



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO Y SUS RESULTADOS
PERINATALES EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA
DURANTE EL PERÍODO 2011- 2020”

"INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY AND ITS PERINATAL
OUTCOMES AT HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA DURING
THE PERIOD 2011-2020"

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR
SUSANA MEGO ZAMBRANO

ASESOR
MARÍA DE LOURDES ALFARO NOVOA

LIMA - PERÚ

2021

TABLA DE CONTENIDOS

| | Pág. |
|------------------------------------|-------------|
| I. Introducción | 1 |
| II. Objetivos | 6 |
| a. Objetivo General | 6 |
| b. Objetivos Específicos | 6 |
| III. Materiales y Métodos | 7 |
| a. Diseño de estudio | 7 |
| b. Población | 7 |
| c. Criterio de Inclusión | 8 |
| d. Criterios de Exclusión | 8 |
| e. Operacionalización de variables | 9 |
| f. Procedimientos y técnicas | 10 |
| g. Aspectos éticos del estudio | 11 |
| h. Plan de análisis | 11 |
| IV. Referencias Bibliográficas | 12 |
| V. Presupuesto y Cronograma | 13 |
| Anexos | |

1. RESUMEN

La Colestasis Intrahepática del Embarazo es la enfermedad hepática exclusiva del embarazo más frecuente. Si bien el pronóstico materno suele ser alentador, las severas complicaciones feto-neonatales dentro de las cuales se encuentra el parto prematuro, tinción meconial del líquido amniótico y muerte fetal intraútero, continúan siendo un importante desafío para encontrar prevención de las mismas. Por tal motivo, el presente estudio permitirá conocer las estadísticas de esta enfermedad, obteniendo cifras respecto a los resultados perinatales en gestaciones complicadas con esta patología, lo cual permitirá el mejor manejo de la misma, y así mejorar el pronóstico fetal por medio de planteamiento de soluciones con posteriores estudios y programas de atención referentes a la intervención médica pertinente. **Objetivo:** Describir los resultados perinatales en gestaciones complicadas con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 2011- 2020. **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos retrospectivo, teniendo como unidad de análisis las pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo y sus recién nacidos admitidos al servicio de Obstetricia Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el periodo comprendido entre el año 2011 y el 2020. La recolección de datos se realizará mediante la revisión de historias clínicas y dichos datos serán analizados con el programa estadístico STATA v. 15.0. Posteriormente, de acuerdo a las variables planteadas, estas serán evaluadas mediante medidas descriptivas, hallándose frecuencias y porcentajes y presentándose los resultados mediante tablas y gráficos usando el programa Microsoft Excel para el análisis de datos. **Palabras clave:** Colestasis Intrahepática del Embarazo, Resultados perinatales, Ácidos biliares.

2. INTRODUCCIÓN

La colestasis obstétrica, ictericia en embarazo, ictericia idiopática del embarazo, hepatitis gestacional, hepatitis obstétrica, originalmente descrita por Ahlfeld en 1883, es la enfermedad hepática exclusiva del embarazo más frecuente que se produce por un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares a nivel del hepatocito materno, que determina su acumulación y, por lo tanto, la elevación de los mismos en sangre (1).

Se ha estimado que la incidencia oscila entre el 0,3% y el 27% en varias poblaciones, teniendo amplia variación por razones no comprendidas al momento (2).

Estos valores se alteran debido a factores como ubicación geográfica, observándose que su incidencia suele incrementarse en América del Sur y el norte de Europa, primordialmente en países de Latinoamérica, siendo Chile el más afectado, seguido por Bolivia (3).

El origen étnico también influye sobre las diversas tasas de la enfermedad siendo la raza de los indios araucanos en Chile los que tienen la incidencia más alta en todo el mundo con un 27 %. (4). En Estados Unidos se reporta una incidencia de 5.6% con predominio en la población hispana (5).

A pesar de no conocer con exactitud el mecanismo por el que se desarrolla la enfermedad, sí que se acepta una asociación clara con distintos factores de riesgo, dentro de los cuales se informa en la literatura de factores ambientales, siendo más frecuente en algunos países en época de invierno (1), cuando los niveles de selenio en la dieta son deficientes (6).

Asimismo, se observa una mayor incidencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo en mujeres con gestaciones múltiples (7), en mujeres que han logrado embarazo a partir de un

tratamiento de fecundación in vitro (8), en mujeres con historia de uso de anticonceptivos orales y en mujeres con edad mayor de 35 años (9).

Otros factores epidemiológicos incluyen hepatitis C crónica, historia previa o antecedentes familiares de Colestasis Intrahepática del Embarazo y edad materna avanzada (10).

Esta patología se caracteriza por un síndrome clínico definido por prurito a predominio palmo plantar a predominio nocturno sin presencia de presenta lesiones primarias a nivel de piel (11) además de poder cursar con náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho o esteatorrea. En este último caso, puede alterarse la absorción de vitaminas liposolubles como la vitamina K, y producir alteraciones de coagulación.

Se caracteriza también por un síndrome bioquímico dado por un incremento de las concentraciones séricas de ácidos biliares (12), y/o de las enzimas hepáticas, de la gamaglutamiltranspeptidasa o bilirrubina. Hoy en día, el incremento del valor de los ácidos biliares séricos se considera el parámetro de laboratorio más adecuado para el diagnóstico de la enfermedad (13).

Generalmente, se desarrolla entre el segundo y tercer trimestre del embarazo (14) y se resuelve espontáneamente después del parto.

Si bien el pronóstico materno suele ser alentador en esta patología, ya que la sintomatología mejora con el uso de del ácido ursodesoxicólico, agente considerado de primera línea; no obstante, se asocia con un aumento de la morbi/mortalidad fetal debido a los resultados adversos perinatales, que dentro de los más frecuentes se encuentran el parto prematuro (espontáneo y iatrogénico), líquido amniótico teñido con meconio y muerte fetal repentina

intraútero. Asimismo, algunos estudios actuales sugieren una asociación con el síndrome de dificultad respiratoria (15).

El estudio que demostró inicialmente una asociación trascendental entre la Colestasis Intrahepática del Embarazo y los resultados perinatales desfavorables fue realizado en Suecia donde se analizó una cohorte de 690 mujeres suecas con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo entre 1999 y 2002 (16).

En este estudio, se reportó una mayor incidencia de parto prematuro espontáneo; puntuación de Apgar menor de 7 a los 5 minutos, pH arterial del cordón con valor inferior a 7.05; líquido amniótico, placenta, y/o membranas teñidas con meconio en mujeres afectadas con esta patología.

Asimismo, se determinó una relación entre el valor de ácidos biliares en el suero materno y resultados perinatales desfavorables, observándose que con la elevación de 1 a 2 micromoles/L en el valor de ácidos biliares, se incrementaba de 1 a 2% en el riesgo de resultados perinatales desfavorables. Los análisis complementarios mostraron que las complicaciones fetales no surgieron hasta que los niveles de ácidos biliares superaban los 40 micromol/L.

Diversos otros estudios sugieren una relación entre los valores elevados de ácidos biliares maternos y su asociación significativa con un mayor riesgo de resultados perinatales desfavorables.

Uno de ellos fue un estudio de cohorte prospectivo realizado entre el año 2010 y 2011 en el Reino Unido, donde se analizó a 713 mujeres con Colestasis Intrahepática severa del Embarazo (definida como ácidos biliares séricos mayores a 40 micromol/L), teniendo como resultados principales investigados el parto prematuro, muerte fetal e ingreso a la unidad neonatal (17).

Este estudio dio a conocer de un incremento considerable del riesgo de parto prematuro, tanto espontáneo como iatrogénico, admisión a la unidad neonatal y muerte fetal, en comparación con aquellas mujeres con gestaciones saludables de feto único y que estos riesgos acrecentaron conforme se daba el aumento de los niveles de ácidos biliares en suero materno.

El análisis de regresión logística demostró que duplicar el nivel de ácidos biliares séricos aumentaba el riesgo de todo parto prematuro en un 68%, el parto prematuro espontáneo en un 66%, la tinción con meconio del líquido amniótico en un 55% y la muerte fetal en un 200%.

Otro estudio en el año 2017 tuvo como objetivo determinar la asociación entre los valores maternos de ácidos biliares totales y los riesgos de resultados perinatales desfavorables en mujeres embarazadas con Colestasis Intrahepática del Embarazo sobre la base de un estudio de metanálisis (18).

Se obtuvo como resultado que en comparación con las mujeres embarazadas con cifras de ácidos biliares inferiores a 40 micromol/L, aquellas con valores superiores a 40 micromol/L se relacionaron a un riesgo marcadamente mayor de resultados perinatales desfavorables, concluyendo de esta forma que los valores elevados de ácidos biliares maternos están marcadamente asociados con un aumento del riesgo de resultados perinatales adversos y que los niveles séricos de ácidos biliares parecen predecir el riesgo de resultados perinatales desfavorables.

Recientemente, Ovadia y colegas en el año 2019, en una gran revisión sistemática y metaanálisis de 27 estudios donde se deseaba ver si los marcadores bioquímicos tienen una correspondencia directa con la probabilidad de eventos perinatales desfavorables, se observó

que los valores de ácidos biliares totales elevadas estaban relacionadas a altas tasas de muerte fetal intraútero en embarazos únicos, considerándose un predictor confiable (19).

Los datos demostraron que el mayor riesgo de muerte fetal intraútero ocurrió en mujeres con niveles totales de ácidos biliares de 100 micromol/L o más, mientras que, en aquellas con valores menores, el riesgo se encontraba marcadamente disminuído (19).

Como se puede observar, existen múltiples estudios de índole internacional en los que se describen los resultados perinatales adversos en pacientes afectadas por Colestasis Intrahepática del Embarazo, observándose un incremento en los resultados adversos perinatales en función lineal con los valores séricos de ácidos biliares.

Siendo la Colestasis Intrahepática del Embarazo una enfermedad con elevada prevalencia en países del continente tales como Chile y Bolivia; en nuestro país, hasta la fecha, no existen cifras respecto a cómo ha ido evolucionando la curva epidemiológica de esta patología en la gestación; ni estudios actuales que muestren las características obstétricas de estas pacientes o que describan o identifiquen los resultados perinatales más frecuentemente relacionados con esta patología.

Sin datos actuales sobre la situación epidemiológica y la incidencia de Colestasis Intrahepática del Embarazo, así como los resultados perinatales en gestaciones complicadas con esta patología, es difícil establecer estrategias de prevención y tratamiento eficaz con el fin de disminuir la morbimortalidad neonatal, la cual continúa siendo un importante desafío.

Por tal motivo, el presente estudio toma importancia, ya que permitirá conocer de manera amplia las estadísticas de esta enfermedad, lo cual conlleva al mejor manejo de la misma.

Asimismo, permitirá conocer los efectos perinatales desfavorables en gestaciones complicadas

con esta patología y mejorar el pronóstico fetal por medio de planteamiento de soluciones con posteriores estudios y programas de atención referentes a la intervención médica pertinente, pues al interior del país existe un elevado porcentaje de pacientes gestantes que no cuentan con acceso al sistema de salud de manera oportuna conllevando esto al probable desarrollo de esta enfermedad sin el manejo adecuado teniendo como consecuencia serias complicaciones fetales.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- Describir los resultados perinatales en gestaciones complicadas con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 2011- 2020

3.2 Objetivo Específicos

- Determinar la frecuencia de casos de Colestasis Intrahepática del Embarazo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 2011- 2020.
- Describir las características sociodemográficas de las gestantes con Colestasis Intrahepática del Embarazo durante el período 2011- 2020.

- Describir la mortalidad materna debido a Colestasis Intrahepática del Embarazo durante el período 2011- 2020.
- Describir la morbi-mortalidad perinatal Colestasis Intrahepática del Embarazo durante el período 2011- 2020
- Describir las características obstétricas de las gestantes con Colestasis Intrahepática del Embarazo durante el período 2011- 2020.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos retrospectivo en pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del embarazo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el período 2011- 2020.

b) Población

La población de estudio estará integrada por todas las pacientes con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del Embarazo y sus recién nacidos admitidos al servicio de Obstetricia Patológica del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el período comprendido entre el año 2011 y el 2020.

Criterios de inclusión

- Ser paciente gestante admitido al Hospital Nacional Cayetano Heredia en el período comprendido entre el año 2011 y el 2020, con diagnóstico de Colestasis Intrahepática del embarazo determinado por dosaje de ácidos biliares con valor mayor a 10 micromol/L.

Criterios de exclusión

- Gestantes que no fueron atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo de estudio.
- Gestaciones complicadas con enfermedades hepatobiliares antes o durante la gestación.
- Gestaciones complicadas con enfermedades infecciosas que causen un parto prematuro.
- Historias clínicas incompletas o no halladas en el archivo o que no cuenten con los datos del estudio.

c) Muestra

Se trabajará con todo el universo definido mediante criterios de inclusión y exclusión.

d) Operacionalización de variables

| Variable | Tipo de variable | Dimensión o Categoría | Escala de medición | Definición operacional | Indicador/ Valor |
|--|-------------------------|------------------------------|---------------------------|--|-------------------------|
| Edad | Independiente | Cuantitativa | Ordinal | Años cumplidos | # Años |
| Tipo de Gestación | Dependiente | Cualitativa | Ordinal | Gestación única o múltiple. | Única 0 Múltiple 1 |
| Edad gestacional | Dependiente | Cuantitativa | Ordinal | Tiempo de gestación calculado por FUM confiable o por ecografía. | Semanas |
| Historia de uso de anticonceptivos orales | Dependiente | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Refiere haber usado anticonceptivos orales | Sí 0 No 1 |
| Ácidos biliares | Dependiente | Cuantitativa | Ordinal | Sustancias naturales derivadas del colesterol | Mmol/L |
| Antecedente de CIE en el (los) embarazo (s) previo(s) | Dependiente | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Refiere haber tenido el diagnóstico de CIE en algún embarazo previo. | Sí 0 No 1 |
| Presencia de meconio en Líquido Amniótico | Dependiente | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Evidencia de líquido meconial al momento del parto. | Sí 0 No 1 |
| Parto pre término | Dependiente | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Parto ocurrido antes de las 37 semanas de embarazo. | Sí 0 No 1 |

| | | | | | |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|---|--------------|
| Óbito fetal | Dependiente | Cualitativa | Nominal Dicotómica | Muerte fetal con peso >500gr y/o 22 semanas de edad gestacional | Sí 0 No 1 |
| Ingreso a UCIN | Dependiente | Cualitativa | Cualitativa | Necesidad de ingreso del recién nacido a UCI para su respectiva estabilización. | Sí 0 No 1 |

e) Procedimientos y técnicas

Para poder realizar el presente estudio, se realizará la exposición del trabajo al jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia para conocimiento del mismo y solicitará su permiso para la recolección de datos y para la revisión manual de los cuadernos de alta de hospitalización en el servicio de Obstetricia Patológica, así como de la estadística propia del departamento. A partir de ahí, se hará la selección de las historias de pacientes que han sido diagnosticadas con Colestasis Intrahepática del Embarazo en el período 2011-2020.

Posteriormente, se solicitará permiso al jefe del Departamento de Archivo del Hospital Nacional Cayetano Heredia para tener acceso y poder revisar las historias clínicas que se requieran.

La recolección de datos se realizará mediante la revisión manual del cuaderno de alta de hospitalización en el servicio de Obstetricia Patológica, se hará un cruce de información con la estadística propia del departamento donde se registra la información proveniente del carnet perinatal, de historias clínicas y los datos serán registrados en una ficha de información confeccionada a partir de los objetivos del estudio.

f) Aspectos éticos del estudio:

Se declara que en el presente estudio no hay conflictos de intereses, y que se respetará los principios de bioética de las gestantes que se incluirán en el estudio.

La información obtenida será manejada y almacenada en una base de datos codificada con clave, a la que solo los autores tendrán acceso, asegurando la integridad y confidencialidad de la información.

Además, este proyecto se registrará en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento a la Investigación (SIDISI) - Dirección Universitaria de Investigación, Ciencia y Tecnología (DUICT), y será evaluado por el Comité de Ética de la UPCH (CIE-UPCH) previo a su ejecución.

g) Plan de análisis

Los datos se ingresarán a una base elaborada en el programa Microsoft Excel 2016 y se recopilarán en un dispositivo de almacenamiento. Dichos datos serán analizados con el programa estadístico STATA v. 15.0.

Posteriormente, debido a condición y distribución de las variables planteadas, estas serán evaluadas mediante medidas descriptivas: distribución de frecuencias y frecuencias relativas para datos categóricos, y para variables cuantitativas, se obtendrán medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (rangos, desviación estándar, percentiles).

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009; 15:2049–2066
2. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013; 120:717–23
3. Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015; 29(1): 41-50.
4. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978; 88: 487-493.
5. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37:269-282
6. Reyes H, Báez ME, González MC, Hernandez I, Palma J, Ribalta J, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J Hepatol.* 2000; 32:542–9.
7. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989; 9:84–90
8. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland. 1990-1995. *Hum Reprod.* 2002; 17:2897–903
9. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014; 31:1–8.
10. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016; 20:177
11. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med.* 2010; 3:25–9.
12. Cappell MS. Hepatic Disorders During Pregnancy. En: Gabbe S, et al. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.1008-1011.
13. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;80:31–38
14. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric Cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG.* 2002; 109:282–288
15. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a “new” form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics* 2004; 114:269–72.
16. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004; 40:467–74
17. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014; 59:1482–91
18. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a metaanalysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43:1411–20.

19. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019; 393:899–909.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

A continuación se detalla el presupuesto, el cual será autofinanciado.

| Categoría | Descripción | Monto (S/.) |
|----------------------------|---|--------------------|
| Recursos materiales | Papeles, lapiceros | 60 |
| | Fotocopias, impresiones | 200 |
| | Archivadores | 30 |
| | Memoria externa | 80 |
| Recursos humanos | Asesores | 0 |
| | Asesoría estadística para análisis de datos | 500 |
| Otros | Transporte | 400 |
| Total | | 1270 |

| Actividades | Semanas | | | | | | | |
|---|----------------|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| Diseño de estudio y redacción del Protocolo | X | X | X | | | | | |
| Presentación y aprobación de Facultad de Medicina “Alberto Hurtado” - UPCH | | | X | | | | | |
| Envío de protocolo y aprobación del Comité de Ética | | | | X | | | | |
| Recolección de datos | | | | | X | X | | |
| Análisis de datos | | | | | | X | X | |
| Redacción de informe final | | | | | | | X | X |

8. ANEXOS**Ficha de recolección de datos**

| Variable | |
|--|------------|
| Fecha de Ingreso | |
| Edad | Años |
| Tipo de Gestación | Única |
| | Múltiple |
| Edad gestacional | Semanas |
| Historia de uso de anticonceptivos orales | Si |
| | No |
| Ácidos biliares | Micromol/L |
| Antecedente de CIE en el (los) embarazo (s) previo(s) | Si |
| | No |
| Ingreso a UCIN | Si |
| | No |
| Presencia de meconio en Líquido Amniótico | Si |
| | No |
| Parto pre término | Si |
| | No |
| Óbito fetal | Si |
| | No |
