



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVEL SÉRICO DE ÁCIDOS BILIARES Y
RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS HEPÁTICA GESTACIONAL HOSPITAL NACIONAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2021**

**PRESENTADO POR
ALCIDES CCAHUANA VILLCA**

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

**ASESOR
DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMENEZ**

**LIMA – PERÚ
2021**



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

El autor permite entremezclar, ajustar y construir 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/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**ASOCIACIÓN ENTRE NIVEL SÉRICO DE ÁCIDOS BILIARES Y
RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES EN PACIENTES CON
COLESTASIS HEPÁTICA GESTACIONAL
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y

OBSTETRICIA

PRESENTADO POR

ALCIDES CCAHUANA VILLCA

ASESOR

DRA. GEZEL VÁSQUEZ JIMENEZ

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
ÍNDICE	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1 Descripción del problema.....	3
1.2 Formulación del problema.....	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación.....	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas.....	12
2.3 Definición de términos básicos.....	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
3.1 Formulación de la hipótesis.....	20
3.2 Variables y su operacionalización	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	22
4.1 Tipos y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	24
4.5 Aspectos éticos	25
CRONOGRAMA	26
PRESUPUESTO	27
FUENTES DE INFORMACIÓN	28
ANEXOS	32
1. Matriz de consistencia	32
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	
4. Formato juicio de expertos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La colestasis hepática gestacional es un trastorno específico del hígado particularizado por exteriorizar un curso benigno para la madre y maligno para el feto (1), con variaciones epidemiológicas estacionales, geográficas y étnicas (2).

Esta situación se refleja en las estadísticas mundiales, que reportan una incidencia de 0.2 -2%, preponderante en países asiáticos (China: 2.3-6%), americanos (Estados Unidos: 2 x cada 10.000 embarazos) y europeos (20 x cada 10 000 embarazos/ Francia e Italia: 0.4-1%, Reino Unido 0.6%). Dichos territorios destacan como principales desenlaces al parto prematuro espontáneo, líquido amniótico meconial, estados fetales no tranquilizadores y muerte fetal (3,2).

América Latina no es indiferente a esta realidad, ya que, en países como Chile y México, se registra una incidencia de 1.5-4% y de 0.1% respectivamente (3,4). Además, el Instituto Nacional de Perinatología de México, reporta como único resultado adverso con significación estadística al líquido amniótico teñido de meconio (p:0.002) (4).

En el Perú, no se conoce la incidencia de colestasis intrahepática gestacional, pues no se cuenta con un registro epidemiológico que revele el número de casos; sin embargo, existen algunas investigaciones que evalúan la

prevalencia de la enfermedad y sus principales desenlaces: Quispe L, en el 2019, reportó en el Instituto Nacional Materno Perinatal a 75 pacientes con colestasis intrahepática gestacional (0.18%), destacando como principales complicaciones fetales al líquido amniótico meconial y al sufrimiento fetal agudo (5); mientras que Sánchez D, en el 2017, reportó 96 casos de colestasis y entre las principales complicaciones perinatales al parto pretérmino y al líquido amniótico meconial (6).

Bajo ese contexto, la comunidad científica, en el afán de reducir los resultados perinatales adversos, decidió indagar en aquellos marcadores bioquímicos que incrementen las probabilidades de desarrollar este tipo de desenlaces (7). Es así, que múltiples pesquisas establecen una relación lineal y proporcional entre el nivel sérico de ácidos biliares y los resultados perinatales adversos, clasificándolos según concentración (leve:10-39 $\mu\text{mol/L}$, moderada: 40-99 $\mu\text{mol/L}$ y severa: ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$) y relacionándolos con mayor preponderancia a los niveles superiores o iguales a 100 $\mu\text{mol/L}$ (3,8).

Sin embargo, aún no se establece con certeza el nivel sérico de ácido biliar que impacta sobre dichos desenlaces, ya que algunos autores atribuyen su presencia a niveles séricos mayores a 40, 37 (9) o 10 $\mu\text{mol/L}$ (10), e incluso rechazan la relación lineal entre ambas variables (11). Por ello, se torna imprescindible la ejecución de una investigación, que permita establecer la asociación entre el nivel sérico de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en pacientes con colestasis hepática gestacional.

En el Hospital Alberto Sabogal Sologuren existe una incidencia elevada observada durante los 3 años de residencia, como estudio tenemos la elaborada por Jiménez L, una investigación que incluyó a 73 pacientes durante el 2017, durante el cual hubo muertes intrauterinos asociados a esta patología, por lo tanto se hace necesaria la existencia de estudios para un mejor manejo en nuestra población.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre el 2021 y 2022?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre el 2021 y 2022.

Objetivos específicos

Identificar el nivel sérico materno de ácidos biliares en pacientes con colestasis hepática gestacional.

Identificar los resultados adversos maternos en pacientes con colestasis hepática gestacional.

Identificar los resultados adversos neonatales en pacientes con colestasis hepática gestacional.

Establecer la relación entre el nivel leve de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional.

Establecer la relación entre el nivel moderado de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional.

Establecer la relación entre el nivel severo de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional.

1.4 Justificación

La importancia de la presente investigación se cimienta en el establecimiento de la relación lineal y proporcional entre los niveles séricos de ácidos biliares y los resultados perinatales adversos, ya que su constitución permitiría instituir la categoría de riesgo con mayores desenlaces funestos (leve: 10-39 $\mu\text{mol/L}$, moderada: 40-99 $\mu\text{mol/L}$ y severa: ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$), para estructurar medidas preventivas que faculten la reducción de partos pretérminos, líquido amniótico teñido de meconio, recién nacidos con bajo peso, pequeños para edad gestacional y muertes fetales.

Así mismo, permitirá hacer epistemología del conocimiento pre existente y materializar la experiencia empírica en la práctica profesional del especialista en ginecología y obstetricia, con el objeto de mejorar el pronóstico, mediante la evaluación oportuna de ácidos biliares y el subsecuente abordaje farmacológico y no farmacológico (dieta hepatobiliar).

Finalmente, servirá de referente científico para la creación futura de nuevas pesquisas, especialmente en el territorio nacional que carece de investigaciones estructuradas bajo el mismo enfoque temático.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable de realizar puesto el investigador cuenta con los recursos humanos, económicos y materiales necesarios para su ejecución. Se resalta que el trabajo de investigación será autofinanciado en su totalidad. En ese sentido, se asegura que el desarrollo de la investigación no generara gastos de las instituciones implicadas. Así mismo, se dispondrán de las autorizaciones de la Universidad de San Martín de Porres y del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, de tal manera se pueda acceder a los pacientes para la determinación de la información necesaria y su posterior análisis.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Choudhary A et al., en el 2021, en India, publicaron un estudio con el objeto de establecer la relación entre los niveles de ácidos biliares y los resultados perinatales de gestantes con colestasis intrahepática. Fue una investigación observacional, prospectiva y transversal que incluyó a 54 pacientes (Grupo 1: ácido biliar ≤ 40 $\mu\text{mol/L}$ y Grupo 2: ácido biliar >40 $\mu\text{mol/L}$). Los resultados mostraron para el grupo 1 y 2: muerte intrauterina 0 Vs. 2 ($p:0.17$), bajo peso al nacimiento 1 Vs. 8 ($p:0.0013$), nacimiento de un niño muerto 0 Vs. 1 ($p:0.3889$), síndrome de distrés respiratorio 3 Vs. 6 ($p:0.1306$), intubación 4 Vs. 6 ($p:0.1619$) y admisión en unidad de cuidados intensivos neonatales 4 Vs. 10 ($p:0.0091$). Finalmente, concluyeron que el incremento de los niveles de ácidos biliares estuvo relacionado a una mayor cantidad de resultados perinatales adversos (12).

Juusela A et al., en 2020, publicaron un estudio con el objeto de establecer la relación entre los datos de laboratorio y los malos resultados perinatales. Fue una investigación observacional, analítica y retrospectiva que incluyó a 61 pacientes. Los resultados mostraron que un nivel de ácido biliar ≥ 37 $\mu\text{mol/L}$ se asoció al parto prematuro espontáneo ($p:0.002$), nivel de ácido biliar ≥ 42 $\mu\text{mol/L}$ al líquido amniótico teñido con meconio ($p:0.006$), nivel de AST ≥ 62 UI/L al ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales ($p:0.002$) y el nivel de AST ≥ 75 UI/L a la hiperbilirrubinemia en recién nacidos ($p:0.001$).

Finalmente, concluyeron que los niveles elevados de ácido biliar y AST se asociaron a resultados perinatales adversos (9).

Li L et al., en el 2020, en China, publicaron un estudio con el objeto de establecer la asociación entre los niveles de ácidos biliares en suero materno y los lactantes pequeños para edad gestacional (PEG). Fue una investigación observacional y de cohorte retrospectiva que incluyó a 11 811 pacientes. Los resultados mostraron un odds ratio de 1.37 entre el riesgo de lactantes PEG y los niveles de ácido biliar en todos los participantes ($p < 0.001$), 3.41 en pacientes sin colestasis (ácido biliar < 10.0 $\mu\text{mol/L}$ / $p < 0.001$) y 1.10 en pacientes con colestasis (ácido biliar ≥ 10.0 $\mu\text{mol/L}$ / $p: 0.001$). Finalmente, concluyeron que los niveles séricos de ácidos biliares en pacientes con o sin colestasis incrementaron el riesgo de recién nacidos pequeños para edad gestacional (10).

Marathe J et al., en el 2017, en Australia, publicaron un estudio con el objeto de evaluar los resultados de colestasis intrahepática en gestantes. Fue una investigación observacional y de cohorte retrospectiva que incluyó a 320 pacientes (Grupo 1: ácido biliar < 40 $\mu\text{mol/L}$ y Grupo 2: ácido biliar ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$). Los resultados mostraron para el grupo 1 y 2: peso bajo al nacimiento 3093 vs 2.827 ($p < 0.001$), líquido teñido de meconio 7.8 vs 14.1% ($p: 0.053$), ingreso a unidad de cuidados especiales 35.1 vs 45.7% ($p: 0.042$) y días de estancia hospitalaria 4 vs 5 ($p: 0.002$). Finalmente, concluyeron que los pacientes con niveles séricos de ácido biliar superior o igual a 40 $\mu\text{mol/L}$ tuvieron mayor cantidad de resultados perinatales adversos (13).

Kawakita T et al., en el 2015, en Estados Unidos, publicaron un estudio con el objeto de establecer los predictores de resultados neonatales adversos en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo. Fue una investigación observacional y de cohorte retrospectiva que incluyó a 233 pacientes. Los resultados mostraron que el nivel sérico de ácido biliar ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ se asoció a un riesgo superior de muerte fetal (ORa: 2.90 $p < 0.01$); mientras que el nivel sérico de ácido biliar ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ se asoció a un mayor riesgo de líquido amniótico teñido de meconio (ORa: 3.55 $p < 0.05$). Finalmente, concluyeron que el nivel sérico de ácido biliar elevado fue un predictor de muerte fetal y líquido amniótico meconial en pacientes con colestasis intrahepática (14).

Huamán J, en 2020, en Cusco, publicó un estudio con el objeto de establecer la asociación entre las colestasis intrahepática gestacional y las complicaciones materno-perinatales. Fue una investigación observacional, analítica y de cohorte retrospectiva. Los resultados mostraron que la colestasis intrahepática gestacional se asoció al parto pretérmino (RR: 1.93 $p: 0.0013$) y al puntaje de apgar bajo al nacimiento (RR: 7.2 $p < 0.05$). Finalmente, concluyó que la colestasis intrahepática gestacional se asoció a un riesgo superior de parto pretérmino y apgar bajo al nacimiento (15).

Flores M, en el 2019, en Lima, publicó un estudio con el objeto de establecer la asociación entre la colestasis intrahepática gestacional (media de ácidos biliares: 35.81 mmol/L) y las complicaciones materno-perinatales. Los resultados mostraron que la colestasis intrahepática gestacional se asoció al

parto pretérmino (OR:3.89 p:0.02) y a la tinción meconial del líquido amniótico (OR:4.25 p<0.01). Finalmente, concluyó que la colestasis intrahepática gestacional estuvo estrechamente asociada a un riesgo superior de parto pretérmino y tinción meconial del líquido amniótico (16).

Condezo L, en el 2019, en Lima, publicó un estudio con el objeto de establecer los resultados perinatales de pacientes con colestasis intrahepática gestacional. Fue una investigación observacional, descriptiva, retrospectiva y transversal que incluyó a 40 pacientes. Los resultados mostraron entre los principales desenlaces perinatales: parto a término (57.5%), líquido amniótico normal (90%), ausencia de óbito fetal (100%), peso normal (82.5%), apgar normal al minuto y a los 5 minutos (100%) y ausencia de dificultad respiratoria (100%). Finalmente, concluyó que los resultados perinatales de pacientes con colestasis intrahepática gestacional fueron favorables (11).

Jiménez L, en el 2017, en Trujillo, publicó un estudio con el objeto de establecer si ambos marcadores bioquímicos fueron predictores de complicaciones fetales. Fue una investigación observacional, retrospectiva y transversal que incluyó a 73 pacientes. Los resultados mostraron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 76.74, 90, 91.67 y 72.97% para ácidos biliares de 35.5 umol/L (p<0.05), de 55.81, 63.33, 68.57 y 50% para alanina aminotransferasa de 56.5 UI (p<0.05) y de 62.79, 70, 75 y 56.8% para aspartato aminotransferasa de 76.5 U/L (p<0.05). Finalmente, concluyó que los ácidos biliares y transaminasas séricas fueron predictores de

complicaciones fetales en pacientes con colestasis intrahepática gestacional (17).

Sánchez D, en el 2017, en Cajamarca, publicó un estudio con el objeto de describir las complicaciones materno-perinatales en pacientes con colestasis intrahepática gestacional. Fue una investigación observacional, descriptiva, transversal y retrospectiva que incluyó a 96 gestantes y 109 neonatos. Los resultados mostraron entre las principales complicaciones materno-perinatales: cesáreas (65.6%), hemorragia post parto (9.4%), parto pretérmino (51%), liquido meconial fluido (26%), líquido meconial espeso (21%), apgar <7 a los 5 minutos (2.1%) y ausencia de muertes fetales. Finalmente, concluyó que la principal complicación materna fue la tasa elevada de cesáreas y la principal complicación perinatal el parto pretérmino (6).

2.2 Bases teóricas

Colestasis hepática gestacional

Es una patología específica del hígado y exclusiva de la etapa gestacional, particularizada clínicamente por la presencia de prurito sin origen aparente y por las concentraciones altas de transaminasas o ácidos biliares en suero materno (3). Esta enfermedad usualmente se evidencia durante el segundo y tercer trimestre de gestación y suele mitigar el prurito o normalizar la función hepática posterior al parto (3).

Fisiopatología

Está relacionada al mecanismo de transporte y eliminación de los ácidos biliares en el hepatocito, a su flujo hepatobiliar y a la recirculación enterohepática (18).

Los ácidos biliares son estructurados en el hígado y se eliminan por medio de ductos biliares a la bilis, en donde se conjugarán, por acción de las bacterias anaerobias. La gran mayoría será reabsorbida a nivel entérico y recirculada por el circuito enterohepático; mientras que una porción será excretada por las heces (18).

Este mecanismo suscitará la presencia de ácidos biliares libres y aunados a la taurina y glicina. Además, el pool de ácidos oscilará entre 3-5 gramos y circulará por la ruta enterohepática, por lo menos 10 veces al día (18).

Finalmente, es necesario precisar que el transporte será ejecutado por una serie de proteínas, ubicadas en las membranas basolaterales y apicales de los colangiocitos y hepatocitos (18).

Etiología

Es multifactorial; sin embargo, usualmente está atribuida a factores hormonales y genéticos (18).

Etiología hormonal: Atribuye la presencia de la enfermedad al incremento de las concentraciones de estrógenos, progesterona y sus metabolitos sulfatados, que obstaculizarían el transporte y excreción normal de los ácidos biliares (18).

Etiología genética: Atribuye la presencia de la patología a mutaciones genéticas que codifican proteínas transportadoras en el hepatocito y colangiocito, inmiscuidas en el traslado de los ácidos biliares y su respectiva eliminación (18).

Este mecanismo explicaría la tendencia epidemiológica superior en algunos conglomerados étnicos y la recurrencia en gestaciones sucesivas. Finalmente, la reversibilidad de la patología al culminar la gestación, estaría atribuida a la ausencia de estímulos colestásicos (concentraciones de progesterona y estrógeno) (18).

Otros factores etiológicos: Incluye a la deficiencia de selenio, presencia de hepatitis C y de endotoxinas bacterianas (18).

Clasificación

Según el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia la colestasis hepática gestacional se clasifica en (3):

Colestasis leve: Ácidos biliares totales de 10-39 $\mu\text{mol/L}$.

Colestasis moderada: Ácidos biliares totales de 40-99 $\mu\text{mol/L}$.

Colestasis severa: Ácidos biliares totales $\geq 100 \mu\text{mol/L}$.

Según la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia la colestasis hepática gestacional se puede clasificar según el riesgo perinatal y las concentraciones de marcadores bioquímicos (18,19):

Bajo riesgo: Ácidos biliares mayores o iguales a 10 e inferiores a 20 mmol/L, y/o enzimas hepáticas en los límites normales (18,19).

Mediano Riesgo: Ácidos biliares superiores o iguales a 20 e inferiores a 40 mmol/L, y/o incremento de enzimas hepáticas (2x) (18,19).

Alto riesgo: Ácidos biliares superiores a 40 mmol/L, y/o enzimas hepáticas superiores al doble y/o respuesta al abordaje médico (18,19).

Categoría especial: Independientemente de las concentraciones bioquímicas, se incluye a las pacientes con antecedentes personales de colestasis hepática gestacional o de fetos muertos sin causa aparente (18,19).

Manifestaciones clínicas

Entre las principales manifestaciones clínicas destacan (20):

Prurito: Síntoma principal de la colestasis hepática gestacional, usualmente atribuido a la acción de los ácidos biliares sobre la piel o a la estimulación de receptores muscarínicos en el sistema nervioso central (20).

Esta manifestación inicia en la palma de las manos y en las plantas de los pies, para posteriormente diseminarse a otras partes del cuerpo. Su intensidad se incrementa durante las noches, no genera detrimentos en la piel y suele cesar a temperaturas frías (20).

Ictericia: Manifestación clínica que se presenta en el 14-25% de los casos y que emerge entre 1-4 semanas después del inicio del prurito (20),

Otras manifestaciones maternas: Incluye a la falta de apetito, náuseas y vómitos, dolor en el hipocondrio derecho, problemas para conciliar el sueño y astenia (20).

Diagnóstico

Inicialmente es clínica (manifestaciones clínicas de la patología) y se apoya en una serie de parámetros bioquímicos (21):

Ácidos biliares superiores 10 umol, sin embargo, es necesario precisar que las concentraciones normales de ácido cólico y quenodesoxicólico no excluye la diagnosis (21).

Transaminasas superiores a 35-70 UI/l, incluye a la alanina transaminasa y al aspartato transaminasa (21).

Bilirrubina total superior a 1.2 mg/dl (21).

Fosfatasa alcalina superior a 50 UI/L (21).

Gamma-glutamil transferasa superior a 40 UI/L (21).

Tiempo de protrombina inferior a 70%, por fallo en la absorción de vitamina K (21).

Por ende, es necesario solicitar entre los exámenes de laboratorio: hemograma, ácidos biliares, ALT/AST, gamma-glutamil transferasa, glucosa, creatinina, bilirrubina total y tiempo de protrombina (21).

Finalmente, el diagnóstico diferencial incluye hepatitis A, B o C, barro biliar, erupción atópica del embarazo, litiasis, esteatosis, prurito gravídico, erupción polimorfa de la gestación o penfigoide gestacional (18).

Tratamiento

Tratamiento farmacológico: Incluye la administración de 13-15 mg/kg/día de ácido ursodesoxicólico (900mg al día), que se incrementará a 1200mg en aquellas pacientes con falta de respuesta. Así mismo, se prescribirán antihistamínicos, para mitigar el prurito intenso: loratadina de 10 mg al día o clorfenamina de 4 mg cada 12 horas (19).

Maduración pulmonar fetal con glucocorticoides: Incluye la administración de betametasona de 12 mg IM cada 24 horas o de dexametasona de 6 mg IM cada 12 horas, y está indicada en (19):

Pacientes entre las 24-34 semanas de edad gestacional (19).

Pacientes con inmadurez corroborada por el test de Clements (19).

Pacientes con menos de 34 semanas, con inminencia de nacimiento en 7 días y con maduración pulmonar fetal hace 2 semanas (19).

Pacientes entre las 34-36.6 semanas, con inminencia de nacimiento en 7 días y sin maduración pulmonar fetal (19).

Dieta: Se recomienda la dieta hepatoprotectora (19).

Respuesta al tratamiento: La respuesta al tratamiento será positiva si las concentraciones de ácidos biliares se reducen en 50%, 7 días después del inicio

del tratamiento y será negativa si las concentraciones de ácidos biliares se preservan o incrementan en 50%, con respecto al último valor seriado (19).

Criterios para finalización del embarazo: La finalización de la gestación depende de la categoría de riesgo y de la edad gestacional (19).

Bajo riesgo: Indicada en pacientes con más de 34 semanas de edad gestacional, que no responden al abordaje y que presentan maduración pulmonar fetal completa o corroborada por amniocentesis, y en aquellas mujeres con menos de 34 semanas de edad gestacional, que 72 horas después de la amniocentesis persistan en la categoría de riesgo y tengan maduración pulmonar fetal completa (19).

Mediano riesgo: Indicada en pacientes con 37 semanas (19).

Alto riesgo: Indicada en pacientes con 37 semanas (19).

Nivel sérico de ácidos biliares y resultados perinatales adversos

La evidencia científica internacional y nacional sugiere que existe una relación lineal y proporcional entre los ácidos biliares totales y los resultados perinatales adversos, clasificando al parámetro bioquímico según categorías (leve: 10-39 $\mu\text{mol/L}$, moderada: 40-99 $\mu\text{mol/L}$ y severa $\geq 100 \mu\text{mol/L}$), y destacando a las concentraciones superiores o iguales a 100 $\mu\text{mol/L}$ como el grupo que se relaciona con mayor frecuencia a complicaciones perinatales severas (3). Entre estas usualmente destacan:

Muerte fetal: Los ácidos biliares elevados suscitarían la presencia de eventos cardiacos fetales (bradicardia-taquicardia, aumento del intervalo PR y disimilitudes en la deformación miocárdica fetal) y la subsecuente muerte súbita (3). Según

Kawakita et al., el nivel sérico de ácido biliar ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ se asocia significativamente a un riesgo superior de muerte fetal (ORa: 2.90 $p < 0.01$) (14).

Prematuridad: Según Juusela y col., el nivel sérico de ácido biliar ≥ 37 $\mu\text{mol/L}$ se asocia al parto prematuro espontáneo, ya que exterioriza un nivel de significancia de 0.002 (9).

Líquido amniótico meconial: Según Juusela et al., el nivel sérico de ácido biliar ≥ 42 $\mu\text{mol/L}$ se asocia al líquido amniótico teñido con meconio, ya que exterioriza un nivel de significancia de 0.006 (9).

Pequeño para edad gestacional: Según Li et al., los niveles séricos de ácidos biliares se asociaron al riesgo de concebir niños pequeños para edad gestacional, ya que exteriorizaron un nivel de significancia inferior a 0.001 (10).

2.3 Definición de términos básicos

Colestasis hepática gestacional: Patología específica del hígado y exclusiva de la etapa gestacional, particularizada por la presencia de prurito y concentraciones altas de transaminasas o ácidos biliares en suero materno (3).

Ácidos biliares: Producto final del metabolismo de colesterol hepático, encargado del traslado de los lípidos, grasas y vitaminas (20).

Resultado adverso: Efecto o consecuencia desfavorable (22,23).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

H1: Existe relación significativa y directa entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre el 2021 y 2022.

H0: No existe relación significativa y directa entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre el 2021 y 2022.

3.2 Variables y su operacionalización

Variables		Definición:	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Independiente Nivel sérico de ácidos biliares		Nivel de ácidos biliares en suero materno.	Cuantitativa	Nivel sérico de ácidos biliares	Razón	Leve (10-39.9 umol/l) Moderado (40-99.9 umol/l) Grave (>100 umol/l).	Ficha de recolección
Dependiente	Resultados adversos maternos	Desenlace negativo hacia la salud de la madre.	Cualitativa	Presencia de resultados adversos maternos	Nominal Politómica	Hemorragia postparto Cesárea Ingreso a UCI Preeclampsia	Ficha de recolección
	Resultados adversos neonatales	Desenlace negativo hacia la salud del producto.	Cualitativa	Presencia de resultados adversos neonatales	Nominal Politómica	Parto pretérmino espontáneo Hiperbilirrubinemia Líquido amniótico meconial Ingreso a UCIN Muerte neonatal	Ficha de recolección

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador será observacional.

Según el alcance será correlacional.

Según el número de mediciones de las variables de estudio será transversal.

Según el momento de la recolección de datos será prospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022.

Población de estudio

Debido a que la población es accesible, la muestra comprenderá a las 150 gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, durante el periodo de estudio correspondiente.

Tamaño de la muestra

Será el total de la población de estudio.

Muestreo o selección de la muestra

No probabilístico, por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática

Gestantes cuyo parto sea atendido en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, entre 2021 y 2022.

Gestantes con resultados de ácidos biliares anteparto.

Gestantes y recién nacidos cuyas historias clínicas cuenten con los datos del estudio.

Criterios de exclusión

Gestantes con enfermedad hepática crónica.

Gestantes con infecciones virales como hepatitis A, B y C.

Gestantes con COVID-19.

Gestantes con anomalía anatómica hepática evidenciada al ultrasonido.

Gestantes trasladadas a otras instituciones de salud para su atención.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La técnica a utilizar será la observación, puesto que se observará los niveles séricos de ácidos biliares, así como la presencia de resultados adversos maternos y fetales. Así mismo, se empleará el análisis documental ya que algunos datos serán obtenidos de fuentes secundarias como las historias clínicas.

El instrumento será una ficha de recolección, que presentará la siguiente estructura:

Características generales maternas: en este apartado se incluirá información sobre la edad materna, estado civil, procedencia, edad gestacional al

diagnóstico de colestasis, edad gestacional al parto, paridad, tipo de gestación, IMC pregestacional, tratamiento recibido, presencia de comorbilidades

Nivel de ácidos biliares: cuyo nivel será catalogado como “Leve” (10-39.9 umol/l), “moderado” (Moderado: 40-99.9 umol/l), y “Grave” (>100 umol/l), tal como se propone en el estudio de Ñaupá (24).

Resultados adversos maternos: se incluirá a la presencia hemorragia postparto, parto por cesárea, ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, preeclampsia.

Resultados adversos fetales: donde se incluirá el parto pretérmino espontáneo, hiperbilirrubinemia, líquido amniótico meconial, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, muerte neonatal.

Validación: se realizará validación de contenido, mediante juicio de expertos. Para ello se solicitará a 5 especialistas (ginecoobstetras), que evalúen el instrumento elaborado, con la ayuda de un formato para juicio de expertos (ver anexos). Mediante una prueba binomial las respuestas serán contrastadas, con el objeto de obtener un resultado.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se elaborará una base de datos en SPSS25, la cual pasará por un proceso de consistencia de registros para proceder con el análisis estadístico correspondiente:

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas serán representadas por frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas por medidas de tendencia central y de dispersión, tales como la media y desviación estándar.

Análisis inferencial: Para determinar la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional se aplicará la prueba Chi cuadrado, considerando un nivel de significancia del 5%, donde aquellos p-valores menores a 0.05 serán considerados significativos.

Los resultados serán presentados en tablas simples y de doble entrada, además de gráficos como el de barras, circulares y otros de acuerdo a la operacionalización de variables. Se utilizará Microsoft Excel 2019.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitará autorización al Comité de Ética y de Investigación de la Universidad de San Martín de Porres y a la dirección del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, para la ejecución completa de esta investigación.

CRONOGRAMA

PASOS	2021										2021												
	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	
Redacción final del proyecto de investigación	X																						
Aprobación del proyecto de investigación	X	X																					
Recolección de datos		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Procesamiento y análisis de datos																						X	
Elaboración del informe																						X	
Correcciones del trabajo de investigación																							X
Aprobación del trabajo de investigación																							X
Publicación del artículo científico																							X

PRESUPUESTO

RECURSOS	Monto estimado
- Asesor de investigación	S/. 660.00
- Asesor estadístico	S/. 500.00
- Digitador	S/. 400.00
- Materiales de escritorio	S/. 450.00
- Internet	S/. 80.00
- Papel bond a4.	S/. 100.00
- Fotocopias	S/. 150.00
- Anillados	S/. 24 .00
- Folder	S/. 28.00
- Tablero	S/. 21.00
- USB- 8 GB	S/. 40.00
- Otros gastos	S/. 600.00
Total	S/ 3053.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Kremer A, Wolf K, Ständer S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy : Rare but important. *Der Hautarzt*. 2017; 68(2): 95–102. DOI:10.1007/s00105-016-3923-y .
2. Espinoza A, Vilchez M, Webb K. Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Médica Sinergia*. 2019; 4(6): 14-23. DOI: 10.31434/rms.v4i6.196.
3. Yanque O. Colestasis Intrahepática gestacional. *Rev Peru Investig Salud*. 2020; 4(1): 37-42. DOI: 10.35839/repis.4.1.608.
4. Gallardo J, Lemionet D, Acevedo S, Velázquez B, Ramírez J, Camarena D. Resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. 2018; 32(3): 131-137. DOI: 10.1016/j.rprh.2018.08.002.
5. Quispe L. Complicaciones fetales en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, 2018. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Federico Villarreal, Facultad de Medicina "Hipólito Unanue"; 2019.
6. Sánchez D. Colestasis intrahepática de la gestación y sus complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - Lima, durante el período 2015-2016. [Tesis]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina Humana; 2017.
7. Ovadia C, Seed P, Sklavounos A, Geenes V, Di C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual

patient data meta-analyses. *The Lancet*. 2019; 393(10174): 899-909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.

8. Chui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017; 43(9): 1411-1420. DOI: 10.1111/jog.13399.

9. Juusela A, Cordero L, Gimovsky M, Nazir M. Correlation of bile acids and aspartate-aminotransferase with outcomes in cholestasis of pregnancy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2020; 13(4): 513-519. DOI: 10.3233/NPM-190276.

10. Li L, Chen W, Ma L, Bing Z, Lu X, Xing X, et al. Continuous association of total bile acid levels with the risk of small for gestational age infants. *Scientific Reports*. 2020;(10). DOI: 10.1038/s41598-020-66138-y.

11. Condezo L. Resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017. [Tesis]. Lima: Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Obstetricia y Enfermería; 2019.

12. Choudhary A, Ambad R, Kalambe M, Sharma U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Perinatal outcome and its relations with maternal bile acid levels. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2021; 8(1): 19-25.

13. Marathe J, How W, Metz M, Scheil W. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;(218): 33-38. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.09.012.

14. Kawakita T, Parikh L, Ramsey P, Chun-Chih H, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(4): 570.e1–570.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.06.021.
15. Huamán J. Asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones materno-perinatales en el Hospital Nacional Adolfo Guevara Velasco entre el periodo 2015 – 2019. [Tesis]. Cusco: Universidad Nacional San Antonio de Abad, Facultad de Medicina Humana; 2020.
16. Flores M. Asociación entre colestasis intrahepática gestacional y complicaciones materno-perinatales entre el periodo 2013 – 2018 en el Hospital Santa Rosa, Lima, Perú. [Tesis]. Lima: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2019.
17. Jiménez L. Ácidos biliares y transaminasas séricas como predictores de complicaciones fetales en gestantes con colestasis intrahepática. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Callao. 2015-2016. [Tesis]. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego, Facultad de Medicina; 2017.
18. Frailuna M, Estiu C, Di Biase L, Betular A, Navarro L, Salvo M. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG). Consenso FASGO. Buenos Aires: Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia; 2016.
URL:
https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_Colestasis_y_embarazo_2016.pdf&hl=en.

19. Estiú M, Frailuna M, Dericco M, Otero C. Guía de práctica clínica: Colestasis intrahepática gestacional. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá. 2019; 1(4): 48-71.
20. Ferreiro J, Lauría W, Rey G. Nuevas miradas en la colestasis intrahepática del embarazo. Revisión bibliográfica. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2020; 58(3): 179-192.
21. Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona. Protocolo: Colestasis Intrahepática Gestacional. Barcelona: Centre de Medicina Fetal I Neonatal de Barcelona.; 2020. URL: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/colestasis%20intrahep%C3%A1tica.pdf>.
22. Real Academia de la Lengua Española. RAE. [Online].; 2020. [Revisado el 4 de Marzo del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/resultado>.
23. Real Academia de la Lengua Española. RAE. [Online].; 2020. [Revisado el 4 de Marzo del 2021]. Disponible en: <https://dle.rae.es/adverso>.
24. Relación entre resultado neonatal adverso y niveles de ácidos biliares en gestantes con colestasis intrahepática del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren Callao, 2013-2015. [tesis de especialidad]. Arequipa : Universidad Nacional de San Agustín ; 2016.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Asociación entre nivel sérico de ácidos biliares y resultados adversos perinatales en pacientes con colestasis hepática gestacional Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2021.</p>	<p>¿Cuál es la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022?</p>	<p>General Determinar la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022.</p> <p>Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> •Identificar el nivel sérico materno de ácidos biliares en pacientes con colestasis hepática gestacional. •Identificar los resultados adversos maternos en pacientes con colestasis hepática gestacional. •Identificar los resultados adversos neonatales en pacientes con colestasis hepática. •Establecer la relación entre el nivel leve de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática. •Establecer la relación entre el nivel moderado de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional. •Establecer la relación entre el nivel severo de ácidos biliares maternos y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional. 	<p>H1: Existe relación significativa y directa entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022.</p> <p>Ho: No existe relación significativa y directa entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022.</p>	<p>Estudio observacional, correlacional y transversal y prospectivo</p>	<p>Población de estudio Gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren entre 2021 y 2022.</p> <p>Procesamiento de datos Frecuencias absolutas, frecuencias relativas, promedio, desviación estándar, Chi cuadrado.</p>	<p>Ficha de recolección</p>

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: ___/___/2021

N° de ficha: _____

1. Características generales:

Edad materna: _____ años

Estado civil: Soltera ()

Casada ()

Viuda ()

Conviviente ()

Divorciada ()

Procedencia: Rural ()

Distrito de procedencia: _____

Urbana ()

Edad gestacional al diagnóstico de colestasis : _____ ss

Tratamiento recibido: () Ninguno

() Ácido ursodosoxicólico (AUDC)

() Clorfenamina

() Betametasona

() Otros _____

Comorbilidades: Ninguno ()

Hipertensión arterial crónica ()

Diabetes mellitus ()

Otros () _____

Número de partos: _____

Nulípara ()

Primípara ()

Multípara ()

Tipo de gestación: Única ()

Múltiple ()

Peso pregestacional: _____ kg

Talla: _____ metros

IMC pregestacional: _____ kg/m²

3. Consentimiento informado

Asociación entre nivel sérico de ácidos biliares y resultados adversos perinatales en pacientes con colestasis hepática gestacional Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2021

Propósito del estudio: La estamos invitando a participar en un estudio con la finalidad de determinar la asociación entre el nivel sérico materno de ácidos biliares y los resultados adversos perinatales en mujeres con colestasis hepática gestacional atendidas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.

Procedimientos: Si usted acepta participar en este estudio se solicitará un examen de laboratorio para determinar los niveles séricos de ácidos biliares, junto a la batería de exámenes de rutina que se piden antes del parto. Así mismo, se revisará su historia clínica con la finalidad de obtener información general, asociada al parto, resultados adversos maternos y fetales, así como del diagnóstico de colestasis hepática.

Riesgos y beneficios: No existirá riesgo alguno respecto a su participación en esta investigación, pues solo se llenará una ficha de recolección de datos y se observarán los niveles séricos de ácidos biliares y la presencia de resultados adversos maternos y fetales. Asimismo, su participación no producirá beneficio alguno, ni remuneración y/o pago de ningún tipo.

Confidencialidad: No se divulgará su identidad en ninguna etapa de la investigación, pues toda la información que Ud. brinde será usada solo con fines estrictos de estudio. En caso este estudio fuese publicado se seguirá salvaguardando su confidencialidad, ya que no se le pedirá en ningún momento sus nombres ni apellidos. Se pone en conocimiento que Ud. puede decidir retirarse de este estudio en cualquier momento del mismo, o no participar –si así lo desea– sin perjuicio alguno.

Acepto voluntariamente participar en este estudio luego de haber discutido los objetivos y procedimientos de la investigación con el investigador responsable.

Participante

Fecha

Investigador

Fecha

4. Formato juicio de expertos

Estimado juez experto (a): _____

Teniendo como base los criterios que a continuación se presenta, se le solicita dar su opinión sobre el instrumento de recolección de datos que se adjunta:

Marque con una (X) en SI o NO, en cada criterio según su opinión.

Id	Criterios	Si	No	Observación
1	El instrumento recoge información que permite dar respuesta al problema de investigación.			
2	El instrumento responde a los objetivos del estudio.			
3	La estructura del instrumento es adecuada.			
4	Los ítems del instrumento responden a la operacionalización de la variable.			
5	La secuencia presentada facilita el desarrollo del instrumento.			
6	Los ítems son claros y comprensibles.			
7	El número de ítems es adecuado para su aplicación.			

Sugerencias:.....
.....
.....
.....
.....
.....

Firma y sello