



FACULTAD DE OBSTETRICIA Y ENFERMERÍA
SECCIÓN DE POSGRADO

TRABAJO ACADÉMICO¹

RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. HOSPITAL
NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – LA
VICTORIA, 2015 – 2017.

PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN EMERGENCIAS Y ALTO
RIESGO OBSTÉTRICO²

PRESENTADA POR
LIEF KAREM CONDEZO APELO

ASESOR
ROBERTO MAXIMILIANO CARRASCO NAVARRO

LIMA – PERÚ

2019

¹ Llámese al trabajo académico, trabajo de investigación o tesis.

² Confirme la denominación correcta en la secretaría de Posgrado o Pregrado según le corresponda.



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

La autora permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD
SAN MARTÍN DE PORRES

FACULTAD DE
OBSTETRICIA Y ENFERMERÍA

SECCIÓN DE POSGRADO

TRABAJO ACADÉMICO
RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. HOSPITAL
NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – LA
VICTORIA, 2015 – 2017.³

PRESENTADO POR
LIEF KAREM CONDEZO APELO

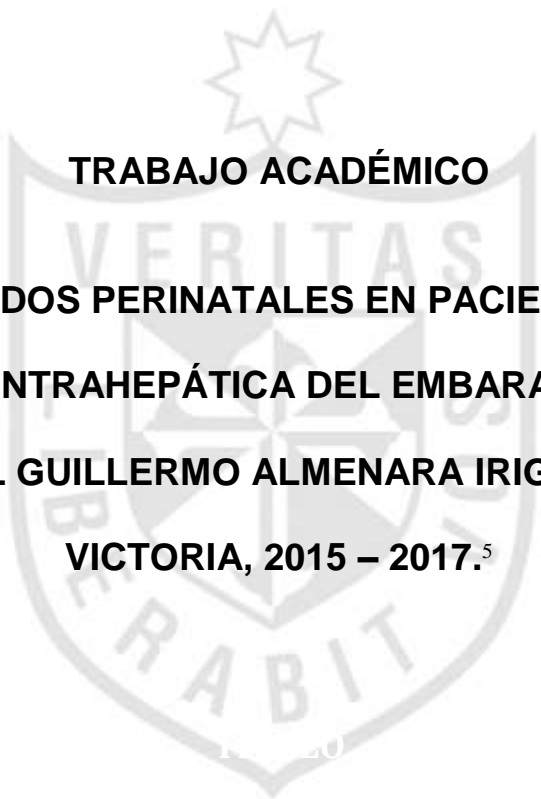
TRABAJO ACADÉMICO⁴ PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD EN EMERGENCIAS Y ALTO RIESGO OBSTÉTRICO⁴

LIMA – PERÚ

2019

³ Llámese al trabajo académico, trabajo de investigación o tesis.

⁴ Confirme la denominación correcta en la secretaría de Posgrado o Pregrado según le corresponda



TRABAJO ACADÉMICO

RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. HOSPITAL

NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – LA

VICTORIA, 2015 – 2017.⁵

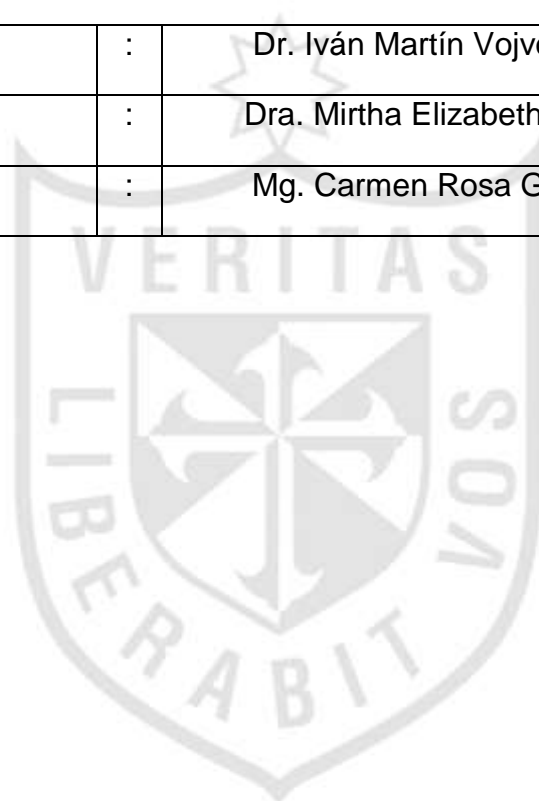
⁵ Llámese al trabajo académico, trabajo de investigación o tesis.

ASESOR Y MIEMBROS DEL JURADO

Asesor (a): Dr. Roberto Maximiliano Carrasco Navarro

Miembros del jurado

| | | |
|------------|---|-------------------------------------|
| Presidente | : | Dr. Iván Martín Vojvodic Hernández |
| Vocal | : | Dra. Mirtha Elizabeth Muñoz Hidrogo |
| Secretaria | : | Mg. Carmen Rosa Guzmán Ascurra |





DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios y a mi familia, que han sido y son mi fuente de inspiración y fortaleza en estos años de vida profesional. A mi esposo por su cariño y apoyo constante a lo largo de mi desarrollo como obstetra especialista, por ser mi compañero de vida, por motivarme y enseñarme a ser mejor persona y profesional cada día.



AGRADECIMIENTOS

Con todo respeto y consideración agradezco a las autoridades y demás profesionales del Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, por brindarme las facilidades en el recojo de los datos y demás fuentes de información. Así mismo, agradezco al Dr. Roberto Maximiliano Carrasco Navarro por su asesoramiento constante en el desarrollo del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|------------------------------------|------|
| TITULO..... | ii |
| ASESOR Y MIEMBROS DEL JURADO | iii |
| DEDICATORIA..... | iv |
| AGRADECIMIENTOS | v |
| ÍNDICE DE CONTENIDO..... | vi |
| ÍNDICE DE TABLAS | vii |
| RESUMEN | viii |
| ABSTRACT..... | ix |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| II. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 9 |
| III. RESULTADOS..... | 12 |
| IV. DISCUSIÓN..... | 26 |
| V. CONCLUSIONES..... | 46 |
| VI. RECOMENDACIONES..... | 48 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 49 |
| VII. ANEXOS | 56 |

ÍNDICE DE TABLAS

| Nº de la tabla | Nombre de la tabla | Nº de pagina |
|-----------------------|---|---------------------|
| 1A | Características maternas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 13 |
| 1B | Características gineco–obstétricas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 15 |
| 1C | Pacientes con colestasis intrahepática del embarazo según características propias de la patología | 17 |
| 2 | Parto pretérmino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 19 |
| 3 | Tipo de parto en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 20 |
| 4 | Presencia de líquido amniótico meconial en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 21 |
| 5 | Óbito fetal en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 22 |
| 6 | Bajo peso y talla del recién nacido en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 23 |
| 7 | APGAR y prueba de Silverman-Anderson en los recién nacidos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo | 24 |

RESUMEN

Objetivo: Determinar los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La

Victoria, 2015 – 2017. **Materiales y métodos:** Estudio de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de serie de casos. Se consideró al total de historias clínicas con el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) que cumplieron con los criterios de selección, los cuales fueron 40.

Resultados: La incidencia de CIE fue de 0.5 % del año 2015 al 2017, el 52.5 % (21) tenían edades de 25 – 34 años, la edad gestacional al diagnóstico de CIE fue en un 60 % (24) de 28 – 36 ss, edad media de $35.43 \pm DS 3.01$, el 100 % (40) de las pacientes presentó prurito, el 77.5 % (31) presentó una concentración leve de ácidos biliares ($10 - 39.9 \mu\text{mol/L}$), media $31.44 \pm DS 23.86$.

Conclusiones: El 57.5 % (23) no presentó parto pretérmino, media de 36.8 ss, $DS \pm 1.7$, el 70 % (28) tuvo parto por cesárea, el 90 % (36) no presentó líquido amniótico meconial, en el 100 % (40) de los casos no se presentó óbito fetal, el 82.5 % (33) de los recién nacidos tuvo un peso normal, el 100 % (40) de los recién nacidos tuvo un puntaje normal al APGAR al 1 y 5 minutos y el 100 % (40) no presentó dificultad respiratoria.

Palabras clave: Colestasis intrahepática del embarazo, parto pretérmino, líquido amniótico meconial, óbito fetal, ácidos biliares, prurito.

ABSTRACT

Objective: To determine the perinatal results in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital - La Victoria, 2015 - 2017. **Materials and methods:** Descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study of series of cases. We considered the total of clinical histories with the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) that met the selection criteria, which were 40. **Results:** The incidence of ICD was 0.5% from 2015 to 2017, 52.5% (21) were aged 25-34 years, the gestational age at diagnosis of ICD was 60% (24) of 28 - 36 ss, average age of $35.43 \pm SD 3.01$, 100% (40) of the patients presented pruritus, 77.5% (31) presented a mild concentration of bile acids ($10 - 39.9 \mu\text{mol} / \text{L}$), mean $31.44 \pm SD 23.86$. **Conclusions:** 57.5% (23) did not present preterm delivery, average of 36.8 ss, $DS \pm 1.7$, 70% (28) had a cesarean delivery, 90% (36) did not present meconium amniotic fluid, in 100% (40) of the cases there was no fetal death, 82.5% (33) of the newborns had a normal weight, 100% (40) of the newborns had a normal score to the APGAR at 1 and 5 minutes and 100 % (40) did not present respiratory difficulty.

Key words: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm delivery, meconium amniotic fluid, fetal death, bile acids, pruritus.

I. INTRODUCCIÓN

Se conoce con el nombre de colestasis al trastorno fisiológico en el que existe una disminución o interrupción del flujo de bilis desde el hígado hacia el duodeno. Un caso particular es la colestasis intrahepática del embarazo (CIE), también conocida como colestasis gravídica o colestasia obstétrica, el cual es un trastorno hepático específico del embarazo que suele aparecer al final del segundo trimestre o durante el tercer trimestre y que se resuelve espontáneamente tras el parto.¹ Se caracteriza principalmente por la presencia de prurito y ácidos biliares séricos aumentados con alteración de la función hepática. Se asocia además con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo el parto pretérmino espontáneo, tinción meconial del líquido amniótico, muerte fetal y síndrome de distrés respiratorio neonatal. Existe evidencia suficiente para sugerir que la CIE tiene una influencia duradera tanto en la salud de la madre como la del feto y un alivio espontáneo de los signos y síntomas al cabo de poco tiempo luego del parto.

1, 2

La primera referencia de la asociación entre colestasis y embarazo data de 1883 en Leipzig, Alemania, estudiado por el Dr. Johann Friedrich Ahlfeld, ginecólogo-obstetra y maestro. Quien tomó en cuenta la ictericia en el curso

de embarazo asociándolo rápidamente con la existencia de prurito; debido a que ambas manifestaciones pueden ser expresiones de colestasis, incluyó a estas como parte del cuadro clínico, catalogándolo, así como colestasis gravídica o del embarazo.³

La incidencia de esta patología por país es variable, entre 1 en 1000 o 10000 embarazos dependiendo de varios factores, como: antecedentes familiares, edad mayor de 35 años, embarazos gemelares producto de procesos de reproducción asistida, antecedente personal de CIE o colestasis ante ingesta de anticonceptivos orales combinados (ACO), procedencia geográfica y grupos étnicos. Su más alta prevalencia se observa en países escandinavos (Noruega, Suecia y Dinamarca) y en América Latina, existiendo registros en Bolivia y Chile. En el resto de Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia oscila entre 0,1 y 1,5%.⁴

Se reportó la incidencia de CIE en 45 485 embarazos en Suecia durante 1999 al 2002 representando el 1,5%.⁵ Mientras que en los EE UU la incidencia varía entre 0,32% y 5,6%, específicamente en Los Ángeles con un 5,6% de total de embarazos.⁶ Es muy rara en mujeres de raza negra y de origen oriental como Japón, Corea y China.⁷ En países de América Latina como en Chile, la prevalencia de CIE es de 5 a 22% siendo aún mayor entre grupos étnicos como los indios mapuches con 25% y aimaras con 11,8%. Así mismo, se evidenció que la recurrencia de CIE también es mayor en el grupo de indios mapuches con 13,8%, que en la raza blanca con 5,9% y para el caso de indias aimaras es de 3,9%. En Bolivia la CIE aparece en el 9,2% de las gestantes siendo estas de distribución heterogénea entre las distintas

etnias: 7,8% raza blanca, 13,8% en aimaras, 4,3% en quechuas. ⁸ La prevalencia también es mayor durante los meses fríos del año, y por lo general en zonas de climas templados o fríos. ⁹

En cuanto a los resultados perinatales Shemer et al. ¹⁰ en una cohorte nacional de más de 1,2 millones de partos simples en Suecia, entre 1997 y 2009, concluyeron que los bebés en entregas con ICP eran más propensos a tener una baja puntuación de Apgar 5 minutos (<7). Herrera et al. ¹¹ estratificaron a las mujeres por el nivel de ácido biliar: sin colestasis (<10 $\mu\text{mol/L}$), leve (10-39 $\mu\text{mol/L}$), moderada (40-99 $\mu\text{mol/L}$) y grave (100 $\mu\text{mol/L}$). Llegando a la conclusión de que la colestasis severa está asociada con la morbilidad neonatal que las pruebas prenatales pueden no predecir. Kawakita et al. ¹² llegaron a la conclusión de que en mujeres con ICP (intrahepatic cholestasis of pregnancy), el nivel de TBA $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ se asoció con un mayor riesgo de muerte fetal y TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ se asoció con un mayor riesgo de líquido amniótico teñido de meconio. En contraste con los resultados de Carballo et al. ¹³ quienes mencionan la baja frecuencia de resultados adversos observada en su serie, que podría relacionarse con la baja tasa de prematuridad. Por su parte, en Japón en el año 2017 se realizó un meta-análisis, donde Cui et al. ¹⁴ indicaron que los niveles elevados de ácido biliar en la madre se asociaron significativamente con un aumento de resultados perinatales adversos como el nacimiento prematuro (PTB), líquido amniótico teñido de meconio (MSAF), asfixia o síndrome de dificultad respiratoria (RDS).

En el Perú se carece de múltiples estudios clínicos con respecto a esta patología, por ello se toma como referencia los datos antes mencionados. No obstante, se cuenta con datos registrados en nuestra capital, como el Hospital Santa Rosa con una incidencia de 38 casos de CIE durante los años 2013 al 2015, prevalencia de 0.01% de CIE, 79% de estas pacientes tenían edades entre 19-34 años, el 100% desarrolló CIE en el tercer trimestre de gestación y presentó prurito palmo plantar, de ellas el 71% presentó ácidos biliares totales (ABT) en el rango de 20-40 $\mu\text{mol/L}$.¹⁵ De igual manera el Hospital Nacional Alberto Sabogal durante el 2015 al 2016 registró 72 casos de CIE representando una incidencia del 33.3%.¹⁶

La colestasis intrahepática del embarazo se ha asociado con resultados perinatales adversos, los mecanismos son poco conocidos y el manejo óptimo es incierto, por ello el riesgo que representa es significativo.^{17, 18} La tasa de muertes fetales es 2 a 4 veces más alta que la mortalidad promedio. Frente a ello, el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y el parto a las 37 semanas de gestación parecen aliviar los síntomas maternos, mejorando así los resultados fetales.¹⁹

Sumado a ello, los escasos estudios que se tienen en América latina, representan una brecha que dificulta el diagnóstico oportuno y adecuado manejo intrahospitalario a fin de evitar el aumento de efectos adversos en el producto.

En estos últimos años se viene observando una mayor incidencia de casos de colestasis intrahepática del embarazo en nuestro país,

particularmente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, donde se atienden gestantes de todo el país, por ser uno de los más grandes hospitales de referencia a nivel nacional. Motivo por el cual toma importancia la presente investigación, pues el conocimiento de cuál es la frecuencia de los diferentes resultados perinatales que se relacionan con esta patología, nos dará un panorama más amplio y claro de las intervenciones de prevención y tratamiento que se deben desarrollar en el binomio madre-niño, ya que se trata de una enfermedad que afecta a ambos y de no hacerse un diagnóstico y manejo oportuno, las mayores complicaciones las presentará el producto.

Se planteó así el problema de la investigación: ¿Cuáles son los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017?

Cuyo objetivo general fue: Determinar los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

Y los objetivos específicos fueron:

- Determinar las características sociodemográficas y gineco-obstétricas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la frecuencia del parto pretérmino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la frecuencia de tipo parto en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

- Determinar la frecuencia de líquido amniótico meconial en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la frecuencia de óbito fetal en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la frecuencia de bajo peso y menor talla del recién nacido en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Determinar la frecuencia de los resultados de las pruebas de APGAR y Silverman-Anderson en los recién nacidos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Hoy en día la CIE representa un diagnóstico de exclusión, debido a que antes de dar el diagnóstico definitivo debe descartarse otras causas posibles de disfunción hepática y prurito (Hepatitis A, B y C, Epstein Barr, citomegalovirus, hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria).^{1, 2, 20} Su compleja etiología propicia la demora en su identificación y aumenta la incidencia de resultados perinatales adversos, sobre todo en lo referente a la muerte perinatal, ya que los primeros estudios reportaron incremento del riesgo de muerte fetal, sin embargo, los estudios más recientes han puesto en duda la magnitud de tal riesgo.^{2, 15, 21}

Por otro lado, la casuística estudiada data de regiones europeas y de Norte América, siendo en ellas la prevalencia mínima. Los datos en nuestra región son de investigaciones realizadas en México, Chile y Bolivia, las cuales muestran mayor incidencia en comparación con otros continentes. En el Perú se cuenta con escasos estudios originales, por ello las investigaciones de los

países antes mencionados nos sirven de referencia para el diagnóstico, manejo y pronóstico materno-perinatal.

Por ello, es de vital importancia realizar estudios en nuestra población, a fin de conocer cuál es la frecuencia de los diferentes resultados perinatales en pacientes con CIE. Representando así un referente dirigido a los profesionales de la salud que intervienen en el manejo de esta patología en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y demás instituciones de nuestro país.

Así mismo, el presente estudio contó con adecuados recursos humanos para el desarrollo de las diferentes actividades, así como los suficientes recursos materiales y financieros que afianzaron el correcto desempeño de la investigación, se contó también con el tiempo suficiente, el acceso a la información y el conocimiento de actualidad que fueron fundamentales para el óptimo desarrollo de la investigación. Igualmente, se tomó en cuenta los diversos principios éticos y bioéticos, los que regularon la legitimidad de los datos.²²

Las limitaciones que se presentaron fueron las pocas horas disponibles que el hospital ofrece para el recojo de la información, lo cual hizo que se extendieran los días de la recolección de los datos de las historias clínicas del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, pese a ello se pudo recopilar el total de datos requeridos de las historias clínicas y demás registros.

Se realizó así, un estudio de enfoque cuantitativo, de tipo descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo y de diseño serie de casos. Por ello,

se tuvo un grupo de estudio, el cual estuvo conformado por pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, que habían sido hospitalizadas y cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, enero del 2015 – diciembre del 2017. Dichas historias fueron evaluadas según los criterios de selección, teniendo como población de estudio el total de 40 historias clínicas.

Dentro de los resultados más sobresalientes se encontró que en cuanto a los resultados perinatales el 57.5 % (23) no presentó parto pretérmino (37 ss a más), media de 36.8 ss, DS \pm 1.7, el 90 % (36) no presentó líquido amniótico meconial, no se encontraron casos de óbito fetal. Los datos al nacimiento estuvieron dentro de los parámetros normales: el 82.5 % (33) de los recién nacidos tuvo un peso normal (2500 – 3.999 g), media de 3018.98 g con DS \pm 467.7 g, la talla de los recién nacidos se encontró que la media fue de 47 cm y DS \pm 1.9 cm y el 100 % (40) de los recién nacidos tuvo un puntaje normal (7 – 10) al APGAR al 1 minuto, media de 8.58 \pm DS 0.6. Además de que el 100 % (40) no presentó dificultad respiratoria, con un puntaje de 0 en total de los casos.

Y la incidencia de CIE en el año 2015 fue del 0.3 %, en el año 2016 fue de 0.4 %, en el año 2017 fue de 0.9 % y con una incidencia global de CIE de 0.5 % del 2015 al 2017.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño metodológico

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo de diseño serie de casos.

2.2 Población y muestra

Por ser el diseño de serie de casos se tuvo un grupo de estudio:

2.2.1 Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo hospitalizadas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, enero del 2015 – diciembre del 2017.

2.2.2 Muestra: Por ser un estudio de diseño serie de casos, no se realizó cálculo de tamaño muestral.

Por ello, se estudió al total de historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de CIE, que cumplieron con los criterios de selección, en el periodo establecido. Los que fueron en total 40 historias clínicas.

2.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes cuyo parto se registró en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen– La Victoria, enero del 2015 – diciembre del 2017.
- Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, que cumplieron como mínimo con los siguientes criterios de diagnóstico:
 1. Prurito en palmas de manos, pies o generalizado.
 2. Ácidos biliares séricos (ácido cólico y quenodesoxicólico): >10-14 $\mu\text{mol/L}$.
 3. Ausencia de otros trastornos que podrían explicar el prurito y/o la disfunción hepática.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hepatopatía condicionante de colestasis intrahepática diferente a CIE.
- Historias clínicas donde no figuren los resultados de exámenes de laboratorio.
- Historias clínicas incompletas.

2.4 Técnicas de recolección de datos

Mediante un documento de permiso aprobado por las autoridades del Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, se obtuvo el listado de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de

CIE de los registros del servicio, durante el periodo enero 2015 – diciembre del 2017 que cumplieron con los criterios de selección. Luego, se obtuvo el permiso para el acceso al área de archivo de historias clínicas para el recojo de la información, para lo cual se hizo uso de la ficha de recolección de datos elaborada a partir del cuadro de operacionalización de variables. (ANEXO A)

2.5 Técnicas estadísticas para el procesamiento de la información

Se elaboró una base de datos informática. Se ingresó los datos en Microsoft Word 2016 y Microsoft Office Excel 2016. Luego fueron procesados en el software SPSS Estadístico versión 25 para obtener los porcentajes, media y desviación estándar, según la variable cuantitativa o cualitativa. Finalmente, las tablas fueron procesadas en Microsoft Word 2016 para la elaboración de las tablas y su posterior redacción.

III. RESULTADOS

Durante enero del 2015 a diciembre del 2017, se atendieron en total 12 556 en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen gestantes (2015: 4 220 gestantes, 2016: 4 547 gestantes, 2017: 3 789 gestantes), de los cuales se hallaron 64 casos con el diagnóstico de CIE, de las cuales se excluyeron 24 historias clínicas debido a que no cumplían con los criterios de selección: 07 tenían diagnóstico de embarazo gemelar, 05 diagnóstico de preeclampsia, 02 diagnóstico de eclampsia, 02 presentaron síndrome de Hellp, 03 diagnóstico de oligoamnios, 04 no tenían los resultados de ácidos biliares y no se encontró 01 historia clínica. Obteniendo finalmente una población de estudio de 40 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

Sin embargo, la incidencia se calculó con el número total, se tuvo así 11 casos de colestasis intrahepática del embarazo durante el año 2015, 20 durante el año 2016 y 33 durante el año 2017. Siendo la incidencia de la CIE por cada año de 0.3 % en el 2015, 0.4 % en el 2016 y 0.9 % en el 2017. La incidencia global de CIE fue de 0.5 % del año 2015 al 2017.

Tabla N°1A. Características maternas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Características sociodemográficas | N° | % |
|--|-------------|------------|
| Edad | | |
| Menos de 18 años | 1 | 2.5 |
| 18 – 24 años | 4 | 10 |
| 25 – 34 años | 21 | 52.5 |
| 35 – 44 años | 14 | 35 |
| Edad media ± DS | 32.53 ± 5.7 | |
| IMC | | |
| Peso normal (18.5 – 24.9) | 16 | 40 |
| Sobrepeso (25-29.9) | 24 | 60 |
| Media ± DS | 25.59 ± 1.9 | |
| Grado de instrucción | | |
| Primaria | 1 | 2.5 |
| Secundaria | 22 | 55 |
| Superior | 17 | 42.5 |
| Ocupación | | |
| Ama de casa | 19 | 47.5 |
| Trabaja | 21 | 52.5 |
| Estado civil | | |
| Soltera | 5 | 12.5 |
| Casada | 24 | 60 |
| Conviviente | 11 | 27.5 |
| Procedencia | | |
| Costa | 37 | 92.5 |
| Sierra | 2 | 5 |
| Selva | 1 | 2.5 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

IMC: Índice de masa corporal

En la Tabla N°1A, se describen las características maternas de las participantes del estudio, se observa que el 52.5 % (21) se encontraba conformando el grupo 25 – 34 años. Así mismo la edad media de las gestantes fue de 32.53 años \pm DS 5.7.

Al investigar en los registros sobre la raza de las pacientes, se encontró que el 100 % (40) era de raza mestiza.

Con respecto al índice de masa corporal (IMC) pre gestacional, el 60 % (24) presentaba sobrepeso. Siendo la media de 25.59 \pm DS 1.9.

En cuanto al grado de instrucción de las gestantes observamos que el 55 % (22) tenía el nivel de secundaria.

Respecto a la ocupación que tenían en el momento del embarazo, el 52.5 % (21) trabajaba.

Al indagar sobre la situación conyugal de las gestantes se constató que el 60 % (24) era casada.

Así mismo, se encontró que el 92.5 % (37) eran de procedentes de la región Costa, específicamente de los diferentes distritos de Lima.

Tabla N° 1B. Características gineco–obstétricas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Características gineco-obstétricas | N° | % |
|---|--------------|------------|
| Paridad | | |
| Primípara | 21 | 52.5 |
| Múltipara | 19 | 47.5 |
| Edad gestacional al diagnóstico de CIE | | |
| 14 – 27 ss | 1 | 2.5 |
| 28 – 36 ss | 24 | 60 |
| 37 ss a más | 15 | 37.5 |
| Edad media ± DS | 35.43 ± 3.01 | |
| Edad gestacional mínima (ss) | 27 | |
| Edad gestacional máxima (ss) | 40 | |
| Antecedente de CIE | | |
| Sí | 3 | 7.5 |
| No | 37 | 92.5 |
| Exposición a factores hormonales | | |
| Sí | 11 | 27.5 |
| No | 29 | 72.5 |
| Tipo de factor hormonal | | |
| AOC | 9 | 22.5 |
| Ampolla mensual | 2 | 5 |
| NA | 29 | 72.5 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

CIE: Colestasis intrahepática del embarazo, AOC: Anticonceptivo oral combinado, NA: No aplica

En la Tabla N°1B, se describen las características gineco-obstétricas de las participantes del estudio, se observa así que el 52.5 % (21) era primípara.

También se halló que la edad gestacional al momento del diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo fue en un 60 % (24) de 28 – 36 ss. Se obtuvo así la edad media de $35.43 \pm DS 3.01$. Siendo la edad gestacional mínima al momento del diagnóstico 27 ss y la máxima 40 ss.

Así mismo, se pudo observar que el 7.5 % (3) de las pacientes tuvo antecedente de CIE, frente al 92.5 % (37) que negó dicho antecedente.

En cuanto a la exposición a factores hormonales, el 72.5 % (29) negaron la exposición, mientras que el 27.5 % (11) tuvo una respuesta afirmativa.

Tabla N° 1C. Pacientes con colestasis intrahepática del embarazo según características propias de la patología. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Características propias de la patología | N° | % |
|---|---------------|------------|
| Antecedente de enfermedad hepática | | |
| Sí | 4 | 10 |
| No | 36 | 90 |
| Antecedente de uso de fármacos hepatotóxicos | | |
| Sí | 2 | 5 |
| No | 38 | 95 |
| Presencia de prurito | | |
| Sí | 40 | 100 |
| No | - | - |
| Nivel de ácidos biliares | | |
| Leve (10 – 39.9 µmol/L) | 31 | 77.5 |
| Moderado (40 – 99.9 µmol/L) | 8 | 20 |
| Grave (> 100 µmol/L) | 1 | 2.5 |
| Media ± DS | 31.44 ± 23.86 | |
| Nivel mínimo (µmol/L) | 10.5 | |
| Nivel máximo (µmol/L) | 104.6 | |
| Tratamiento con ácido ursodesoxicólico | | |
| Sí | 18 | 45 |
| No | 22 | 55 |
| Otros trastornos hepáticos | | |
| Sí | - | - |
| No | 40 | 100 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°1C, se describen las características propias de la colestasis intrahepática del embarazo en las participantes del estudio, en cuanto a la presencia de algún antecedente personal o familiar de enfermedad hepática, tuvimos así que el 90 % (36) negó dicho antecedente.

Así mismo, cuando se indagó sobre el antecedente de toma de fármacos hepatotóxicos (con excepción de compuestos de estrógeno), se halló que el 95 % (38) negaba el consumo de alguna de estas drogas.

Se observa también que el 100 % (40) de las pacientes presentó prurito generalizado como primer signo de la enfermedad, en las palmas de manos y pies, siendo esta de predominio nocturno.

Con respecto al nivel de ácidos biliares, se encontró que el 77.5 % (31) presentó una concentración leve (10 – 39.9 $\mu\text{mol/L}$). Teniendo como media 31.44 de nivel de ácidos biliares \pm DS 23.86. El nivel mínimo fue de 10.5 $\mu\text{mol/L}$ y el máximo de 104.6 $\mu\text{mol/L}$.

En cuanto al tratamiento con ácido ursodesoxicólico, se obtuvo que el 55 % (22) no recibió la medicación.

Así mismo se indagó sobre la presencia de otras patologías o trastornos hepáticos que pudieran ocasionar los signos y síntomas de la patología, no encontrándose ninguno en el grupo de estudio, siendo el 100% (40).

Tabla N° 2. Parto pretérmino en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Parto pretérmino | N° | % |
|-------------------------------------|------------|------------|
| Sí (< de 37 ss) | 17 | 42.5 |
| No (37 ss a más) | 23 | 57.5 |
| Media ± DS | 36.8 ± 1.7 | |
| Edad gestacional mínima (ss) | 34 | |
| Edad gestacional máxima (ss) | 40 | |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°2, se describe la presencia de parto pretérmino en las participantes del estudio, se halló que el 57.5 % (23) no presentó parto pretérmino (37 ss a más). Se encontró que la edad gestacional mínima al parto fue 34 ss y la máxima 40 ss. Con una media de 36.8 ss, DS ± 1.7.

Tabla N° 3. Tipo de parto en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Tipo de parto | N° | % |
|--|-----------|------------|
| Vaginal | 12 | 30 |
| Cesárea | 28 | 70 |
| Motivo de indicación de cesárea | | |
| SFA | 1 | 2.5 |
| TPD | 3 | 7.5 |
| Cesareada anterior | 7 | 17.5 |
| Redistribución de flujo | 3 | 7.5 |
| CIE | 9 | 22.5 |
| Electiva | 1 | 2.5 |
| Macrosómico | 1 | 2.5 |
| Incompatibilidad cefalopélvica | 2 | 5 |
| Podálico | 1 | 2.5 |
| NA | 12 | 30 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

SFA: Sufrimiento fetal agudo, TPD: Trabajo de parto disfuncional, CIE: Colestasis intrahepática del embarazo, NA: No aplica

En la Tabla N°3, se describe el tipo de parto que tuvieron las participantes del estudio, se obtuvo que el 70 % (28) fue parto por cesárea.

Respecto a los motivos para la indicación de cesárea, estas fueron por diagnósticos que comprometían principalmente el bienestar fetal y que no estaban ligadas a otras patologías concomitantes. Teniendo así que el 22.5 % (9) fue a causa de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE).

Tabla N° 4. Presencia de líquido amniótico meconial en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Líquido amniótico meconial | N° | % |
|-----------------------------------|-----------|------------|
| Sí | 4 | 10 |
| No | 36 | 90 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°4, se describe la presencia de líquido amniótico meconial al momento del parto, se encontró que el 10 % (4) sí presentó líquido amniótico meconial, mientras que el 90 % (36) no lo presentó.

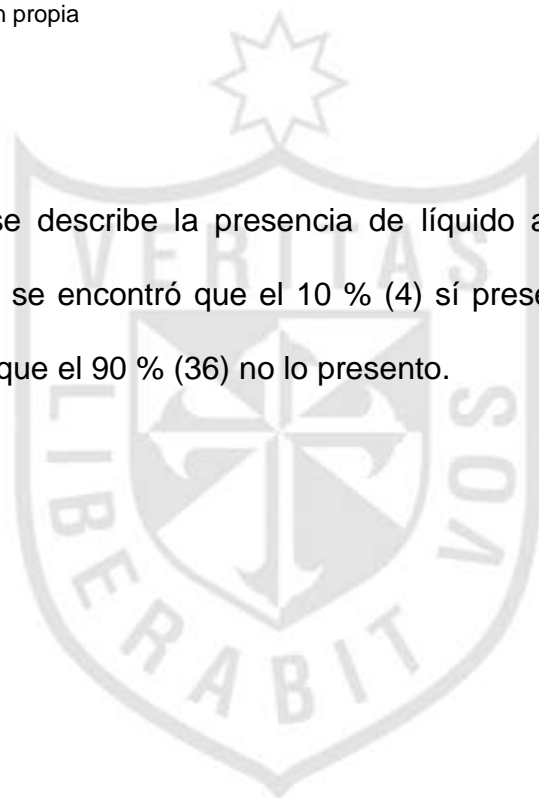


Tabla N° 5. Óbito fetal en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Óbito fetal | N° | % |
|--------------------|-----------|------------|
| Sí | - | - |
| No | 40 | 100 |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°5, se describe la presencia óbito fetal en las pacientes de dicho estudio. Se encontró que en el 100 % (40) de los casos no se presentó dicha condición.

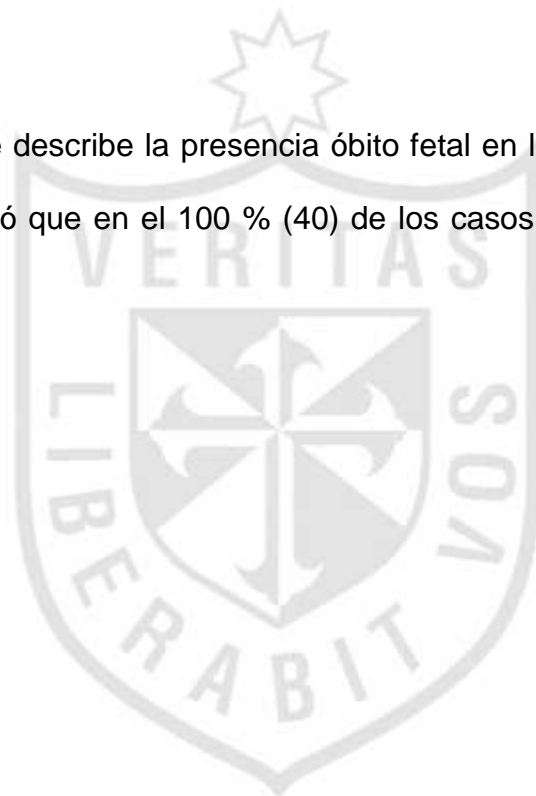


Tabla N° 6. Bajo peso y talla del recién nacido en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Valores antropométricos | N° | % |
|--------------------------------|-----------------|------------|
| Peso del recién nacido | | |
| Bajo peso (1500 – 2499 g) | 6 | 15 |
| Peso normal (2500 – 3.999 g) | 33 | 82.5 |
| Macrosómico (> 4000 g) | 1 | 2.5 |
| Media ± DS | 3018.98 ± 467.7 | |
| Peso mínimo (g) | 2030 | |
| Peso máximo (g) | 4030 | |
| Talla del recién nacido | | |
| Media ± DS | 47 ± 1.9 | |
| Talla mínima | 43 | |
| Talla máxima | 51 | |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°6, se describen los valores del peso y talla del recién nacido. Se obtuvo así que el 82.5 % (33) de los recién nacidos tuvo un peso normal (2500 – 3.999 g). Un mínimo de 2030 g y un máximo de 4030 g, siendo la media de 3018.98 g con DS ± 467.7 g.

En cuanto a la talla de los recién nacidos se encontró que la media fue de 47 cm y DS ± 1.9 cm. Con un mínimo de 43 cm y un máximo de 51 cm.

Tabla N° 7. APGAR y prueba de Silverman-Anderson en los recién nacidos de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017.

| Prueba | N° | % |
|--|------------|------------|
| APGAR al 1 minuto | | |
| Depresión severa (0 – 3) | - | - |
| Depresión leve (4 – 6) | - | - |
| Normal (7 – 10) | 40 | 100 |
| Media ± DS | 8.58 ± 0.6 | |
| Valor mínimo (puntos) | 7 | |
| Valor máximo (puntos) | 9 | |
| APGAR a los 5 minutos | | |
| Depresión severa (0 – 3) | - | - |
| Depresión leve (4 – 6) | - | - |
| Normal (7 – 10) | 40 | 100 |
| Media ± DS | 9 ± 0 | |
| Valor mínimo (puntos) | 9 | |
| Valor máximo (puntos) | 9 | |
| Prueba de Silverman-Anderson | | |
| Sin dificultad respiratoria (puntaje 0) | 40 | 100 |
| Dificultad respiratoria leve (1 - 3) | - | - |
| Dificultad respiratoria moderada (4 - 6) | - | - |
| Dificultad respiratoria severa (7 - 10) | - | - |
| Media ± DS | 0 ± 0 | |
| Total | 40 | 100 |

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N°7, se describen los valores de las pruebas de APGAR y Silverman-Anderson. Teniendo así que el 100 % (40) de los recién nacidos tuvo un puntaje normal (7 – 10) al APGAR al 1 minuto, con un mínimo de 7 y un máximo de 9 y una media de $8.58 \pm DS 0.6$. Así mismo el 100 % (40) de los recién nacidos obtuvo un puntaje normal (7 – 10) al APGAR a los 5 minutos, contando con un mínimo y máximo de 9, siendo así la media de $9 \pm DS 0$.

En cuanto la prueba de Silverman-Anderson se encontró que el 100 % (40) no presentó dificultad respiratoria, con un puntaje de 0 en todos los casos.



IV. DISCUSIÓN

Desde enero del 2015 a diciembre del 2017, se hallaron 64 casos con el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, de las cuales se excluyeron 24 historias clínicas debido a que no cumplían con los criterios de selección y/o tenían diagnósticos de patologías concomitantes que podrían intervenir en los resultados perinatales. Por lo tanto, se estudió un total de 40 historias clínicas.

Respecto a las características maternas de las participantes del estudio, encontramos que, en cuanto a la edad, el 52.5 % (21) se encontraba conformando el grupo 25 – 34 años y el 35 % (14) el de 35 – 44 años, edad media de 32.53 años \pm DS 5.7. Dicho hallazgo es concordante con la teoría y resultados de investigaciones previas.

Williamson² nos menciona que existe una mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) en mujeres mayores de 35 años. Martínez et al.²³ indican que dicha patología es más frecuente en mujeres añosas (> de 30 años), multíparas y tras la toma de anticonceptivos hormonales. Shemer et al.¹⁰ encontraron en su investigación que de 5477 gestantes con el diagnóstico de CIE, el 37.7 % tenían entre 30–34 años.

Así mismo, Kawakita et al. ¹² encontraron al momento de comparar las pacientes según el nivel de ácidos biliares, que la edad media de las gestantes era de $30.4 \pm DS 5.6$.

Al investigar en las historias clínicas sobre la raza de las pacientes de la población de estudio, se encontró que el 100 % (40) eran de raza mestiza. Frente a ello la teoría nos menciona que la CIE es más común en países de América del Sur y el Norte de Europa. ² Su frecuencia varía dependiendo de las áreas geográficas y grupos étnicos, pudiendo llegar a ser bastante alta en países escandinavos y de Latinoamérica. ²⁴

Un estudio realizado en Los Ángeles reportó un 5.6 % de embarazos complicados con CIE, lo que representaba una cifra alrededor de cien veces mayor que las reportadas anteriormente en EE. UU, sin embargo, un 93 % de estas pacientes eran de ascendencia latinoamericana. ¹ Frente a ello, Shemer et al. ¹⁰ encontraron que, de su población de 5477 gestantes, el 87.9 % eran provenientes de países nórdicos y su etnia (blanca), era en su mayoría propia de la zona. Herrera et al. ¹¹ señalan en base a su investigación que las mujeres con CIE grave del embarazo tenían más probabilidades de ser hispanas, así mismo los casos de CIE leve y moderada se dio con más predominio en mujeres de raza blanca.

Por su parte Kawakita et al. ¹² encontraron al momento de comparar las pacientes según el nivel de ácidos biliares, que la mayor incidencia de concentraciones altas se daba en la raza blanca e hispana, y en menos porcentaje en las de raza afroamericana y asiática.

Si bien es cierto, el índice de masa corporal (IMC) pre gestacional no ha sido mencionado en la teoría como un factor de riesgo para el desarrollo de esta patología, se encontró en la población de estudio que el 60 % (24) presentaba sobrepeso; con una media del IMC de $25.59 \pm DS 1.9$, respecto a ello Herrera et al.¹¹ presentaron entre sus hallazgos que el IMC pre gestacional en los casos de CIE grave era de una media de $26.7 \pm DS 6.3$, es decir también tenían sobrepeso.

En el grupo de estudio, se encontró que el 92.5 % (37) eran de la región Costa, específicamente de los diferentes distritos de Lima, en contraste con el 5 % (2) provenientes de diferentes departamentos de la región Sierra y 2.5 % (1) de la Selva respectivamente. Si bien la patogenia de la CIE permanece siendo poco clara, diversas fuentes de información, estudios previos y evidencia actual nos indica que es un trastorno que probablemente debe su origen a la interrelación de factores genéticos, hormonales y ambientales.²⁵

Ello afianza la posibilidad de su desarrollo en épocas o estaciones frías del año y en zonas de menor temperatura. Puhl T.²⁶ nos menciona:

“En cuanto a los factores ambientales, la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo llega a su pico en los meses de invierno en Escandinavia y Chile, sugiriendo un posible desencadenante ambiental”.

Se presume que factores nutricionales, como la deficiencia de Selenio y otros nutrientes, podrían estar involucrados en su desarrollo, aunque en realidad no existen datos concretos.²⁶ Se ha evidenciado el aumento de número de casos diagnosticados durante los meses más fríos del año, sugiriendo un componente de tipo ambiental y estacional.^{1-4, 26-28} Lo cual respalda lo hallado en la población

de estudio, según la cronología de la CIE y las estaciones del año, ya que el 82.5 % (33) de los casos diagnosticados en la presente investigación se dieron entre invierno y primavera, es decir desde junio a diciembre de cada año estudiado, donde la temperatura ambiental descendió hasta 15 °C con un máximo de 24 °C. (ANEXO B)

En cuanto a la paridad se encontró que el 52.5 % (21) era primípara, es decir no tenían el antecedente de partos, pero sí algunas tuvieron gestaciones previas. La evidencia de la paridad no está del todo descrita como factor de riesgo en la literatura y demás fuentes. Carballo et al.¹³ hallaron que el 64.8 % de su población con CIE eran primíparas. Shemer et al.¹⁰ reportaron que el 56 % de sus casos eran primíparas.

Kawakita et al.¹² realizaron un estudio agrupando a la población según la concentración de ácidos biliares en suero materno, teniendo como resultados que cerca del 50 % en todos los grupos eran nulíparas. La literatura lo menciona más aun en gestaciones múltiples producto tratamientos de fecundaciones in vitro o por algún proceso de fecundación donde se haya hecho uso de hormonas para garantizar el progreso de la gestación.^{2, 3, 5} Sin embargo dicho factor no pudo ser confirmado en el presente estudio, ya que por fines de homogeneidad en la población se descartaron los embarazos múltiples.

Se halló que la edad gestacional de la población de estudio al momento del diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo fue en un 60 % (24) de 28 – 36 ss, edad media de 35.43 ± DS 3.01, teniendo como edad gestacional mínima 27 ss y la máxima 40 ss. es decir, en el tercer trimestre de gestación, donde según la literatura e investigaciones previas señalan que los signos y

síntomas aparecen. ^{2, 3, 6, 15, 17} Herrera et al. ¹¹ dieron como resultado en su población de estudio que la edad gestacional media al momento del diagnóstico fue de $34,4 \pm DS 3,7$.

Así mismo, se observó que el 7.5 % (3) de las pacientes tuvo antecedente de CIE. Respecto a ello, la literatura afianza la presencia del antecedente como factor de riesgo. Los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto, pero pueden repetirse en embarazos subsiguientes. ^{2, 4, 6, 8, 27} Kawakita et al. ¹² indican que el 25.9 %, 37 % y 26.7 % de las pacientes estudiadas tenían el antecedente de CIE ($P=0.24$) para los casos de colestasis leve, moderada y severa respectivamente. Carballo et al. ¹³ sostienen que el 11.3 % de su población de casos tenían el antecedente de CIE.

Desde las diversas fuentes científicas se menciona que la exposición a factores hormonales juega un papel importante en el desarrollo de la CIE. En la población de estudio se investigó sobre dichos factores hormonales, es así que el 27.5 % (11) tuvo una respuesta afirmativa; de ellas el 22.5 % (9) habían sido usuarias de los AOC (anticonceptivos orales combinados) y el 5 % (2) de la ampolla mensual. En cuanto a la presencia de procesos de reproducción asistida no se tuvieron casos en el grupo.

La etiología hormonal de la patología nos sustenta, que la elevación de estrógenos (17 beta glucurónido de estradiol), progesterona y sus metabolitos sulfatados (específicamente del PM4 sulfato), interferirían en el transporte y excreción biliar por su capacidad de saturar los sistemas transportadores involucrados, propiciando que obtengan una marcada acción procolestática. Lo

cual explicaría el pico hormonal, que favorece el momento de aparición de la patología a finales del segundo y tercer trimestre generalmente.

Sumado a ello, los valores hormonales son mayores en los embarazos dobles, y en ellos mayor incidencia de colestasis (20%). También se observa mayor incidencia en embarazos por fecundación in vitro (FIV). Y la recurrencia de la patología se ve aumentada ante la toma de anticonceptivos, así como la normalización de la función hepática y desaparición del prurito luego del parto, específicamente entre las 2 y 8 semanas post parto. ¹⁷⁻²¹

La presencia de algún antecedente personal o familiar de enfermedad hepática diferente a la CIE, está descrito en la teoría como un potente factor genético de mutación que puede ser hereditario. En la población de estudio se encontró que el 10 % (4) sí tenía antecedentes familiares (cirrosis hepática y colelitiasis). Los factores genéticos podrían explicar los casos familiares y la mayor incidencia en algunos grupos étnicos.

Se sabe que el gen ABCB4 (adenosina trifosfato casete de unión, subfamilia B, miembro 4) que codifican la resistencia a múltiples fármacos, participa principalmente en un subtipo de colestasis intrahepática familiar progresiva de tipo 3, llamada CIFP3. ^{29,30} Se han encontrado ciertas mutaciones heterocigotos en este gen, donde algunas mujeres miembros de una familia con lazos consanguíneos presentaron episodios de colestasis durante sus embarazos. ^{31,32}

La prevalencia de mutaciones genéticas del gen ABCB4 en pacientes caucásicos que desarrollaron colestasis intrahepática es del 16%. ^{7-9, 30} Kawakita et al. ¹² encontraron que el 8.3 % de total de su grupo de estudio presentó dichos

antecedentes. A su vez Carballo et al.¹³ encontraron que el 4.2 % tenían antecedentes personales de colelitiasis.

Cuando se indago sobre el antecedente de toma de fármacos hepatotóxicos (con excepción de compuestos de estrógeno), se halló que el 5 % (2) habían consumido regularmente fármacos como carbamazepina y losartan, los cuales fueron suspendidos en la etapa de gestación. A pesar de que en los antecedentes no se enfatiza mucho sobre el consumo de fármacos hepatotóxicos, la teoría nos describe un tipo de lesión hepatotóxica producto de la toma de diversos fármacos, los cuales producen lesiones hepáticas agudas de tipo colestásica blanda, pura o canalicular; las que, a pesar de ser escasas, se caracterizan por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o mínimamente alteradas.

El pronóstico de este tipo de lesión es bueno, recuperación completa y sin secuelas aparentemente. Los medicamentos asociados a esta clase de alteraciones son los esteroides sexuales, como la citarabina y la azatioprina.

Así mismo, la lesión hepática puede ser hepatocelular cuando existe una elevación predominante de los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) o puede ser colestásica cuando se presenta una la elevación predominante de fosfatasa alcalina. Sabemos así, que la carbamazepina suele producir daño mixto (ALT + Fosfatasa alcalina aumentadas) y el losartan causa daño de tipo Hepatocelular (ALT elevada).^{33, 34}

Se observó también que el 100 % (40) de las pacientes presentó prurito generalizado como primer signo de la enfermedad, en las palmas de manos y pies, siendo esta de predominio nocturno. Lo cual es ampliamente resaltado

como uno de los criterios de diagnóstico en los antecedentes y demás fuentes de información. Dichas fuentes, definen al prurito como una sensación desagradable de la piel que provoca deseo de rascarse.

A menudo es el único síntoma fuertemente asociado a la colestasis intrahepática del embarazo y puede ser tan severo que perturbe el sueño, puede ocurrir en cualquier parte y puede agravarse a medida que avanza la gestación.¹⁻⁵ Pese a ello, no hay características dermatológicas específicas asociadas a la CIE, aunque son frecuentes las marcas de excoriación o lesiones pigmentadas que se asemejan al prurito, ampollas de fricción al rascarse y abrasiones en la piel.

La relación entre la aparición de prurito y el trastorno de la función hepática con el incremento de los ácidos biliares séricos no está del todo clara y hay informes de la aparición de prurito tanto antes como después de que se detecten anomalías bioquímicas.²⁻⁶ Herrera et al.¹¹ tenían como uno de los criterios de inclusión en su investigación, a mujeres que dieron a luz en un centro de Intermountain con un diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo, prurito o picazón; es decir, todas las pacientes que fueron estudiadas presentaron este síntoma.

Kawakita et al.¹² identificaron a las mujeres con el diagnóstico de la ICP por la presencia de prurito sin erupción y documentado máximo nivel sérico de TBA $\geq 10 \mu$. De igual manera, Carballo et al.¹³ mencionan que en su investigación todas las pacientes tuvieron prurito, 58 (81.7%) prurito típico (prurito con predilección por palmas y plantas, de predominio nocturno), una de ellas cursó, además, con ictericia y 13 (18.3%) con prurito no típico.

En cuanto al nivel de ácidos biliares, se encontró que el 77.5 % (31) presentó una concentración leve (10 – 39.9 $\mu\text{mol/L}$), el 20 % (8) una concentración moderada (40 – 99.9 $\mu\text{mol/L}$) y el 2.5 % (1) una concentración grave ($> 100 \mu\text{mol/L}$). Teniendo como media 31.44 de nivel de ácidos biliares \pm DS 23.86, es decir la media fue de una concentración moderada, a pesar del desvío estándar, ya que se tuvo solo un caso de concentración grave, de la cual se describe este sesgo; el nivel mínimo fue de 10.5 $\mu\text{mol/L}$ y el máximo de 104.6 $\mu\text{mol/L}$.

La teoría nos indica que a menudo se suele asociar el nivel de concentración de ácidos biliares con resultados perinatales adversos. El feto puede sintetizar los ácidos biliares a partir de las 12 semanas de gestación aproximadamente, pero se cree que en la colestasis intrahepática del embarazo algunos de los ácidos biliares en el producto (feto, placenta y membranas ovulares) provienen de la madre. El embarazo normalmente presenta un gradiente a nivel transplacentario que facilita la excreción de estos compuestos tóxicos del feto, es decir excreta los ácidos biliares. A diferencia de las pacientes con CIE, este gradiente se invierte produciendo la acumulación de ácidos biliares en el suero fetal y meconio. ^{1, 2, 4, 6, 7}

Los diversos efectos adversos para el feto, causados por la acumulación de estos ácidos, se respalda en diversas investigaciones como Cui et al. ¹⁴ quienes concluyeron de nueve investigaciones que en comparación con las mujeres embarazadas con un TBA sérico $<40 \mu\text{mol/L}$, la ICP severa (TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$) se asoció con un riesgo significativamente mayor de resultados fetales adversos: PTB (parto prematuro), MSAF (líquido amniótico teñido de meconio) y

asfisia o SDR (síndrome de dificultad respiratoria). Los niveles séricos de TBA parecieron ser un predictor útil para el riesgo de resultados perinatales adversos.

Por su parte Kawakita et al.¹² quienes estudiaron a todas las mujeres con diagnóstico de ICP en 5 instalaciones hospitalarias durante 6 años (enero de 2009 hasta diciembre de 2014). Evaluaron las complicaciones obstétricas y neonatales de acuerdo al nivel total de ácidos biliares (TBA). Tuvieron como resultado que en mujeres con ICP, el nivel de TBA ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ se asoció con un mayor riesgo de muerte fetal y TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ se asoció con un mayor riesgo de líquido amniótico teñido de meconio.

Así mismo Herrera et al.¹¹ estratificaron a los casos por nivel de ácido biliar: sin colestasis (<10 $\mu\text{mol/L}$), leve (10-39 $\mu\text{mol/L}$), moderada (40-99 $\mu\text{mol/L}$) y severa (100 $\mu\text{mol/L}$), concluyendo al final que la colestasis severa está asociada con la morbilidad neonatal que las pruebas prenatales pueden no predecir (NST y perfil biofísico).

En cuanto al tratamiento, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) suele ser la primera elección. En la presente investigación se obtuvo que el 45 % (18) sí recibió la medicación, mientras que el 55 % (22) no recibió la medicación. Respecto a su indicación terapéutica, la mayoría de estudios sólo han evaluado los síntomas maternos y las alteraciones bioquímicas, escasos estudios consideraron los resultados perinatales.

Pese a ello, la CIE se trata comúnmente con ácido ursodesoxicólico, un ácido biliar terciario presente en cantidades de traza en el suero humano normal. A pesar de que su uso no cuenta con licencia para el embarazo, se ha utilizado ampliamente en el manejo de esta patología y los resultados de varios informes

indican que tiene un efecto beneficioso para la mayoría de mujeres medicadas, demostrando ser eficaz al mejorar los síntomas maternos y reducir los niveles de ácidos biliares séricos.

En la actualidad se carece de estudios controlados aleatorios suficientemente grandes para establecer si el ácido ursodesoxicólico reduce el riesgo de resultados perinatales adversos ^{2, 4, 6} Herrera et al. ¹¹ estratificaron a sus casos por el nivel de ácidos biliares, de los cuales trataron con AUDC al 37.8 %, 48.1 % y 43.8 para los casos de concentración leve, moderada y grave respectivamente.

Kawakita et al. ¹² tuvieron al ácido ursodesoxicólico como terapia de primera línea para el tratamiento de ICP en la cohorte del estudio a discreción del médico a cargo. Estratificaron sus casos de acuerdo a la concentración de ácidos biliares, leve moderado y severo, de las cuales trataron con AUDC al 41.1 %, 63.6 % y 61.64 respectivamente. Así mismo en el estudio de Carballo et al. ¹³ el 69% de las pacientes (49) recibió tratamiento con ácido ursodesoxicólico combinado con antihistamínicos, 11 pacientes sólo antihistamínicos y otras 11 no recibieron tratamiento. Sólo 4 pacientes no respondieron al tratamiento con ácido ursodesoxicólico y antihistamínicos, en 3 de ellas los ácidos biliares fueron mayores de 40 $\mu\text{mol/L}$.

Los resultados encontrados en estos 40 casos estudiados, no representan necesariamente lo que ocurre en el total de las pacientes con el diagnóstico de CIE (64), puesto que se han excluido pacientes que presentaban patologías asociadas o ciertas condiciones de riesgo como: embarazo gemelar,

preeclampsia, eclampsia, síndrome de Hellp y oligoamnios. Teniendo finalmente casos puros de CIE.

Uno de los resultados perinatales mayormente documentados en pacientes con CIE es el parto pretérmino, la teoría nos menciona que se demostró que el nivel de ácidos biliares (AB) de 40 $\mu\text{mol/L}$ o más, se relaciona con cuatro veces más riesgo de parto pretérmino y presencia de meconio.¹⁻³

Comparando dichos antecedentes con la presente investigación, se halló que el 42.5 % (17) si tuvo parto pretérmino (< de 37 ss), la edad gestacional mínima al parto fue 34 ss y la máxima 40 ss, con una media de 36.8 ss, DS \pm 1.7. La teoría nos menciona que los partos pretérmino se dan en un 60% de las mujeres con colestasis gestacional.^{2, 3, 5, 6}

Una cantidad importante de estos partos pretérmino corresponden a trabajo de partos inducidos o cesáreas programadas antes de las 37 semanas; siendo un tema de mucha controversia ya que diversos especialistas recomiendan inducir la labor de parto a las 37 semanas para prevenir complicaciones como el óbito fetal; pese a ello, otros autores recomiendan esperar al término de la gestación, a fin de evitar las complicaciones que se suelen dar en los partos pretérmino como el síndrome de distress respiratorio del recién nacido.

Por ello, antes de culminar la gestación a las 37 semanas deben evaluarse varios aspectos como los síntomas maternos, exámenes de laboratorio, monitoreo fetal y madurez pulmonar.^{27, 28} El riesgo fetal aumenta de 1 – 2 % por cada $\mu\text{mol/L}$ que supere este valor y la prevalencia de parto pretérmino en un 30 %.^{5, 6}

Aun así, la etiología de las complicaciones fetales es poco conocida, pero ha sido asociada con la presencia de ácidos biliares dentro de la circulación fetal ya que se cree que el feto pierde su capacidad de excreción de ácido cólico a través de la placenta, provocando vasoconstricción de los vasos placentarios y aumento de la sensibilidad del miometrio a la oxitocina, propiciando así partos pretérmino e incluso asfixia fetal. ^{27, 35, 36}

Shemer et al. ¹⁰ reportaron que hubo una fuerte asociación entre ICP y parto prematuro moderado (ORa 3,30, IC del 95% 3,00 - 3,63). Herrera et al. ¹¹ dividieron a sus casos por el nivel de ácidos biliares. Mencionaron como uno de sus hallazgos que la edad media gestacional al término del embarazo fue de 37,3 ± 1,5 (AB leve) 36,9 ± 1,6 (AB moderado) y 36,5 ± 1,9 (AB severo), de las cuales tuvieron parto prematuro espontáneo: 6.1 %, 7.4 % y 9.4 % para los casos de concentración de AB leve, moderado y severo respectivamente.

Kawakita et al. ¹² dividieron a su población según el nivel de ácidos biliares. Concluyendo que las mujeres con nivel TBA 40-99,9 y ≥ 100 µmol/L eran más propensas a tener parto prematuro <37 semanas de gestación (P = 0.01). No encontraron diferencia en el parto prematuro espontáneo en los 3 grupos. Las mujeres con nivel de TBA 40-99,9 y ≥ 100 µmol/L eran más propensas a tener parto prematuro iatrogénico. (P = 0.01).

La inducción del parto para las mujeres con ICP era muy común ya que muchos especialistas abogaron por la implementación del parto prematuro electivo. Carballo et al. ¹³ mencionan entre sus hallazgos, que del total de 71 casos que tuvieron, la edad gestacional media al parto fue de 37 semanas más 6 días con límites de 32 + 1 y 40 + 3; la mediana del tiempo de exposición fue de

11 días con un rango entre 1 y 107 días. Sólo 7 neonatos (10%) fueron prematuros, de estos 2 espontáneos y a 5 se les indujo el parto (4 por colestasis y otro por líquido amniótico escaso).

Cui et al. ¹⁴ informaron de las nueve publicaciones elegibles, que ocho estudios investigaron la asociación entre los niveles séricos de TBA y el riesgo de parto prematuro. Los resultados indicaron que los niveles de graves TBA (ácidos biliares totales) fueron significativamente asociados con un mayor riesgo de parto prematuro. El RR agrupado fue 2,23 (95% CI, 1,51 - 3,29).

En cuanto al tipo de parto de la población de estudio, se obtuvo que el 70 % (28) fue parto por cesárea. Dicha indicación médica fue por diagnósticos que comprometían principalmente el bienestar fetal y que no estaban ligadas a otras patologías concomitantes. Teniendo así el 22.5 % (9) a causa de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE), seguido del 17.5 % (7) con el diagnóstico de cesareada anterior, el 7.5 % (3) para los diagnósticos de trabajo de parto disfuncional (TPD) y redistribución de flujo respectivamente, el 5 % (2) a causa de incompatibilidad céfalo pélvica (ICP) y el 2.5 % (1) para los casos de sufrimiento fetal agudo (SFA), cesárea electiva, feto macrosómico y feto en posición podálica respectivamente.

Si bien es cierto, la teoría y demás antecedentes no mencionan un consenso acerca del tipo de culminación de la gestación y dependerá de los especialistas quienes evaluarán el compromiso materno según las características particulares cada gestación.

Shemer et al. ¹⁰ encontraron que las mujeres con ICP tenían un mayor riesgo de sufrir una cesárea (ORa 1,26; IC del 95%: 1,13 - 1.33), que fue indicado

como cesárea de emergencia, mientras que no hubo riesgo asociado para la cesárea electiva (ORa 1,04, IC del 95% 0,93 - 1,16). Herrera et al ¹¹ obtuvieron que el parto por cesárea fue de 89 (29.9%), 73 (21.0 %), 33 (30.6 %) y 7 (21.9%), para los controles (pacientes sin CIE), ABT leve, ABT moderado y ABT severo respectivamente, con un p=0.109.

Kawakita et al. ¹² obtuvieron que el parto en su mayoría de casos fue de tipo vaginal, siendo 89 (58.6 %) para casos de ABT leve, 33 (60.0%) para casos de ABT moderado y 15 (57.7 %) para los casos de ABT grave. Superando así a los casos de cesárea. Carballo et al. ¹³ obtuvieron en cuanto a la vía de finalización del parto de su cohorte de 71 casos, 47 (66.2%) fueron partos eutócicos, 7 (9.9%) partos instrumentados y 17 (23.9%) cesáreas. Las principales indicaciones de cesárea fueron: fracaso de la inducción (35.3%), pérdida del bienestar fetal (23.5%), y presentación podálica (17.7%).

Respecto a la presencia de líquido amniótico meconial al momento del parto, se encontró que fue el 10 % (4) del total de la población de estudio. Dicha condición es mencionada por diversos autores y demás investigaciones, como una de las manifestaciones fetales que se da en un 16 a 58% de los casos con sufrimiento fetal agudo y en el 90% de los casos de muerte intrauterina, así mismo se lo ha relacionado con niveles elevados de ácidos biliares (> de 40 $\mu\text{mol/L}$) ya que se cree que estos producen un aumento en la motilidad intestinal del feto, ocasionando así la salida del meconio. ^{35, 36}

Se ha encontrado que en la CIE, el meconio contiene niveles significativamente elevados de ácidos biliares, los que producen vasoconstricción de los vasos coriónicos placentarios, pudiendo explicar, que

dicha condición sea el mecanismo detrás de las muertes intrauterinas mediante una disminución en la perfusión y oxigenación fetal.¹⁻³ En el informe de Herrera et al.¹¹ la colestasis grave se asocia con el resultado neonatal compuesto (arr 5,6, IC 95% 1,3 - CI 23.5) y el líquido amniótico teñido de meconio (arr 4,82, 95% 1,6 - 14.2).

Kawakita et al.¹² obtuvieron que la presencia de líquido amniótico meconial (LAM) según nivel de ácidos biliares fue de 10 % (15), 25.9 % (14), 36 % (9) para la CIE leve, moderada y grave respectivamente, es decir, el TBA ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ se asoció con un mayor riesgo de líquido amniótico teñido de meconio. Carballo et al.¹³ encontraron que el líquido amniótico meconial se dio en 13 de los casos (18.3%).

Cui et al.¹⁴ hallaron en su meta-análisis que el líquido amniótico teñido de meconio fue un importante resultado fetal adverso. En dicho meta-análisis, siete estudios elegibles investigaron la asociación entre los niveles séricos de TBA y el riesgo de LAM. Los resultados mostraron que los niveles graves de TBA estuvieron significativamente asociados con un mayor riesgo de sufrimiento fetal agudo (MSAF) (RR agrupado, 2,27; IC del 95%, 1,81 - 2,85) ($P > 0,05$).

Así mismo uno de los resultados ampliamente descritos de la colestasis intrahepática del embarazo es la ocurrencia del óbito fetal. En la presente investigación se encontró que en el 100 % (40) de la población de estudio no se presentó dicha condición. El riesgo de muerte fetal espontánea es el tema más preocupante de todos los efectos adversos para el producto. La incidencia de muerte fetal después de las 37 semanas en gestaciones con CIE es de aproximadamente 1,2 %.²⁶

Así mismo, el riesgo de muerte fetal parece aumentar con niveles más altos de ácidos biliares y con el avance de la edad gestacional. La fisiopatología de la muerte fetal en CIE es poco conocida, pero puede estar relacionada con el repentino desarrollo de una arritmia fetal o el vasoespasmo de los vasos coriónicos de la placenta inducidos por altos niveles de ácidos biliares.²⁹ Pese a ello no existe un método ideal para la vigilancia fetal en los casos de CIE. Algunos especialistas recomiendan el monitoreo materno electrónico fetal sin estrés o la evaluación del perfil biofísico.

Sin embargo, ninguna prueba permite predecir de forma confiable el riesgo de muerte fetal.^{26, 29, 31} Shemer et al.¹⁰ concluyeron que los casos de ICP no estaban en mayor riesgo de muerte fetal (ORa: 0,92; IC del 95%: 0,52 - 1,62) en comparación con los controles. Herrera et al.¹¹ incluyeron en su estudio 785 mujeres; de las cuales 487 tenían colestasis (347 leve, moderado 108, 32 graves) y 298 no lo hicieron. Los casos de óbito fetal fueron 3 en total para las pacientes con CIE (1 caso para concentraciones leve, moderado y severo) y ningún caso para las pacientes sin CIE.

Kawakita et al.¹² informaron que de las 233 mujeres que estudiaron, 152 mujeres tenían un nivel de 10-39,9 TBA $\mu\text{mol/L}$, 55 tenía un nivel de TBA 40-99,9 $\mu\text{mol/L}$, y 26 tenían un nivel TBA ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$, de ellas hubo 4 casos de muerte fetal, todos los cuales tenían nivel TBA ≥ 100 . Carballo et al.¹³ mostraron de su cohorte de estudio de 71 pacientes, se dio 1 caso (1.4%) de muerte fetal intraútero.

En cuanto a los valores del peso y talla del recién nacido. En el estudio se obtuvo que el 82.5 % (33) de los recién nacidos tuvo un peso normal (2500 –

3.999 g), siendo la media de 3018.98 g con DS \pm 467.7 g. Respecto a la talla de los recién nacidos se encontró que la media fue de 47 cm y DS \pm 1.9 cm.

Las fuentes de información nos muestran resultados donde se comparan diversos parámetros, los cuales se relacionan con el grado de compromiso materno fetal de la CIE (concentración de ABT, edad gestacional y pruebas de bienestar fetal) en relación al momento más adecuado de la culminación de parto, el cual puede ser pretérmino propiciando un menor peso y talla al nacer a fin de prevenir efectos adversos en el recién nacido. Kawakita et al. ¹² obtuvieron que el peso fue adecuado al nacer según nivel de concentración de ácidos biliares, ABL 90.1 %, ABM 83.6% y ABS 80.8%. Carballo et al. ¹³ reportaron en su población de 70 recién nacidos, se halló con bajo peso para la edad gestacional al 1.4% (1).

Los valores de las pruebas de APGAR y Silverman-Anderson son fundamentales en la evaluación del recién nacido, ya que nos ayudan a valorar su estado general al nacimiento y el grado de dificultad respiratoria que pudiera presentar. En la presente investigación encontramos que el 100 % (40) de los recién nacidos tuvo un puntaje normal (7 – 10) de APGAR al 1 minuto y a los 5 minutos.

Así mismo, en cuanto a la prueba de Silverman-Anderson se encontró que el 100 % (40) no presentó dificultad respiratoria, con un puntaje de 0 en todos los casos.

El primer estudio suficientemente grande para demostrar una asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y resultados perinatales adversos, investigó una cohorte de 690 mujeres suecas con diagnóstico de colestasis

intrahepática del embarazo entre 1999 y 2002. Se halló mayor incidencia de parto pretérmino espontáneo; eventos de anoxia o asfixia (definidos como parto por cesárea a consecuencia de anoxia, puntuación de APGAR menor de 7 a los 5 minutos, o pH arterial del cordón menor a 7.05); tinción meconial del líquido amniótico y placenta. Logrando establecer una relación entre nivel de ácidos biliares en suero materno y resultados adversos, concluyendo que por cada aumento de 1 a 2 $\mu\text{mol/L}$ en el nivel de ácidos biliares, hubo un aumento de 1 a 2% en el riesgo de resultados adversos.¹⁻³

Shemer et al.¹⁰ concluyeron que los bebés nacidos de mujeres con ICP fueron significativamente más propensos a tener una puntuación de Apgar bajo (<7) a los 5 minutos (ORa 1,45; IC del 95%: 1,14 - 1.85). Carballo et al.¹³ obtuvieron que ninguno de los 70 neonatos tuvo Apgar menor de 7 al minuto ni a los 5 minutos de vida.

Cui et al.¹⁴ informaron de siete estudios, donde investigaron la asociación entre los niveles de TBA el suero materno y riesgo del sistema respiratorio fetal, incluyendo cuatro centrándose en la asfixia fetal (definida por bajo valor de pH de la sangre arterial umbilical o Apgar bajo), dos centrándose en puntuaciones de Apgar bajas (definida como una puntuación de Apgar ≤ 7 a 1 o 5 min), dos centrándose en RDS (definido por las características clínicas), y uno se centra en el sufrimiento fetal (definida por CTG o criterios de trazado B-ultrasónica). El RR agrupado de síndrome respiratorio de asfixia fue de 1,67 (IC 95%, 1,18 - 2,36) para los casos graves en comparación con los niveles de TBA leves.

Hay que tener presente que esta serie de casos fue de pacientes que no tenían patologías concomitantes (40), ya que el objetivo del presente trabajo fue

conocer los resultados perinatales dependientes de la colestasis intrahepática del embarazo únicamente, razón por la cual se excluyó a los demás casos diagnosticados (24). Pero sí se los considero (64) para el cálculo de la incidencia.



V. CONCLUSIONES

- Los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen fueron variados: la edad gestacional media al momento del parto fue de 36.8 ss, predominando el parto por cesárea, se presentaron muy pocos casos de líquido amniótico meconial y ningún caso de óbito fetal.
- El peso de los recién nacidos tuvo una media de 3018.98 g y talla media de 47 cm.
- Las valoraciones de respuesta al nacimiento y estado general de los recién nacidos, fueron adecuados, el total presentó puntaje normal (7 – 10) al APGAR al 1 minuto y 5 min, ninguno presentó dificultad respiratoria.
- Las gestantes estudiadas tenían en su mayoría entre 25 – 34 años, eran en su totalidad de raza mestiza, tenían tendencia a presentar sobrepeso y ser procedentes de la región costa (Lima).
- En su mayoría cursaban con su primer parto, y la edad gestacional al diagnóstico fue dentro del 3er trimestre; en su mayoría no tuvo antecedente de CIE, ni presentaron exposición a factores hormonales.
- La mayoría de los casos no tuvieron antecedente personales o familiares de enfermedad hepática, el prurito se dio en el total de los casos,

predominó la concentración leve de ácidos biliares (10 – 39.9 $\mu\text{mol/L}$) y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico no se dio en todos los casos.

- La incidencia de CIE en el año 2015 fue del 0.3 %, en el año 2016 fue de 0.4 %, en el año 2017 fue de 0.9 % y con una incidencia global de CIE de 0.5 % del 2015 al 2017.



VI. RECOMENDACIONES

- El presente estudio motiva la elaboración futura de investigaciones de tipo analíticas con poblaciones mucho más grandes y de mayor tiempo de incidencia, en diversas ciudades y hospitales de nuestro país, a fin de tener datos actualizados propios de nuestra población.
- Es importante fortalecer las medidas de diagnóstico e identificación de signos y síntomas de la CIE en las épocas frías del año, ya que se sabe que podría tener una incidencia mayor en dichos meses.
- Se deben reforzar los criterios de diagnóstico en el tercer trimestre de la gestación con un control de ABT. El cual debería estar incluido dentro de los exámenes de laboratorio cubiertos por el sistema de seguro en las gestantes.
- Debido al poco conocimiento que se tiene sobre la CIE, es oportuno brindar información óptima sobre la etiología, diagnóstico, signos y síntomas, manejo y demás complicaciones perinatales; tanto a los demás profesionales de la salud, como a las mujeres gestantes que acuden a nuestros centros de atención.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Cruz G. Colestasis intrahepática del embarazo: conceptos actuales. *Revista Méd. Cient.* [Internet]. 2012 [citado el 01 de mayo de 2018]; 25 (1): 18-23. Disponible en: http://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/viewFile/336/pdf_38
2. Williamson C, Geenes V. Colestasis intrahepática del embarazo. *Ser. Esp. Clinic. Obstet. Gynecol.* [Internet]. 2014 [citado el 01 de mayo de 2018]; 124 (1): 120-33. Disponible en: doi: 10.1097/AOG.0000000000000346
3. García M, García A, Pérez C. Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. *Prog. Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2005 [citado el 15 de mayo de 2018]; 48 (4):189-91. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(05\)72380-3](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(05)72380-3)
4. Lorente S, Montoro M. Colestasis gravídica. *Gastroenterol Hepat. Med. Cient.* [Internet]. 2007 [citado el 25 de mayo de 2018]; 30 (9): 541-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-13111695>
5. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Relationships between bile acid levels and fetal complication

- rates. *Hepatology*. [Internet]. 2004 [citado el 25 de mayo de 2018]; 40 (2): 467-74. Disponible en: doi: 10.1002/hep.20336
6. Lammert F, Marschall H, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. [Internet]. 2000 [citado el 25 de mayo de 2018]; 33 (6): 1012-21. Disponible en: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(00\)80139-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(00)80139-7/fulltext)
7. Collares M, Valverde M, Fernández I. Colestasis intrahepática: un desafío diagnóstico. *Arch. Med. Interna* [Internet]. 2014 [citado el 25 de mayo de 2018]; 36 (1): 33-38. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v36n1/v36n1a06.pdf>
8. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2009 [citado el 25 de mayo de 2018]; 15 (17): 2049-66. Disponible en: doi: 10.3748/wjg.15.2049
9. Lee R, Goodwin T, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol*. [Internet]. 2006 [citado el 30 de mayo de 2018]; 26 (9): 527-32. Disponible en: doi: 10.1038/sj.jp.7211545
10. Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O, Suecia. (2013). Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* [Internet]. 2013 [citado el 20 de enero de 2019]; 120: 717-23. Disponible en: doi: 10.1111/1471-0528.12174

11. Herrera C, Manuck T, Stoddard G, Varner M, Esplin S, Clark E, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal y Neonatal Medicine*. [Internet]. 2017 [citado el 25 de mayo de 2018]; 1-8. Disponible en: doi: 10.1080/14767058.2017.1332036
12. Kawakita T, Parikh P, Chun-Chih R, Zeymo A, Fernández M, Smith S, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2015 [citado el 25 de mayo de 2018]; 213(4): 570.e1-8. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.021
13. Carballo E, González L, González R, Alves M. Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica. *Ginecol. Obstet Mex*. [Internet]. 2015 [citado el 25 de mayo de 2018]; 83: 776-84. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2015/gom1512f.pdf>
14. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. [Internet]. 2017 [citado el 23 de mayo de 2018]; 1-10. Disponible en: doi:10.1111/jog.13399
15. Pacheco A. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015. [Tesis de titulación]. Lima: Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma; 2016.
16. Cruz D. Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. [Internet]. Trujillo: Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada

- Antenor Orrego; 2017 [citado el 26 de abril de 2018]. Disponible en:
<http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2585>
17. Alsulyman O, Ouzounian J, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1996 [citado el 20 de mayo de 2018]; 175 (4): 957-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8885754>
 18. Sentilhes L, Verpyck E, Pia P, Marpean L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 [citado el 20 de mayo de 2018]; 107(2): 458-461. Disponible en: doi: 10.1097/01.AOG.0000187951.98401.f7
 19. Poma P. Colestasis del embarazo. *Rev Perú ginecol obstet* [Internet]. 2013 [citado el 20 de mayo de 2018]; 59(3): 213-24. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3234/323429484008.pdf>
 20. Brouwers L, Koster MPH, Páquina-Christiaens GCML, et al. Colestasis intrahepática del embarazo: resultados maternos y fetales asociadas con los niveles de ácidos biliares elevados. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 [citado el 20 de mayo de 2018]; 212(1): 100.e1–7. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.026
 21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG [Internet]. 2011 [citado el 20 de julio de 2018]; 43: 1-14. Disponible en:
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf
 22. Brankowski Z, Bryan J. International Guidelines For Ethical Review Of Epidemiological Studies [Internet]. Geneva: CIOMS; 1991 [citado el 08 de

- agosto de 2018]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/International_Ethical_Guidelines_LR.pdf
23. Martínez M, Ros c, Teixidó I, Palacio M. Protocolo de colestasis intrahepática del embarazo [Internet]. Barcelona: Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia Y Neonatologia. Hospital Clínic de Barcelona; 2012 [citado el 10 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/colestasis%20intrahep%C3%A1tica.pdf>
24. Un Puljic, Kim E, et al. El riesgo de muerte infantil y fetal por cada semana adicional de tratamiento expectante en la colestasis intrahepática del embarazo por la edad gestacional. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2015 [citado el 15 de mayo de 2018]; 212(5): 667.e1 - 5. Disponible en: doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.012
25. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2009 [citado el 15 de mayo de 2018]; 15(8): 897-906. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2653411/pdf/WJG-15-897.pdf>
26. Pusi T, Beuers U. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2007 [citado el 15 de mayo de 2018]; 2:26. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-26>
27. Frailuna M, Etchegaray M, Estiu C, Di Biase L, Betular A, Navarro L, et al. Consenso de colestasis intrahepática gestacional [Internet]. Buenos Aires: Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; 2016 [citado el 15 de mayo de 2018]. Disponible en:

- http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_Colestasis_y_embarazo_2016.pdf
28. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med*. [Internet]. 1978 [citado el 15 de mayo de 2018]; 88 (4): 487-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/637428>
29. Lindor K, Lee R. Colestasis Intrahepática del embarazo. *Up To Dat* [Internet]. 2017 [citado el 15 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>
30. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, et al. Heterocigotos mutación sin sentido del gen PRFM3 en la colestasis intrahepática familiar del embarazo. *The Lancet* [Internet]. 1999 [citado el 01 de mayo de 2018]; 353(9148): 210-1. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(05)77221-4
31. Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, et al. El amplio espectro de múltiples fármacos deficiencia de la resistencia 3: de colestasis neonatal a la cirrosis de la edad adulta. *Gastroenterología* [Internet]. 2001 [citado el 01 de mayo de 2018]; 120(6): 1448-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/gast.2001.23984>
32. De Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, et al. Las mutaciones en el gen PRFM3 causa colestasis intrahepática familiar progresiva. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* [Internet]. 1998 [citado el 01 de mayo de 2018]; 95(1): 282-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18201/>

33. Fernández C. Hepatotoxicidad por medicamentos. Caja Costaricense de Seguro Social. Ser de Farm. [Internet]. 2015 [citado el 08 de noviembre de 2018]; 8 (5): 1-7. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162n.pdf>
34. Tejada F. Hepatotoxicidad por Fármacos. Rev Clin Med Fam. [Internet]. 2010 [citado el 08 de noviembre de 2018]; 3(3):177-91. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial1.pdf>
35. Morales D, Jiménez L. Hepatología. Colestasis intrahepática gestacional. Rev med de Costa Rica y CentroA [Internet]. 2012 [citado el 18 de julio de 2018]; 69(602): 199-204. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/602/art7.pdf>
36. Medina J, Jáuregui R, Medina N, Medina D. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. Ginecol Obstet Mex. [Internet]. 2012 [citado el 18 de julio de 2018]; 80 (4): 285-94. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2012/gom124g.pdf>

VII. ANEXOS

ANEXO A

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES
CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL
EMBARAZO. HOSPITAL NACIONAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN – LA
VICTORIA, 2015 - 2017

Nº:.....
NOMBRE:.....
HCL:.....

A) FACTORES MATERNO S

1. Edad materna:años

2. IMC:

3. Grado de Instrucción:

- a) Primaria
- b) Secundaria
- c) Superior

4. Raza:

- a) Indígena
- b) Mestiza
- c) Blanca
- d) Afroperuana
- e) Asiática

5. Lugar de Procedencia:

Distrito:.....

Provincia:.....

Departamento:.....

6. Estado civil:

- a) Soltera
- b) Casada
- c) Conviviente

7. Ocupación:

- a) Ama de casa
- b) Trabajo

8. Antecedentes personales y/o familiares de enfermedad hepática:

- a) Si ¿Cuál?.....
- b) No

9. Uso de fármacos:

- a) Si ¿Cuál?.....
- b) No

10. Consumo de alcohol y/o drogas

- a) Si ¿Cuál?.....
- b) No

B) FACTORES OBSTETRICOS

1. Paridad:

- a) Primigesta
- b) Multigesta

2. Edad gestacional al Dx:semanas

3. Antecedente de CIE:

- a) Si
- b) No

C) FACTORES HORMONALES

- a) Si
- b) No

- AOC+.....
- Reproducción asistida.....
- Otros:.....

D) DX DE CIE:

- a) Fecha de inicio de síntomas:.....
- b) Fecha del Dx:.....

- Prurito: SI / NO
- Ácidos biliares:.....
- Otras enzimas hepáticas:.....
- BR total:.....
- Fosfatasa alcalina:.....
- Transaminasas (GOT/GPT):.....
- GGT:.....
- Colesterol:.....
- Tiempo de protrombina:.....
- Tto con ácido ursodesoxicólico: SI / NO

E) TIPO DE PARTO:

- a) Vaginal
- b) Cesárea / motivo:.....

F) RESULTADOS PERINATALES

1. Parto pretérmino

- a) Si Semanas.....
- b) No Semanas.....

2. Óbito fetal

- a) Si
- b) No

3. Líquido amniótico meconial

- a) Si
- b) No

4. Peso del RN:.....

5. Talla del RN:.....

6. Puntuación de APGAR:

Al 1er minuto:.....

A los 5 minutos:.....

7. Puntuación Test de Silverman -

Anderson:.....

ANEXO B

DIAGNÓSTICOS DE CIE POR ESTACIONES CLIMÁTICAS DEL AÑO (2015 - 2017)

| ESTACIÓN | DURACIÓN | TEMPERATURAS MEDIAS MÍNIMA Y MÁXIMA | CASOS DIAGNOSTICADOS | % |
|--------------|--------------------------------------|---|-------------------------|------------|
| VERANO | 21 de diciembre – 18 de marzo | 19 – 27 °C | 01 | 2.5 |
| OTOÑO | 19 de marzo – 19 de junio | 16 – 27 °C | 06 | 15 |
| INVIERNO | 20 de junio – 21 de setiembre | 15 – 21 °C | 11 | 27.5 |
| PRIMAVERA | 22 de setiembre – 20 de diciembre | 15 – 24 °C | 22 | 55 |
| TOTAL | | | 40 | 100 |

Fuente: Elaborado a partir de SENAMHI – Mapa climático del Perú



ANEXO C

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Posición | Definición | | Dimensión | Indicador | Tipo de Variable | Valor |
|--------------------|--------------------------------|--|------------------------------|------------------------------|-------------------|--|
| Variable principal | Parto pretérmino | Parto que ocurre antes de las 37 semanas de gestación | Parto | Parto | Nominal | Sí No |
| | Tipo de parto | Vía de culminación de la gestación según riesgo y procedimientos. | Tipo de parto | Tipo de parto | Nominal | Vaginal Cesárea |
| | Líquido amniótico meconial | Líquido amniótico teñido de meconio (verde) que modifica su densidad. | Líquido amniótico meconial | Líquido amniótico meconial | Nominal | Sí No |
| | Óbito fetal | Muerte intraútero del producto con un peso > de 500 g y/o > de 22 semanas | Óbito fetal | Óbito fetal | Nominal | Sí No |
| | Peso del RN | Peso en gramos del producto al nacimiento | Peso | Gramos | Númérica continua | Extremadamente bajo: 500 – 999 grs Muy bajo peso: 1000 – 1499 grs Bajo peso: 1500 - 2499 grs |
| | Talla del RN | Talla en cm del producto al nacimiento | Talla | cm | Númérica continua | Talla en cm |
| | APGAR | Prueba que valora el estado general al 1er y 5to minuto después del nacimiento. Evalúa: tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, reflejos y color de la piel. | Puntaje APGAR | Puntaje APGAR | Númérica discreta | Depresión severa: 0 – 3 Depresión leve: 4 - 6 Normal: 7 - 10 |
| | Prueba de Silverman - Anderson | Examen que valora la dificultad respiratoria de un recién nacido basándose en cinco criterios: movimientos toracoabdominales, tiraje intercostal, retracción xifoidea, aleteo nasal y quejido espiratorio. | Puntaje Silverman - Anderson | Puntaje Silverman - Anderson | Númérica discreta | Sin dificultad respiratoria: 0 Dificultad respiratoria leve: 1 - 3 Dificultad respiratoria moderada: 4 - 6 Dificultad respiratoria severa: 7 – 10 |

| Posición | Definición | | Dimensión | Indicador | Tipo de Variable | Valor | |
|-----------------------------|--|--|---|--------------------------|---|--|---|
| Variables intervinientes | Colestasis Intrahepática del embarazo (CIE) | Trastorno propio de la gestación humana que casi siempre aparece durante el segundo o tercer trimestre. Caracterizado por presentar prurito y elevación de ácidos biliares ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$), con o sin alteración de enzimas hepáticas en la madre e implicar aumento del riesgo de parto pretérmino, óbito y líquido amniótico meconial. | Colestasis Intrahepática del embarazo | Diagnóstico de CIE | Nominal | Sí No | |
| | | Edad | Edad | Años | Númerica discreta | < 18 años 18 – 24 a 25 – 34 a 35 – 44 a > 45 a | |
| | Factores maternos | IMC | Peso(kg)/ Talle(m) ² | Índice | IMC | Numérica continua | Bajo peso: < 18.5 Peso normal: 18.5 – 24.9 Sobrepeso: 25 – 29.9 Obesidad I: 30 – 34.5 Obesidad II: 35 – 39.9 Obesidad III: > 40 |
| | | Raza | Raza étnica | Raza | Raza | Nominal | Indígena Mestiza Blanca Afroperuana Asiática |
| | | Procedencia | Lugar de procedencia | Distrito | Procedencia | Ordinal | Costa Sierra Selva |
| | | Grado de instrucción | Niveles educativos alcanzados | Grado de instrucción | Grado de instrucción | Ordinal | Primaria Secundaria Superior |
| | | Ocupación | Labor a la que se dedica regularmente | Ocupación | Ocupación | Nominal | Ama de casa Trabajo |
| | | Antecedentes personales y/o familiares de enf hepática | Cualquier enfermedad de tipo hepática ocurrida anteriormente | Enfermedad | Antecedente de enfermedad hepática | Nominal | Sí No |
| | | Fármacos | Uso de medicado de fármacos | Fármaco | Ingesta del fármaco | Nominal | Sí No |
| | | Alcohol y/o drogas | Consumo de alcohol y/o drogas | Alcohol y/o drogas | Consumo de alcohol y/o drogas | Nominal | Sí No |
| | | Paridad | Número de partos | Cantidad | Paridad | Ordinal | Primipara Multipara |
| | | Edad gestacional | Número de semanas cumplidas al diagnóstico | Edad gestacional | Edad gestacional | Númerica discreta | < de 14 s 14 – 27 s 28 – 36 s 37 s a más |
| | | Antecedente de CIE | Antecedente de CIE en anteriores embarazos | Enfermedad | Antecedente de CIE | Nominal | Sí No |
| | | Factores obstétricos | AOC | AOC | AOC | Nominal | Sí No |
| Factores hormonales | Técnicas de reproducción asistida | Técnicas de reproducción asistida | Técnicas de reproducción asistida | Nominal | Sí No | | |

ANEXO D

CONSTANCIA DE AUTORIZACIÓN



CONSTANCIA

LA DIRECTORA DE LA SECCIÓN DE POSGRADO DE LA FACULTAD DE OBSTETRICIA Y ENFERMERIA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, HACE CONSTAR:

Que la Lic. Obst. CONDEZO APELO LIEF KAREM, egresada de la Segunda Especialidad en Emergencias y Alto Riesgo Obstétrico, se encuentra en proceso de asesoría, para el desarrollo del Trabajo Académico, que la conducirá a obtener el Título de la Segunda Especialidad.

El proyecto titulado "RESULTADOS PERINATALES EN PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO. HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA – LA VICTORIA, 2015 – 2017.", ha sido aprobado e inscrito en la Sección de Posgrado.

Motivo por el cual se realizará la revisión y análisis de las historias clínicas de las pacientes con dicho diagnóstico que cumplan con los criterios establecidos, las cuales han sido atendidas en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Hospital Nacional Guillermo Almenara, durante enero del 2015 - diciembre del 2017.

Se expide la presente a solicitud de la interesada y para los fines que estime convenientes.

Jesús María, 22 de agosto de 2018


LIDIA ESPINO CADENILLAS
C.O.P. N° 2820
Jefe del Servicio de Obstetricas
DGO - HNGAI - ESSALUD


USMP
FACULTAD DE OBSTETRICIA Y ENFERMERIA
CALLE SALADARÍA N° 1120 - JESÚS MARÍA - LIMA
TEL: 011 (51) 1 476 8811 - 476 8811
WWW.USMP.PUB.LIPE.EDU.PE

Facultad de Obstetricia y Enfermería
Av. Saladarría N° 1120 - Jesús María - Lima
Tel: 011 (51) 1 476 8811 - 476 8811
www.usmp.edu.pe/obstet/