



RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ÁCIDOS BILIARES, TRANSAMINASAS Y BILIRRUBINA CON LOS RESULTADOS PERINATALES EN GESTANTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

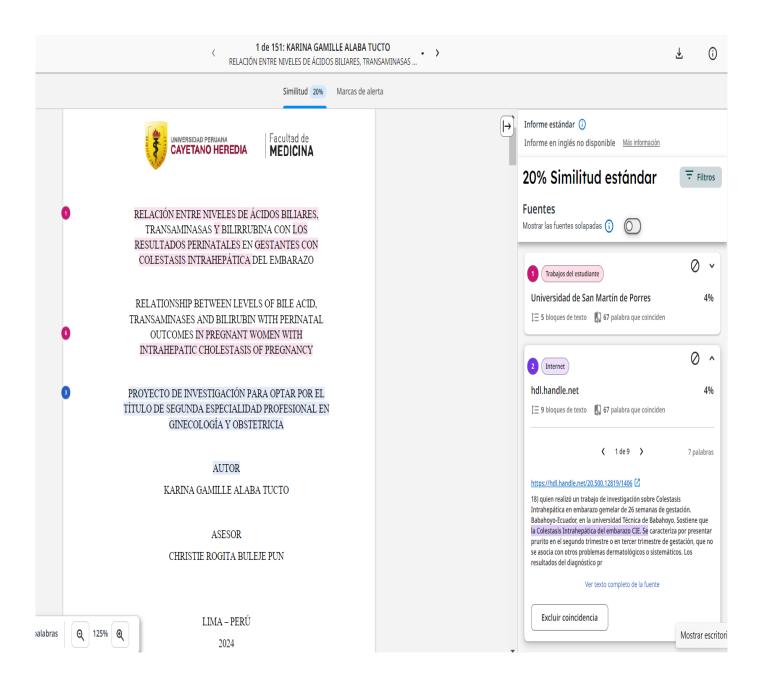
RELATIONSHIP BETWEEN LEVELS OF BILE ACID, TRANSAMINASES AND BILIRUBIN WITH PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR KARINA GAMILLE ALABA TUCTO

ASESOR CHRISTIE ROGITA BULEJE PUN

> LIMA – PERÚ 2024



2. RESUMEN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se considera la hepatopatología más habitual en las mujeres grávidas, que presenta un importante riesgo materno fetal. El objetivo del estudio propuesto será determinar la relación entre niveles de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina con los resultados perinatales en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo. Se solicitarán los registros médicos de las mujeres embarazadas con diagnóstico de CIE durante el 2013 a 2023 en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza para llenar una ficha de recolección de datos y luego analizar la información en SPSS V.29. Se hará un análisis descriptivo y luego pruebas de correlación y chi cuadrado para evaluar la prevalencia de la CIE según la edad materna y gestacional. Además, se utilizará para el análisis de la relación entre la vía de culminación del embarazo y los niveles de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina la prueba T de Student o U de Mann Whitney. Finalmente se calculará la sensibilidad de los ácidos biliares y transaminasas. Este análisis llenará los vacíos en la literatura de la incidencia acerca de la CIE para poder desarrollar nuevos protocolos de seguimiento que reduzcan riesgos perinatales en estas pacientes.

Palabras clave: Colestasis intrahepática del embarazo, ácidos biliares, transaminasas.

3. INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) surge en el transcurso del segundo y tercer trimestre de embarazo, caracterizada por prurito y niveles altos de ácidos biliares (1). Esta afección se resuelve de forma espontánea después del parto pero tiene la tendencia a presentarse nuevamente en una forma más grave en aproximadamente 45% a 90% de las gestaciones siguientes (2). Su incidencia puede variar y verse afectada de acuerdo al país y etnia, oscilando entre el 0.4% y 10%, y afectando mayormente a mujeres con ascendencia araucana indígena (3).

La prevalencia en regiones como Polonia se encuentra en un rango entre 1% a 4%, lo que difiere en mayor cantidad en poblaciones de nativos andinos donde se manifiesta hasta en un 25%. En áreas como Europa, América del Norte y Australia la CIE se desarrolla en un 1% a 2% de gestantes con mayor número de casos en Suecia, donde se muestra que la tasa de mortalidad incrementa a medida de la edad y embarazos múltiples (4). En Latinoamérica, donde es más común la CIE, se tiene una incidencia de 5% hasta un 15% y una recurrencia posterior del 60% al 70%. Países como Chile tienen una incidencia del 4% (5) y Argentina alrededor del 1.3% (6), siendo esta más alta en Bolivia y Chile (7,8).

Estudios previos demuestran que el parto por cesárea, parto prematuro, rotura prematura de membranas, trastornos hipertensivos, infección materna, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, peso al nacer menor o igual a 2500 gramos y pequeño para la edad gestacional son los resultados adversos de la CIE (9).

La CIE es la afección hepática más frecuente en gestantes, que se desarrolla debido a un trastorno en el equilibrio de los ácidos biliares en el hepatocito materno, lo que a su vez provoca su acumulación y elevación en sangre (10). Esta patología se caracteriza por prurito, ácidos biliares totales incrementados y pruebas de función hepática anormales; donde a pesar de no tener una etiología completamente explicada puede estar asociada a elementos genéticos, hormonales, inmunológicos y/o ambientales (11–13).

El signo característico es el prurito localizado en palmas y plantas sin erupciones asociadas, sin embargo, las gestantes afectadas pueden presentar dermatitis secundaria al rascado y un síndrome bioquímico con alteraciones de ácidos biliares (marcador más sensible), transaminasas, bilirrubina, gama glutamiltranferasa y fosfatasa alcalina. Hay que tener en cuenta que esta última ya se encuentra incrementada en la gestación debido al aumento de su isoenzima placentaria (14,15).

La relevancia clínica de la CIE radica en que pude tener efectos significativos en el feto, como el riesgo de sangrado en el sistema nervioso central fetal, parto prematuro, asfixia intrauterina, tinción del líquido amniótico con meconio, bradicardia fetal y muerte intrauterina; que aumentan proporcionalmente a la elevación de los ácidos biliares en la circulación materna (16).

Por ello la decisión del momento del parto depende de su progreso; por ejemplo, si la concentración de ácidos biliares es <40 µmol/L se sugiere la culminación del embarazo entre las 37 y 38 semanas de gestación, para niveles 40 µmol/L a 99 µmol/L el parto se daría entre las 36 y 37 semanas y si la concentración es mayor a 100 µmol/L el parto debe ser a las 36 semanas o antes si es que existen riesgos adicionales o emergencias para la madre y feto (17).

Para esto se tiene el manejo no farmacológico, donde se resalta la importancia de guardar reposo en cama, ya que favorece el flujo sanguíneo al hígado; igualmente mantener el monitoreo de manera constante como pruebas del bienestar fetal y las pruebas de función hepática (18,19). Además, como principal manejo farmacológico se tiene al ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar de origen natural que actúa reduciendo la absorción y síntesis de colesterol, promoviendo la secreción de bilis, disminuyendo la apoptosis celular y optimizando la circulación de ácidos biliares entre la madre y feto (17).

El fin principal de este manejo es compensar el riesgo de mortalidad fetal con los riesgos relacionados al parto prematuro, donde si el feto muestra buena vitalidad la vía de finalización de la gestación dependerá, como se ha mencionado, del historial y las condiciones obstétricas actuales al momento de la decisión.

Estudios como el de Crescente y López (10) establecieron las tasas de resultados perinatales adversos en función de las concentraciones de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina en gestantes. Encontrando una frecuencia de 1.1 por cada 100 nacidos vivos y la edad de finalización del embarazo más frecuente entre las 32 y 36.6 semanas fundamentándose en los altos valores de ácidos biliares. Pudieron concluir que no se relacionó las concentraciones de ácidos biliares junto con la presencia de líquido amniótico meconial.

Es debido a que la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la patología hepática más habitual en gestantes y que en muchos países, incluido el Perú, aún no se tiene una cifra exacta de la incidencia de esta afección ni información reciente sobre la relación entre los ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina con los resultados perinatales es que se plantea este estudio. Además, de encontrar

evidencia que indica una recurrencia elevada en embarazos posteriores y la implicación de riesgos significativos tanto para la gestante como para el feto resulta imperativo evaluar de mejor forma cómo los marcadores hepáticos se relacionan con los resultados perinatales. Evidenciando finalmente, la gran relevancia del estudio al contribuir con datos locales y al desarrollo de protocolos para el seguimiento que reduzcan los riesgos relacionados a la CIE en la comunidad.

Por ello es que surge la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la relación entre niveles de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina con los resultados perinatales en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo?

4. OBJETIVOS

Objetivo general

 Determinar la relación entre niveles de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina con los resultados perinatales en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.

Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, según edad materna.
- Determinar la prevalencia de diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, según la edad gestacional.
- Determinar la relación entre el nivel de ácidos biliares y la vía de culminación del embarazo en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.

- Determinar la relación entre las transaminasas y la vía de culminación del embarazo en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la relación entre la bilirrubina y la vía de culminación del embarazo en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la sensibilidad del nivel de ácidos biliares vs sensibilidad de transaminasas en gestantes con colestasis intrahepática del embarazo.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

El estudio a realizar tendrá un enfoque cuantitativo, de tipo observacional, descriptivo-correlacional y retrospectivo.

b) Población:

Se trabajará con la cantidad total de historias clínicas de gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo durante los años 2013 a 2023 en el "Hospital Nacional Arzobispo Loayza".

Criterios de inclusión

- Gestantes con presencia de signos clínicos de colestasis intrahepática del embarazo.
- Gestantes con diagnóstico de laboratorio de colestasis intrahepática del embarazo.
- Gestantes con gestación única.

Criterios de exclusión

- Gestantes con antecedentes de afecciones hepáticas o de las vías biliares.
- Gestantes con información en la historia clínica ilegible.

c) Muestra:

Se considerará a todas las mujeres grávidas que cumplan los criterios de inclusión.

d) Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo	Naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías o valores
Ácidos biliares	Dosaje más alto registrado de ácidos biliares obtenidos en ayunas de las gestantes.	Independiente	Cuantitativa	Valor mayor a 10 µmol/L	De Razón	• µmol/L
Transaminasas	Dosaje de las transaminasas (AST y ALT) al momento de los ácidos biliares más altos en las gestantes.	Independiente	Cuantitativa	 Aspartato aminotransferasa 35U/L Alanino aminotransferasa 35U/L 	De Razón	• U/L
Bilirrubina total	Dosaje de la bilirrubina total medida de forma simultánea con los ácidos biliares más altos en las gestantes.	Independiente	Cuantitativa	Valor mayor a 1.2mg/dL	De Razón	• mg/dL
Resultados perinatales	Eventos adversos que se presentaron o no en la etapa perinatal.	Dependiente	Cualitativa	 Parto pretérmino Líquido amniótico meconial Óbito fetal 	Nominal dicotómica	• Sí • No
Edad materna	Tiempo en años de la fecha de nacimiento a la fecha de diagnóstico de la patología	Covariable	Cualitativa	Años de vida	Ordinal politómica	<18 años18-30 años>30 años

Edad	Tiempo en semanas de la fecha	Covariable	Cualitativa	Semanas de	Ordinal	• <14 semanas
gestacional	de ultima regla hasta la fecha de			gestación	politómica	• 14 semanas-27
	diagnóstico de la patología					semanas
						• >27 semanas
Vía de	Vía por la que se dio el	Covariable	Cualitativa	Registro de la	Nominal	Parto vaginal
culminación	nacimiento del feto			historia clínica	dicotómica	 Cesárea
del embarazo						

e) Procedimientos y técnicas:

Luego de obtener la aprobación del Hospital Arzobispo Loayza, se procederá a recolectar los datos de las mujeres grávidas que cumplan los criterios de inclusión para poder iniciar con el llenado de las fichas de recolección; se consultará con el personal encargado de llenar los registros clínicos en caso no se identifique la nomenclatura de las siglas encontradas en los documentos. Por ser únicamente un registro de datos el resto de los procedimientos se describen en la sección de plan de análisis.

f) Aspectos éticos del estudio:

No se trabajará directamente con las pacientes, sino con los datos hallados en sus historias clínicas, los cuales serán tratados de forma confidencial; y para poder proteger su información personal, se les asignarán códigos de identificación. Por lo tanto, el proyecto se enviará al comité de ética con el fin de solicitar una excepción de revisión, debido a que no se trabajará directamente con seres humanos.

g) Plan de análisis:

Una vez recopilados los datos se ordenarán y codificarán en una hoja de Microsoft Excel versión 2019. Esta data será importada al programa SPSS versión 29 para su análisis donde en primera instancia se realizará un análisis descriptivo donde se calculará las frecuencias para las variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para las numéricas. Luego se procederá a realizar un análisis inferencial utilizando la prueba de correlación

de Pearson o Spearman según la normalidad de los datos, así como la prueba chi cuadrado para ver la prevalencia según la edad materna y edad gestacional. Para ver la relación entre la vía de culminación del embarazo y los niveles de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubinas se empleará la prueba estadística T de Student o la U de Mann Whitney, de acuerdo con la distribución de los datos. Finalmente, se realizará el cálculo de la sensibilidad de los ácidos biliares y transaminasas.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Lee R, Greenberg M, Metz T, Pettker C. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2021 Feb;224(2):B2–9. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820312849
- 2. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. J Clin Med [Internet]. 2020 May 6;9(5):1361. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1361
- 3. Gardiner F, McCuaig R, Arthur C, Carins T, Morton A, Laurie J, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. Obstet Med [Internet]. 2019 Sep 25;12(3):123–8. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753495X18797749
- 4. Floreani A, Gervasi M. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clin Liver Dis [Internet]. 2016 Feb;20(1):177–89. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326115000823
- 5. Arriaga A, Antonio L, Martínez L, Pérez Y, Jiménez S, Marcial A, et al. Colestasis intrahepática del embarazo. Un reto más para la obstetricia. Rev la Fac Med [Internet]. 2021 May 10;64(3):20–36. Available from: https://www.revistafacmed.com/index.php?option=com_phocadow nload&view=file&id=1411:colestasis-intraheptica-del-embarazo.-un-reto-ms-para-la-obstetricia&Itemid=1
- 6. Colque S, Ríos K. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en embarazadas del Hospital de la Madre y el Niño de La Rioja, Argentina. Período: 2015 2019. Rev Bioquímica Y Patol Clínica

- [Internet]. 2024;88(2):20–27. Available from: https://revistabypc.org.ar/index.php/bypc/article/view/2311120
- 7. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Jul 5; Available from: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012546.pub2
- 8. Yurtcu N, Caliskan C, Guvey H, Celik S, Hatirnaz S, Tinelli A. Predictive and Diagnostic Value of Serum Adipokines in Pregnant Women with Intrahepatic Cholestasis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022 Feb 16;19(4):2254. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/19/4/2254
- 9. Odabaş R, Sökmen Y, Dünder E, Taşpınar A. The Incidence of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and its Maternal, Fetal, and Neonatal Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Midwifery Womens Health [Internet]. 2024 May 15;69(3):370–82. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jmwh.13640
- 10. Crescente S, López A. Colestasis Intrahepática del Embarazo: Relación entre Niveles de Ac. Biliares, Transaminasas y Bilirrubina con Resultados Perinatales durante el año 2020 en Hospital Materno Provincial. Rev Fasgo [Internet]. 2024;23(2). Available from: https://www.fasgo.org.ar/index.php/home-revista/125-revista-fasgo/n-12-2021/2539-colestasis-intrahepatica-del-embarazo-relacion-entre-niveles-de-ac-biliares-transaminasas-y-bilirrubina-con-resultados-perinatales-durante-el-ano-2020-en-hospital-materno-pro
- 11. Larson S, Kovilam O, Agrawal D. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2016 Jan 2;12(1):39–48. Available from: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/1744666X.2016.1101 344
- 12. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. World J Gastroenterol [Internet]. 2009;15(17):2049. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i17/2049.htm
- 13. Lammert F, Marschall H, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J Hepatol [Internet]. 2000 Dec;33(6):1012–21. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827800801397
- 14. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. World J Gastroenterol [Internet]. 2008;14(38):5781. Available from: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i38/5781.htm

- 15. Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H, Chen D, et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Abergel A, editor. Can J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 May 30;2021:1–10. Available from: https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2021/6679322/
- 16. Castaño G, Lucangioli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, et al. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Sci [Internet]. 2006 Apr 1;110(4):459–65. Available from: https://portlandpress.com/clinsci/article/110/4/459/86247/Bile-acid-profiles-by-capillary-electrophoresis-in
- 17. Majsterek M, Wierzchowska M, Makosz I, Kreczyńska L, Kimber Ż, Leszczyńska B. Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Diagnostics (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022 Nov 9;12(11). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36359589
- 18. Girling J, Knight C, Chappell L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]. 2022 Dec 9;129(13). Available from: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17206
- 19. Leszczyńska B, Oleszczuk J, Marciniak B, Poreba R, Oszukowski P, Wielgoś M, et al. Clinical practice guidelines of the Team of Experts of the Polish Gynecological Society: management of the intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ginekol Pol [Internet]. 2012 Sep;83(9):713–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23342903

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

La investigación será autofinanciada, para lo cual se detallan los materiales con sus respectivos costos y su suma total.

Ítem	Cant	C.U. (S/)	Cost. T (S/)
Impresiones	100	0.50	50
Transporte y	5	20	100
viáticos			
Materiales de			35
escritorio			
Análisis estadístico			270
Total			455

A continuación, se detalla la programación de la investigación desde la fase de proyecto a la sustentación:

	2024			2025				
	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Revisión de la								
literatura y								
desarrollo del								
proyecto								
Presentación al								
comité de ética								
Obtención del								
permiso del								
hospital								
Elaboración y								
limpieza de base								
de datos								
Análisis de datos								
Elaboración y								
presentación del								
informe								
Sustentación		·	·					

8. ANEXOS

Anexo 1. Solicitud de permiso a acceso de datos



SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN

Sr. director del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Pte.-Yo, Md. _____on DNI _____informo que, para obtener mi especialidad en ginecología y obstetricia, me corresponde ejecutar mi proyecto de tesis con temática en pacientes gestantes con colestasis intrahepática gestacional, lo cual se adjunta con esta solicitud, y por tanto solicito su permiso para hacerlo posible. Para ello, pido que faciliten datos del diagnóstico, tratamiento y manejo de la afección del Anexo 2. Debo recalcar que, mediante la presente, hago constancia que mi persona y los co-investigadores seremos los únicos en manejar y tener acceso a esta data y que no la divulgaremos. Además, los resultados serán remitidos al hospital antes de una publicación oficial para su total transparencia y para demostrar cómo se presentarán los resultados, los cuales no tendrán información de las pacientes. Fecha: Nombre: DNI:

Anexo 2. Ficha de recolección de datos N° de ficha: _____ **DATOS GENERALES** Edad materna al momento del diagnóstico: Edad gestacional al momento del diagnóstico: Vía de culminación del embarazo: Parto vaginal () Cesárea () DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE Valor de ácidos biliares: Valor de transaminasas: ALT _____ AST _____ Valor de bilirrubina: _____ DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE **Resultados perinatales:**) Parto pretérmino) Líquido amniótico meconial () Óbito fetal) Ninguno