Flores, M (2019) ¹ en donde no encontró asociación con CIG; por otro lado en el estudio de Kawakita, T⁸ (2016) ⁸ el cual manifiesta que las gestantes con diagnóstico de colestásis gestacional tengan niveles de ácidos biliares mayor a 100 $\mu\text{mol/L}$, posee un mayor riesgo de muerte fetal dentro de su investigación ($P<0,001$).

En relación a la variable tinción de meconio del líquido amniótico, se encontró asociación estadísticamente significativa con colestásis intrahepática gestacional ($p = 0,039$) y un OR: 3,051 IC95% (1,032-9,022), el cual establece un riesgo de

3 veces en los pacientes con CIG presentar líquido amniótico meconial, esto contrasta con Flores, M¹ en donde estable relación entre el CIG y la presencia de meconio en el líquido amniótico, (OR 4.25, IC 95%: 1.89 – 9.51). en base a la misma variable Kawakita, T⁸(2016) refiere que las pacientes con CIG que presentaron niveles de acidos biliares mayores a 40 umol/L posee mayor riesgo de meconio en el líquido amniótico con un OR: 4.55 IC 95% (1.47 – 14.08).

En relación a la variable parto pretermino, se encontró asociación estadísticamente significativa con Colestásis intrahepática Gestacional, (p = 0,039) y un OR: 2,636 IC95% (1,040-6,685), el cual se relaciona con la investigación de Sánchez, D³(2017) el cual manifiesta un total de 51% de sus casos presentaron parto pretermino en las pacientes con CIG, otra investigación donde demuestra el mismo resultado es de Gallardo JM,⁹(2017) el cual refiere un 68% de casos presentaron parto pretermino, demostrando así que existe con frecuencia la asociación entre CIG y parto pretermino.

Sobre la variable preeclampsia, no se encontró asociación estadísticamente significativa (p=0,723) con un OR: 1,286 IC95% (0,319-5,186), en el estudio de Flores M, (2019)¹ en donde niega la existencia de asociación entre preeclampsia y CIG, en el estudio de Gallardo JM⁹ (2017), refiere dos casos presentados de pacientes con CIG manifestaron preeclampsia leve.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Las complicaciones materno-perinatales que se asociaron a colestásis intrahepática gestacional y establecieron significancia estadística fueron la edad materna en mayores de 35 años, tinción de meconio del líquido amniótico y parto pretermino.

La edad materna, siendo las pacientes mayores de 35 años establecieron un riesgo mayor de 4,7 de presentar Colestásis intrahepática gestacional, y por ende poder llegar a desarrollar complicaciones tanto para la madre y el neonato.

La tinción de meconio del líquido amniótico fue la complicación con mayor importancia que se asocia con Colestásis intrahepática gestacional, teniendo un riesgo de 3.05.

El parto pretermino fue el siguiente en el rango de complicaciones asociadas a Colestásis intrahepática gestacional, teniendo un riesgo de 2.6.

5.2 RECOMENDACIONES

Como se evidencio en la investigación, en el caso de las gestantes mayores de 35 años, es recomendable un mayor monitoreo en los controles prenatales, debido que existe una alta probabilidad de presentar dicha patología, sumado a los antecedentes propios de cada paciente, así evitar las posibles complicaciones que se podrían presentar.

Con respecto a la presencia de meconio en el líquido amniótico, es recomendable mantener un control constante al neonato durante y después del parto, evitando así sumarse otras complicaciones asociadas al líquido meconial.

Sobre el parto pretermino, es importante al momento del diagnóstico de Colestásis intrahepática gestacional, valorar con la mayor exactitud la edad gestacional de la paciente, así poder brindar la atención adecuada, poniendo énfasis en la maduración pulmonar, en las pacientes que tengas una edad gestacional menor de las 34 semanas.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores. M, “Asociación entre Colestásis Intrahepática Gestacional y complicaciones materno-perinatales entre el periodo 2013 – 2018 en el

hospital santa rosa, Lima 2019, (tesis de grado) Universidad Ricardo Palma Lima - Perú 2019.

2. Quispe. L Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestásis intrahepática del embarazo atendidas en el instituto nacional materno perinatal ,2019 (tesis de grado) universidad nacional Federico Villareal, Lima – Perú 2019
3. Sanchez. D, Colestásis Intrahepática de la gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016 (tesis de grado) Universidad Nacional de Cajamarca, Cajamarca – Perú 2017.
4. Condezo. L, Resultados perinatales en pacientes con Colestásis Intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – la victoria, 2015 – 2017 (tesis de grado) Universidad San Martín de Porres Lima – Perú 2019.
5. Cruz.D Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en hospital nacional Alberto sabogal Sologuren (tesis de grado) Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo – Perú. 2020
6. Palacios M,¹ Laura Ramírez,² María Campo-Campo,³ José Enrique Sanín-Blair,³ Luis Echavarría-Restrepo,² Luisa Parra-Rodas, Colestasis intrahepática del embarazo: implicaciones maternas y perinatales. Ginecol Obstet Mex. 2019; 87(9): 567-574.
7. Rodríguez, M.1, Agustín Mulet 2, Évora Arencibia I3, Darío Ariza 4, Zulma Miranda 5, Ariana González 6 Colestasis intrahepática del embarazo. Expresividad clínica, bioquímica y resultados perinatales. CCM 2018; (4): 593-606.
8. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang Ch Ch, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Predictores de resultado neonatal adverso en colestásis Intrahepática del embarazo. rev chil obstet ginecol 2015; 80(4): 348 – 350.

9. J.M. Gallardo Gaonaa, D. Lemionet Escanero, S. Acevedo Gallegos, B. Velázquez Torres, J.A. Ramírez Calvo y D.M. Camarena Cabrerab. Resultados perinatales adversos en colestásis intrahepática del embarazo”. *Perinatol Reprod Hum.* 2018;32(3):131-137.
10. Mei Y, Lin Y, Luo D, Gao L, He L. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jul 6;18(1):291.
11. Catherine Williamson, MD, y Victoria Geenes, MBBS, PhD. Colestasis Intrahepática del Embarazo. *Obstet Gynecol* 2014;124:120–33
12. Dra. Andrea Espinoza Artavi, Dra. Mariana Vílchez León, Dra. Kembly Webb Webb. Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Médica Sinergia* Vol.4 Num: 6 - Junio 2019 : 14 – 23.
13. D. Nicolás Pérez, V. Ortiz Bellver, M. A. Pastor Plasencia, M. Berenguer Haym, J. Ponce García. *An. Med. Interna (Madrid)* vol.18 no.10 oct. 2001
14. Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones, Daniel Silverio Zúñiga Lara, José Luis Maya Quiñones. Diagnóstico y manejo de la colestásis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *acta médica grupo ángeles.* volumen 11, no. 1, enero-marzo 2013.
15. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, Scheffer GL, Paul M, Burdelski M, Bosma PJ, Bernard O, Hadchouel M, Elferink RP. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1448-58. doi: 10.1053/gast.2001.23984. PMID: 11313315.
16. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, Weaver J, Nelson-Piercy C, de Swiet M, Warnes G, Elias E, Higgins CF, Johnston DG, McCarthy MI, Williamson C. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet.* 2000 May 1;9(8):1209-17. doi: 10.1093/hmg/9.8.1209. PMID: 10767346.

17. Sara Lorenteay Miguel A. Montoro. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(9):541-7.
18. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989 Jul;9(1):84-90.
19. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1997 Dec;27(6):1029-40.
20. Mutlu MF, Aslan K, Guler I, Mutlu I, Erdem M, Bozkurt N, Erdem A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017 Jul;37(5):547-549.
21. Hubschmann AG, Orzechowski KM, Berghella V. Severe First Trimester Recurrent Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Report and Literature Review. *AJP Rep.* 2016 Mar;6(1):e38-41.
22. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008 Oct 14;14(38):5781-8.
23. Nichols AA . Colestasis del embarazo: una revisión de la evidencia. *J Perinat Neonatal Nurs .* 2005; 19 : 217-225.
24. Mullally BA , Hansen WF. Colestasis intrahepática del embarazo: revisión de la literatura. *Obstet Gynecol Surv .* 2002; 57 : 47-52.
25. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Apr;212(4):524.e1-7.
26. Hepburn IS, Schade RR. rastornos hepáticos asociados con el embarazo. *Dig Dis Sci.* 2008 Sep; 53 (9): 2334-58.

27. Knox TA, Olans LB. enfermedad hepática durante el embarazo. N Engl J Med. 22 de agosto de 1996; 335 (8): 569-76.
28. Lammert F , Marschall HU, Glantz A, Matern S. Colestasis intrahepática del embarazo: patogenia molecular, diagnóstico y manejo. J Hepatol . 2000;33:1012-1021.
29. Ropponen A , Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Colestasis intrahepática del embarazo como indicador de enfermedades hepáticas y biliares: un estudio poblacional. Hepatología . 2006; 43 : 723-728.
30. Beuers U , Puhl T. Colestasis intrahepática del embarazo: ¿un grupo heterogéneo de trastornos relacionados con el embarazo? Hepatología . 2006; 43 : 647-649.
31. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology. 1997 Aug;26(2):358-64.
32. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, Thornton J, Chappell L, Khan E, Dixon P, Marschall HU, Williamson C. The reversed feto-maternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. PLoS One. 2014 Jan 8;9(1):e83828.
33. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, Haslinger C, Herrera C, Kawakita T, Lee RH, Benedetti Panici P, Berghella V. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Nov 19:1-9.
34. Laatikainen T , Tulenheimo A. Niveles de ácidos biliares séricos maternos y sufrimiento fetal en la colestásis del embarazo. Int J Gynaecol Obstet . 1984; 22 : 91-94.

35. Geenes V, Williamson C (2009) Colestasis intrahepática del embarazo . World J Gastroenterol 15 : 2049–2066. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [Google Scholar]
36. Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, Gorelik J. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. Dig Dis. 2011;29(1):58-61.
37. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991 Dec 13;42(3):211-5.
38. Arafa A, Dong JY. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Pregnancy. 2020 Aug;39(3):354-360.
39. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:180-187.
40. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Dec;231:180-187. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041. Epub 2018 Oct 26.
41. Paumgartner G , Beuers U. Ácido ursodesoxicólico en la enfermedad hepática colestásica: revisión de los mecanismos de acción y uso terapéutico. Hepatología . 2002; 36 : 525-531.
42. Beuers T . Conocimiento farmacológico: mecanismos y sitios de acción del ácido ursodesoxicólico en la colestásis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol . 2006; 3 : 318-328.
43. Serrano MA , Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Efecto beneficioso del ácido ursodesoxicólico sobre las alteraciones

inducidas por la colestásis del embarazo en el transporte de ácidos biliares a través de la placenta humana. *J Hepatol* . 1998; 28 : 829-83

44. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019 Mar 2;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet*. 2019 Mar 16;393(10176):1100.
45. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21;21(23):7134-41.
46. Mela M, Mancuso A, Burroughs AK. Review article: pruritus in cholestatic and other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Apr 1;17(7):857-70.
47. Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):678-681
48. Pedro A. Poma. Colestasis del embarazo. *Rev peru ginecol obstet*. 2013; 59: 213-224.
49. Carlos García García. Fisiopatología de la colestásis. *Med Int Mex* 2006; 22:411-21
50. Edgar E. Rivas-Perdomo; Doris Vásquez-Deulofeu, Enf. óbito fetal: hallazgos de patología en una institución de alta complejidad. cartagena, colombia, 2010-2011. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2012;63:376-381.
51. Hugo Tejerina Morató. Asfixia neonatal. *Rev Soc Bol Ped* 2007; 46 (2): 145 – 50
52. Daniel Levin Olvera , Dra. Nora Selene Martínez Felix, Síndrome de Aspiración de meconio en recién nacidos del Hospital Civil de Culiacán. *Rev Med UAS*; Vol. 7: No. 3. Julio-Septiembre 2017.

- 53.** Dr. Gastón Pérez, Dr. Javier Meritano, Dra. Cecilia Rubio, Dra. Susana Gutiérrez. Hipoglucemia neonatal: revisión de las prácticas habituales. Arch Argent Pediatr 2019;117 Supl 5:S195-S204 / S195
- 54.** Luis Alfonso Mendoza Tascón, Diana Isabel Claros Benítez. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. Rev. chil. obstet. ginecol. vol.81 no.4 Santiago ago. 2016.
- 55.** Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Actualización en preeclampsia. Rev.méd.sinerg.2020.

ANEXOS

ANEXO N°01: OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

ALUMNO: IBARRA MONTESINOS JUNIOR ALEXANDER

ASESOR: DR. FRANCISCO VALLENAS PEDEMONTE.

LOCAL: CHORRILLOS

TEMA: ASOCIACIÓN ENTRE COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL Y COMPLICACIONES
MARTERNAS PERINATALES EN GESTANTES DEL HOSPITAL DE CHANCAY DEL 2017 AL 2020

VARIABLE DEPENDIENTE: COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
CIG	SI NO	CUALITATIVO NOMINAL	Ficha de recolección de datos

VARIABLE INDEPENDIENTE: COMPLICACIONES EN COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL			
INDICADORES	N° DE ITEMS	NIVEL DE MEDICION	INSTRUMENTO
EDAD MATERNA	Adolescente <17 años Adulta 18 – 35 años Añosa > 35 años	Cualitativa ordinal	Ficha de recolección de datos

TINCION DE MECONIO LA	SI NO	Cualitativo nominal	Ficha de recolección de datos
HIPOGLICEMIA	SI NO	Cualitativo nominal	Ficha de recolección de datos
OBITO FETAL	SI NO	Cualitativo nominal	Ficha de recolección de datos
PREECLAMPSIA	SI NO	Cualitativo nominal	Ficha de recolección de datos
PARTO PREMATURO	SI NO	Cualitativo nominal	Ficha de recolección de datos

ANEXO N°02: INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

	<p>UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA</p>
---	--

Título: Asociación entre colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales en gestantes del hospital de chancay del 2017 al 2020

Autor: Ibarra Montesinos Junior Alexander

Fecha:

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Ficha de Recolección de Datos N° -- FICHA: ----- N° H.C: -----

CARACTERISTICAS MATERNAS

Edad: Según tipo de gestante:

- Adolescente: < 17 años ()
- Adulta: 18 – 35 años ()
- Añosa > 35 años ()

Grado de instrucción:

- Primaria ()
- secundaria ()
- superior ()

Ocupación:

- Ama de casa ()
- obrera ()
- trabajo de profesión ()
- otros.....

Colestásis intrahepática gestacional

- Si ()
- No ()

Tinción de Meconio del líquido amniótico: SI () NO ()

Parto Pretermino: SI () NO ()

Óbito fetal: SI () NO ()

Hipoglicemia neonatal: SI () NO ()

Preeclampsia: SI () NO ()

ANEXO N°3 VALIDACION DE INSTRUMENTO POR EXPERTOS

INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto:** Dr. Francisco Vallenas Pedemonte.
- 1.2 Cargo e institución donde labora:** Docente universitario UPSJB
- 1.3 Tipo de Experto:** **Metodólogo(X)** **Especialista** **Estadístico**
- 1.4 Nombre del instrumento:** Ficha de recolección de datos.
- 1.5 Autor (a) del instrumento:** Junior Alexander Ibarra Montesinos.

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				↖	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				↖	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales.				↖	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				↖	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				↖	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre colestasis gestacional y sus complicaciones maternas perinatales.				↖	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				↖	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				↖	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación Analítico, casos y				↖	

	controles, observacional, transversa, retrospectivo					
--	--	--	--	--	--	--

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

.....APLICABLE..... (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80 %

Lugar y Fecha: Lima, 19 Junio de 2021



Firma del Experto

D.N.I N° 07406196

Teléfono: 999850103

INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

1.1 **Apellidos y Nombres del Experto:** Barzola Quichiz Melvin Michael.

1.2 **Cargo e institución donde labora:**

1.3 **Tipo de Experto:** **Metodólogo** **Especialista** **Estadístico(X)**

1.4 **Nombre del instrumento:** Ficha de recolección de datos.

1.5 **Autor (a) del instrumento:** Junior Alexander Ibarra Montesinos.

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21-40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				X	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				X	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales.				X	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				X	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				X	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre colestasis gestacional y sus complicaciones maternas perinatales.				X	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				X	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				X	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación Descriptivo, observacional, transversa, retrospectivo				X	

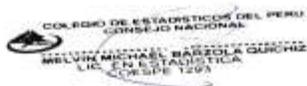
III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

.....APLICABLE.....(Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80 %

Lugar y Fecha: Lima, 19 Junio de 2021



Firma del Experto

D.N.I N° 09612608

Teléfono: 917-743974

INFORME DE OPINIÓN DE EXPERTO

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 **Apellidos y Nombres del Experto:** Dr. José Sánchez Pajares
- 1.2 **Cargo e institución donde labora:** Médico asistente en el Hospital de Chancay
- 1.3 **Tipo de Experto:** **Metodólogo()** **Especialista(X)** **Estadístico**
- 1.4 **Nombre del instrumento:** Ficha de recolección de datos.
- 1.5 **Autor (a) del instrumento:** Junior Alexander Ibarra Montesinos.

II. ASPECTOS DE VALIDACIÓN

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente	Regular	Buena	Muy Buena	Excelente
		10 - 20%	21 - 40%	41 - 60%	61 - 80%	81 - 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				X	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				X	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones maternas perinatales.				X	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				X	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				X	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer la asociación entre colestasis gestacional y sus complicaciones maternas perinatales.				X	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				X	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				X	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítico, casos y controles observacional, transversal, retrospectivo				X	

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

Aplicable (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80 %

Lugar y Fecha: Lima, 22 Junio de 2021


.....
Dr. Jorge Sánchez Pinedo
ABOGADO EN EJERCICIO
CALLE 1000, 1000

Firma del Experto

D.N.I Nº *06806576*

Teléfono.....

ANEXO N°04: MATRIZ DE CONSISTENCIA

ALUMNO: IBARRA MONTESINOS JUNIOR ALEXANDER

ASESOR: DR. FRANCISCO VALLENAS PEDEMONTE

LOCAL: CHORRILLOS

TEMA: ASOCIACIÓN ENTRE COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL Y COMPLICACIONES
MARTERNAS PERINATALES EN GESTANTES DEL HOSPITAL DE CHANCAY DEL 2017 AL 2020

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General: PG: ¿Cuál es la relación entre la colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales en gestantes en el hospital de chancay del 2017 al 2020?</p> <p>Específicos:</p>	<p>General: OG: Determinar la relación entre colestásis intrahepática gestacional y las complicaciones maternas perinatales que se presentan en gestantes en el hospital de chancay del 2017 al 2020</p> <p>Específicos:</p>	<p>General: HG: Si existe asociación entre complicaciones materno perinatales y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>Específicos:</p>	<p>Variable Independiente : Colestásis Intrahepática Gestacional</p> <p>Indicadores: Diagnóstico de Colestásis Intrahepática Gestacional</p> <p>Variable Dependiente:</p>

<p>PE 1: ¿Está la edad materna, asociada a complicaciones materno-perinatales en pacientes con colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p> <p>PE 2: ¿Es la hipoglicemia neonatal una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p> <p>PE 3: ¿Es el óbito fetal una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p> <p>P4: ¿Es la tinción de meconio del líquido amniótico una complicación asociada a colestásis</p>	<p>OE1: Determinar la asociación entre las edad materna y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p> <p>OE2: Establecer asociación entre hipoglicemia neonatal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p> <p>OE3: Determinar la asociación de óbito fetal como complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p> <p>OE4: Identificar la tinción de meconio del líquido amniótico como complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p>	<p>HE1: Si existe asociación entre la edad materna y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>HE2: Si existe asociación entre hipoglicemia neonatal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>HE3: Si existe asociación entre óbito fetal y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>HE4: Si existe asociación entre tinción de meconio y colestásis intrahepática gestacional en el hospital</p>	<p>Complicaciones materno perinatales en pacientes con CIG</p> <p>Indicadores:</p> <p>Edad materna</p> <p>Hipoglicemia neonatal</p> <p>Óbito fetal</p> <p>Tinción de meconio del líquido amniótico</p> <p>Parto pretermino</p> <p>preeclampsia</p>
---	---	---	---

<p>intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p> <p>P5: ¿Es el parto prematuro una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p> <p>P6: ¿Es la preeclampsia una complicación asociada a colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020?</p>	<p>OE5: Determinar la asociación entre parto pretérmino como complicación de colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p> <p>OE6: Determinar la asociación entre preeclampsia como complicación de colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020</p>	<p>de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>HE5: Si existe asociación entre parto pretérmino y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p> <p>HE6: Si existe asociación entre preeclampsia y colestásis intrahepática gestacional en el hospital de Chancay del 2017 al 2020.</p>	
Diseño metodológico	Población y Muestra		Técnicas e Instrumentos
- Nivel :	Población:		Técnica:

<p>Explicativo</p> <p>- Tipo de Investigación:</p> <p>Retrospectivo</p> <p>Transversal</p> <p>Cuantitativo</p>	<p>Pacientes que presentaron complicaciones materno-perinatales atendidas en el servicio de ginecología y obstetricia, del Hospital de Chancay, entre el periodo del 2017 al 2020</p> <p>N = 80</p> <p>Criterios de Inclusión:</p> <p>Criterios de Inclusión: CASOS</p> <p>Pacientes diagnosticadas con colestásis intrahepática gestacional y presentaron alguna complicación materno perinatal el cual fueron hospitalizadas en el servicio de ginecología y obstétrica del hospital de chancay en el periodo de 2017 al 2020</p> <p>Criterios de exclusión: CASOS</p> <p>Historias clínicas mal redactadas.</p> <p>Pacientes con otro diagnostico ajeno al estudio.</p> <p>Pacientes con alta voluntaria.</p> <p>Criterios de inclusión: CONTROLES</p> <p>Pacientes que presentaron alguna complicación materno perinatal el cual fueron hospitalizadas en el servicio de</p>	<p>Análisis documental</p> <p>Instrumento:</p> <p>Ficha de recolección de datos.</p>
---	---	---

	<p>ginecología y obstétrica del hospital de chancay en el periodo de 2017 al 2020</p> <p>Criterios de exclusión: CONTROLES</p> <p>Pacientes que no presentaron ninguna complicación materna perinatal</p> <p>Historias clínicas mal llenadas, ilegibles</p> <p>Pacientes con complicaciones materno perinatales que no forma parte de la investigación.</p> <p>Tamaño de la muestra:</p> <p>Población que cumple criterios de inclusión y exclusión (población objetivo)</p> <p>N:80</p> <p>Casos: 40</p> <p>Controles : 40</p> <p>Muestreo: probabilístico aleatorio simple</p>	
--	---	--



Dr. Francisco Vallenas Pedemonte

Lic.....

Asesor

Estadístico

