



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**MANEJO AMBULATORIO VERSUS HOSPITALARIO DE
PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA
GESTACIÓN**

**PRESENTADA POR
GIULIANA SHIRLEY MANCHEGO BAUTISTA**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

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

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

La autora sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCION POSGRADO

**MANEJO AMBULATORIO VERSUS HOSPITALARIO DE PACIENTES
CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DE LA GESTACIÓN**

**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTADA POR

GIULIANA SHIRLEY MANCHEGO BAUTISTA

ASESOR

DR. GABRIEL NIEZEN MATOS

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	3
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	16
2.3 Definición de términos básicos	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	28
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Procedimientos de recolección de datos	30
4.4 Procesamiento y análisis de datos	31
4.5 Aspectos éticos	31
CRONOGRAMA	32
FUENTES DE INFORMACIÓN	33
ANEXOS	38
1. Matriz de consistencia	38
2. Instrumentos de recolección de datos	40
3. Consentimiento informado	44

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La Colestasis intrahepática de la gestación (CIHG) es la enfermedad hepática más común específica del embarazo que con más frecuencia se presenta durante los últimos trimestres de la gestación. Se caracteriza por prurito materno en ausencia de una erupción, por la alteración de pruebas de función hepática, y su resolución después del parto.

No representa mayor riesgo para la embarazada pero se asocia con una mayor tasa de partos pretérminos, líquido meconial y a un cuestionado incremento de muerte fetal, y es por esto que se recomienda el monitoreo de estas gestaciones.

Sin embargo, a nivel mundial ningún régimen o método de monitorización usado en la actualidad, a decir, el monitoreo de los movimientos fetales, el test no estresante (NST), perfil biofísico fetal (PBF) o el Doppler Obstétrico, ha sido capaz de reducir el riesgo fetal o predecir o prevenir la muerte intrauterina. (1)

Siendo una condición poco frecuente a nivel mundial de prevalencia variable de acuerdo con el país de estudio. Se observa con mayor frecuencia en América del Sur y el norte de Europa. Por ejemplo es de 2,4% (Chile), EEUU (0,32 – 5,6 %) y Bolivia (9,2%). (2)

En el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren tenemos una inusitada incidencia elevada de gestantes con esta patología; y, debido a que, a nivel mundial, no existe un consenso sobre su manejo, todas las pacientes con esta patología son hospitalizadas, llamando poderosamente la atención la elevada prevalencia de prurito gestacional/CIHG, existiendo por ejemplo 7 hospitalizaciones por esta patología sólo

en el mes de noviembre 2015 la mayoría de ellas con estancias prolongadas, sin haber detectado en nuestra experiencia muertes fetales comprobadas por esta patología.

Y debido a que existen reportes, aunque cuestionados, de que esta entidad se asocia con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos los cuales incluyen parto prematuro espontáneo , líquido amniótico meconial y muerte fetal, todas las gestantes que llegan a nuestro hospital con este cuadro son hospitalizadas para estudio o para monitoreo, presentando estancias prolongadas en gran parte de ellas por lo cual nosotros planteamos la alternativa de un manejo ambulatorio de gestantes con esta patología sin incrementar la morbilidad perinatal con un adecuado seguimiento no hospitalario.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es el desenlace materno-perinatal del manejo ambulatorio versus hospitalario de pacientes con Colestasis intrahepática de la gestación?

1.3 Objetivos de la investigación

1.3.1 Objetivo general

Comparar el desenlace materno-perinatal del manejo ambulatorio respecto del hospitalario en pacientes con Colestasis intrahepática de la gestación.

1.3.2 Objetivos específicos

- Calcular la incidencia de Colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren.
- Identificar factores de riesgo.
- Evaluar el rol de las pruebas de bienestar fetal en la Colestasis intrahepática de la gestación.

- Determinar el porcentaje de necesidad de UCI neonatal en cada grupo.
- Encontrar el porcentaje de parto pretérmino en cada grupo.
- Establecer el porcentaje de líquido meconial en el momento del parto en cada grupo.
- Hallar el porcentaje de muerte perinatal en cada grupo.
- Estimar la estancia neonatal total y en UCIN.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Existe una elevada prevalencia de Colestasis intrahepática de la gestación en nuestra red asistencial y en nuestro hospital, sin existir consenso nacional o mundial sobre el método de vigilancia y seguimiento más óptimo, así como sobre su manejo. Esta falta de información conlleva a una elevada tasa de hospitalizaciones bajo la premisa de un riesgo incrementado de mal desenlace perinatal, observando, sin embargo, en la práctica diaria, que son pocos los casos los que requieren un término de la gestación de emergencia y aún no reportamos muerte perinatal confirmada por esta causa.

Nuestro estudio es relevante por cuanto brindará información sobre la incidencia, factores asociados y respuesta al tratamiento de la Colestasis intrahepática de la gestación en nuestra red, además de optimizar las hospitalizaciones y el uso de recursos para la vigilancia y el manejo de gestantes con esta patología.

1.4.2 Viabilidad

El presente estudio es viable ya que la institución es uno de los pocos centros peruanos con una inusual incidencia alta de pacientes con Colestasis intrahepática de la gestación. La rápida respuesta de nuestros servicios y la accesibilidad de nuestro

hospital permiten realizar un manejo ambulatorio de esta patología con la seguridad de que nuestras pacientes puedan acudir rápidamente ante cualquier evento que requiera nuestra atención.

1.5 Limitaciones

Nuestro estudio está limitado a la población gestante de la Red Asistencial Sabogal y en cuanto a la ayuda diagnóstica la principal limitación de nuestro estudio será la disponibilidad de laboratorio para el dosaje de ácidos biliares para el diagnóstico y seguimiento de nuestras pacientes.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2014, Genne, comunica un estudio prospectivo de casos y controles basados en la población, con cobertura nacional, utilizando el Sistema de Vigilancia de Reino Unido Obstétrica (UKOSS, por sus siglas en inglés) con el objetivo de describir la epidemiología, las complicaciones asociadas con la CIHG grave y poner a prueba la hipótesis de que los resultados perinatales adversos se incrementan en estas mujeres. Como población de estudio 713 casos confirmados de Colestasis intrahepática de la gestación severa fueron identificados, dando una incidencia estimada de 9,2 por 10.000. Las mujeres con CIHG severa y un embarazo único (n= 5 669) habían aumentado los riesgos de parto prematuro (164/664; 25% versus 144/2200; 6,5%; odds ratio ajustado [OR]= 5,39, 95% [IC] 4,17-6,98), la admisión a unidades neonatales (80/654; 12% versus 123/2192; 5,6%; OR ajustado= 2,68, IC 95% 1,97-3,65), y muerte fetal (10/664; 1,5% versus 11 /2205; 0,5%; OR = 2,58, 95% CI 1,03-6,49) en comparación con los controles. Siete de 10 mortinatos en casos de CIHG se asociaron con la coexistencia de complicaciones en el embarazo. Los riesgos de parto prematuro, líquido amniótico meconial, y muerte fetal aumentó con el incremento de concentraciones de ácidos biliares en suero materno, llegando a la conclusión de que se demuestra un aumento de riesgo significativo de los resultados perinatales adversos, incluyendo muerte fetal, y recomiendan la vigilancia prenatal cercana de embarazos afectados por CIHG grave. (3)

En el 2013 Shemer, con el objetivo de determinar el riesgo de desenlace adverso materno-fetal realizó un estudio tipo cohorte basado en población. Se revisó el registro médico de nacimientos de Suecia que comprendió 12 años (1997-2009) con 1 213 668 nacidos con feto único. La CIHG fue diagnosticado en 0.32-0.58%. Comparado

con mujeres sin CIHG éstas estuvieron más asociados con diabetes gestacional (OR, 2.81; 95% CI 2.32-3.41) y preeclampsia (OR 2.62, 95% CI 2.32-2.78). Se asociaron también a parto prematuro espontáneo (OR 1.60, 95% CI 1.47-1.93) y iatrogénico (OR 5.95, 95% CI 5.23-6.60) y con mayor tasa de inducción de parto (OR 11.76, 95% CI 11.04-11.62). Sin embargo, esta cohorte de manejo activo no tuvo mayor riesgo de muerte fetal (OR 0,92; IC del 95%: 0,52 a 1,62). Los bebés eran más propensos a tener Apgar < 7 a los 5 minutos (OR 1,45, IC 95% 1,14-1,85) y ser grandes para la edad gestacional al nacer (OR 2,27, IC 95% 2,02-2,55), concluyendo que en esta población existe un incremento de partos pretérminos, aunque sin óbitos con el manejo activo, además del hallazgo de una asociación significativa con diabetes gestacional y preeclampsia. (4)

Sin embargo, Henderson (5), publica una revisión sistemática que comprendió 53 años de estudios, debido a que el Colegio Real de Obstetricia y Ginecología (RCOG) no respalda el manejo activo de rutina en embarazos afectados (6). Se evaluó la evidencia que apoya CIHG como una indicación médica para el término de la gestación temprana. Dieciséis artículos publicados entre 1986 y 2011 fueron identificados. Se crearon dos grupos en función de la atención obstétrica activa. Grupo 1: Seis informes no controlados sin manejo activo publicados entre 1967 y 1983, los cuales describen altas tasas de mortalidad perinatal, principalmente relacionados con la secuela de la prematuridad. Este grupo se convirtió en la prueba fundamental "núcleo" de la CIHG asociada a mortinatos y la justificación para el manejo activo. El Grupo 2: 10 informes en los que los autores acreditados empíricamente adoptaron un manejo activo con bajas tasas de muerte fetal observados en embarazos afectados. Aunque artículos del grupo 1 se citan rutinariamente como prueba de la CIHG asociada al riesgo muerte fetal, el 1,2% (4/331) de mortinatalidad en este grupo es

similar a las tasas de mortalidad fetal intrauterina de fondo de 1,1% (11/1000) y 0,6% (6/1000) en 1967 y 2011, respectivamente, $p = 0,062$ y $p = 0,0614$. Del mismo modo, las tasas de muerte fetal para los artículos del grupo 2 fueron similar a su respectiva tasa de muerte fetal nacional. Sin embargo, los artículos del grupo 2 han sido convertidos en el apoyo basado en la evidencia para el manejo activo. Por tanto no se encontraron pruebas para apoyar la práctica de manejo activo de la CIHG. Sólo se encontró 14 casos de mortinatos inexplicados a término que se asociaron con CIHG. Dada la relativamente baja frecuencia de mortinatos, 3/1000 a 10/1000 en la población en general, no se alcanzó el poder suficiente para demostrar la hipótesis de que no hay diferencia significativa de óbitos inexplicados entre gestantes afectadas y no afectadas con CIHG. Por tanto, los autores mencionan estar de acuerdo con el RCOG, en tanto que si la CIHG se asocia con un mayor riesgo de muerte fetal, éste es clínicamente insignificante y sin poder estadístico.

En el 2009 Lee, publica un artículo en el cual reporta casos de muerte súbita en gestantes con un monitoreo electrónico (NST) reciente normal. El primer caso se refiere a una primípara joven con prurito y una concentración de ácido biliar de 79 mol/dL. Mientras se somete a un monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal se evidencia una desaceleración prolongada que resulta en muerte intrauterina. El segundo caso se refiere a una múltipara joven con colestasis que recibía ácido ursodesoxicólico. La concentración de ácidos biliares mejoró a 13 mol / dL. A las 34 semanas de la gestación, tenía contracciones uterinas con desaceleraciones prolongadas que resultó en el nacimiento de su feto con puntuaciones de Apgar de 0, 0 y 5 a 1, 5 y 10 minutos, respectivamente, concluyendo que la muerte fetal en gestantes con CIHG puede ser abrupta y no puede ser predicha de forma fiable por las características del monitoreo de la frecuencia cardíaca fetal. (7)

Luego Suri en el 2012, publica una serie prospectiva de casos con el objetivo de evaluar el rol de la vigilancia prenatal en gestantes con CIHG. Estudió 69 mujeres con pruebas de bienestar que iniciaban a las 34 semanas o después del diagnóstico e incluyeron: evaluación de los movimientos fetales, perfil biofísico fetal modificado (NST con índice de líquido amniótico) además de flujometría doppler. El monitoreo fetal fue realizado cada semana hasta las 36 semanas y luego 2 veces por semana. Sus resultados indicaron que no hubo NST ni PBF anormales. Los hallazgos del doppler umbilicales fueron comparados con los valores de referencia de la población normal. 56 de 160 de los índices de resistencia y 33 de 162 ratios sisto/diástole se encontraron significativamente elevados 2 desviaciones estándar por encima del valor normal. Sin embargo, no hubo correlación con los niveles séricos de transaminasas hepáticas. Más aún, no hubo correlación con la tasa de prematuridad ni con el hallazgo de líquido meconial al momento del parto. (8)

En cuanto al manejo, se demuestra mejoría materno- fetal con el uso del ácido ursodesoxicólico (AUDC). Bacq en el 2012, publica un metaanálisis con el objetivo de evaluar el efecto del AUDC sobre el prurito, sobre las pruebas de función hepática y el desenlace de los neonatos de gestantes con CIHG. Se realizó una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos randomizados y controlados (3 doble ciego) que compararon los efectos de AUDC con otros fármacos, placebo o ningún tratamiento específico (controles) en pacientes con CIHG. Se analizó datos de 454 pacientes: 207 recibieron sólo AUDC, 70 sólo placebo, 42 recibieron colestiramina, 6 dexametasona durante 1 semana y luego placebo durante 2 semanas, 65 recibieron S-adenosil-metionina, y 34 no recibieron tratamiento específico. En el análisis agrupado que comparó AUDC con todos los controles, este medicamento se asoció con la resolución total de prurito (OR= 0,23; 95% [IC]: 0,07 - 0,74; P=0,01), prurito reducido (OR=0,27;

IC del 95%, 0,13-0,55; P= 0,0001), la normalización de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (ALT) (OR=0,23; IC del 95%, 0,10-0,50; p=0,001), reducción de los niveles séricos de ácidos biliares (OR= 0,37; IC del 95%, 0,19 - 0,75; p= .001), menos nacimientos prematuros (OR=0,44; 95%CI, 0,24 - 0,79; p= 0,01), reducción de sufrimiento fetal (OR=0,46; 95%CI, 0,25 - 0,86; p= 0,01), menos síndrome de dificultad respiratoria (OR=0,30; IC del 95%, 0,12 - 0,74; p= 0,01), y menos los recién nacidos en la unidad de cuidados intensivos (OR=0,49; IC del 95%, 0,25 - 0,98; p= 0,046). En análisis combinados que compararon los efectos de AUCD con placebo, el AUCD redujo el prurito (OR=0,21; IC del 95%, 0,07 - 0,62; p= 0,01), disminuyó los niveles séricos de ALT (p=0,0001), y los niveles de ácidos biliares (p=0,01); concluyendo que el AUCD es eficaz para reducir el prurito, mejorar las pruebas hepáticas y podría también beneficiar a los resultados fetales. (9)

En el 2017 Ahmet Tayyar, publico un trabajo los niveles de coceptina en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo en comparación con las mujeres con embarazos sin complicaciones. Y se observó que La duración del embarazo fue más corta y el peso promedio al nacimiento fue significativamente menor en el grupo de embarazadas con colestasis en comparación con el grupo control. En cuanto al perfil hepático se apreció que los ácidos biliares, la TGO, TGP y gamma glutamil transferasa tuvieron niveles significativamente más altos en el grupo de embarazadas con colestasis que en el grupo control. En cuanto a las concentraciones de coceptina no hubo diferencia significativa en las (2.54 (2.05) vs 2.43 (1.98) ng / ml, p = 0.5). Obteniéndose como conclusión que las concentraciones séricas de coceptina no variaron entre embarazadas con colestasis versus embarazadas saludables. (10)

En cuanto al uso de ayuda imagenológica, se publica en el 2017 un estudio realizado por Orkun Cetin, Erbil Karaman, Harun Arslan, Ibrahim Akbudak, Recep Yildizhan, Ali

Kolusari cuyo objetivo fue evaluar la elasticidad hepática materna por acústica elastosonografía acústica de impulso de fuerza de radiación (ARFI) en embarazadas con colestasis y compararlo con el de mujeres embarazadas sanas. Fue estudio descriptivo de casos y controles consistió en 33 mujeres con embarazos saludables y 22 mujeres con embarazos con colestasis en el tercer trimestre de gestación y se les midió la elasticidad hepática por elastosonografía obteniendo que las puntuaciones de elastosonografía hepática materna fueron elevados en mujeres con PIC en comparación con mujeres sanas ($p = 0.015$, $p = 0.011$, $yp = 0.004$, respectivamente). Así mismo hubo una correlación positiva significativa entre las enzimas hepáticas maternas y los puntajes de elastosonografía ARFI ($r = 0.404$, $p = 0.002$ yr $= 0.389$, $p = 0.003$, respectivamente). (11)

En el campo inmunológico se publicó en el 2017 un estudio realizado por Yong Shao que tuvo como objetivo explorar el posible efecto de HDAC3 (histona de acetilasa) en las citoquinas IL-18, IL-12 y TNF- α en embarazos con colestasis. La población estudio estuvo conformada por la población de gestantes que se internaron en el departamento de obstetricia del Hospital de Chongqing Medical University, esto concluyo que los niveles séricos de IL-18, IL-12 y TNF- α fueron significativamente más altos en el grupo de embarazos con colestasis severa que en el grupo de embarazos con colestasis leve y el grupo de control, y la diferencia entre el grupo de ICP leve y el grupo de control no fue significativo. Expresión de la proteína HDAC3 fue identificado en el núcleo del trofoblasto placentario por inmunohistoquímica. HDAC3 ARNm y expresión de proteínas fueron significativamente más bajos en los grupos de embarazadas con colestasis (embarazadas con colestasis leve y severos) que en los grupos de control, y no se encontraron diferencias significativas entre las embarazadas con colestasis leve y la severa, como conclusión se obtuvo que la baja

expresión de HDAC3 y la sobreexpresión de la inflamación las citocinas (IL-18, IL-12 y TNF- α) en las embarazadas con colestasis pueden estar implicadas en la apoptosis de las células hepáticas. (12)

En el 2017 en el campo genético Dixon publicó un estudio para correlacionar la predisposición genética con el desarrollo de la enfermedad, esto incluyó 147 pacientes a las cuales se les realizó una secuenciación de alto rendimiento en los transportadores ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 y proteína de unión estrecha 2 (TJP2), hallándose veintiséis variantes potencialmente dañinas que fueron identificados con los siguientes cambios de proteína predichos: Doce mutaciones de ABCB4 - Arg47Gln, Met113Val, Glu161Gly, Thr175Ala, Glu528Glyfs 6, Arg590Gln, Ala601Ser, Glu884Ter, Gly722Ala, Tyr775Met (x2), Trp854Ter. Cuatro posibles mutaciones ABCB11 - Glu297Gly (x3) y un sitio de empalme de mutación (intrón 19). Cinco posibles mutaciones de ATP8B1: Asn45Thr (x3) y otras dos, Glu114Gln y Lys203Glu. Dos mutaciones de ABCC2: Glu1352Ala y una duplicación (exones 24 y 25). Tres potenciales mutaciones se identificaron en TJP2; Thr62Met (x2) y Thr626Ser. Se confirmaron las mutaciones conocidas en ABCB4 y ABCB11 e identificaron roles para mutaciones en ATP8B1 y ABCC2 así como también se descubrieron posibles mutaciones nuevas en TJP2 en embarazadas con colestasis intrahepática. (13)

Marathe en el 2017 publicó un estudio retrospectivo de cohortes cuya población fueron todos los embarazos asociados con colestasis intrahepática en la que se determinó que los embarazos con colestasis intrahepática severo fue diagnosticado antes (231 vs 248 días, $P < 0.001$), y terminó antes (256 frente a 260 días, $P < 0.001$) con pesos al nacer más bajos (2827 g frente a 3093 g, $P < 0.001$) que aquellos con colestasis intrahepática leve. Los recién nacidos de madres colestasis intrahepática severa

fueron más propensos a requerir admisión de unidad de cuidado especial, pero las tasas de complicaciones perinatales no fueron diferentes. No hubo muertos. Y como conclusión de este gran estudio de cohorte retrospectivo australiano confirma los resultados generalmente favorables asociados con colestasis intrahepática, leve o grave, sin mortinatos, probablemente secundario a un tratamiento médico proactivo. (14)

En el 2017 Mei describe predictores de resultados perinatales adversos en embarazos dobles asociados a colestasis intrahepática, fue un estudio retrospectivo aplicado a mujeres diagnosticadas con colestasis intrahepática y embarazo doble que se admitieron en el Hospital central de mujeres y niños de Chengdu siendo estas un total de 134 pacientes y se concluyó que el resultado neonatal adverso combinado fue mayor en el grupo de colestasis intrahepática grave que en los del grupo de colestasis intrahepática leve. Además de que el inicio de la colestasis intrahepática en gestaciones <30 semanas, TBA > 40 mmol / l, AST > 200 U / l, y ALP > 400 U / l fueron asociados con resultados perinatales adversos en embarazos gemelares bicoriónicos y biamnióticos. (15)

Koroglu en el 2017 publica un estudio transversal acerca de investigar los niveles de fetuina B de proteínas plasmáticas derivadas del hígado en embarazadas sanas mujeres y mujeres embarazadas con colestasis intrahepática del embarazo (PIC). En él se incluyeron 40 mujeres con PIC y 40 mujeres embarazadas sanas y se analizaron los niveles de fetuina B en suero de estos pacientes y se vio que las concentraciones séricas de fetuina B fueron significativamente mayor en el grupo ICP que en el grupo control ($p < .0001$) siendo el punto de corte para fetuina de concentración en suero de 5540.2 pg / mL. Los valores séricos mayores que este umbral tenían 80% sensibilidad y 65% de especificidad para el diagnóstico de PIC. Concluyendo que la fetuina B en

suero fue más alta en pacientes con PIC en comparación con embarazadas sanas mujeres y podría ser un nuevo biomarcador. (16)

Covach en el 2017 publica un caso sobre un paciente que sufre de prurito intratable por colestasis intrahepática del embarazo (PIC) que no responde a las terapias médicas convencionales iniciando un régimen de intercambio plasmático terapéutico (TPE), que a menudo es eficaz para aliviar la picazón del paciente de todas las causas de colestasis, incluida la PIC. Después de la TPE inicial, la paciente informó un alivio dramático de su prurito y el consiguiente insomnio pero este efecto fue de corta duración obteniendo un efecto rebote. Luego del término de la gestación, la madre informó un alivio > 90% de sus síntomas. Por lo que se concluye que el tratamiento con TPE a menudo proporciona un alivio a largo plazo de la picazón debido a la PIC; sin embargo, no es una panacea para estos síntomas, y algunas veces solo la entrega del feto puede aliviar los síntomas maternos. (17)

En el 2017 Reyihanguli publica un artículo acerca de la influencia de la colestasis intrahepática en el parto pretérmino, se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a todas las mujeres embarazadas hospitalizadas con partos únicos nacidos vivos, desde enero de 2014 hasta marzo de 2015 en los Hospitales Municipales de Anqing. Los resultados del análisis de regresión logística mostraron que la PIC aumentó el riesgo tanto de parto pretérmino general (RR = 2,33; IC del 95%: 1,67-3,25) como de parto pretérmino médicamente indicado (RR = 8,46; IC del 95%: 5,45-13,12), pero no el de parto pretérmino espontáneo (RR = 0.94, IC 95%: 0.57-1.54). Como conclusión se vio que ICP parece haber aumentado el riesgo de parto pretérmino médicamente indicado pero no el de parto pretérmino espontáneo. (18)

Jurate en el 2017 publica un estudio retrospectivo de 61 pacientes con PIC y 29 mujeres embarazadas sanas con el objetivo de evaluar la sensibilidad y especificidad

de las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo y determinar valores de corte más confiables de las transaminasas. Así se obtuvo que los pacientes con ICP tenían niveles más altos de ácidos biliares totales (TBA) que las mujeres sanas (32 vs. 6; $P < 0,0001$) debido al aumento en el ácido cólico (CA) y el ácido quenodesoxicólico (CDCA). La relación CA / CDCA fue significativamente más alta en pacientes con PIC que en mujeres embarazadas sanas (1,13 frente a 0,68; $p < 0,00002$). La razón TBA, CA, CDCA y CA / CDCA demuestran la siguiente sensibilidad (94%, 96%, 89%, 71,9%) y especificidad (63%, 63%, 59%, 79,3%, respectivamente) para el diagnóstico de PIC. La reducción de los valores de corte para ALT (31 U / L) y AST (30 U / L) dio como resultado un aumento mínimo de sensibilidad al 92.2% frente al 90.1% para ALT y al 92.2%, frente al 90.6% para AST. Concluyendo el estudio que no hay ningún marcador específico y sensible para el diagnóstico confiable de la PIC. El establecimiento de valores de corte más bajos para la actividad de las transaminasas podría aumentar mínimamente la precisión del diagnóstico de la PIC. (19)

Lin J, Gu W y Hou Y en el 2017 publicaron un estudio acerca del diagnóstico y pronóstico de los embarazos que inician temprano con colestasis intrahepática. Se realizó un estudio clínico retrospectivo, seleccionaron a 47,260 mujeres embarazadas que recibieron atención prenatal y dieron a luz en el Hospital Internacional por la Maternidad y la Salud Infantil, afiliado a la Universidad Jiao Tong de Shanghai desde enero de 2014 a diciembre de 2016 por su participación en este estudio. De estas 47,260 mujeres, 407 desarrollaron ICP. Encontraron que 34 semanas es la edad gestacional de corte más apropiada para el diagnóstico de ICP de inicio temprano. La ICP de inicio precoz se caracteriza por un comienzo temprano, una larga duración de la enfermedad y una mayor incidencia de trabajo de parto prematuro, sufrimiento fetal

y bajo peso al nacer en comparación con la PIC de inicio tardío. Y concluyeron que 34 semanas es la edad gestacional de corte más apropiada para el diagnóstico de ICP de inicio temprano. Y para reducir los resultados adversos del embarazo en casos de inicio temprano de la PIC, sugerimos prolongar la gestación hasta 37 semanas tanto como sea posible antes de seleccionar el parto iatrogénico. (20)

En el 2018 Li publicó un estudio acerca del efecto de la colestasis intrahepática del embarazo (PIC) sobre el peso neonatal al nacer. Se incluyeron un total de ocho estudios en nuestro metanálisis. Los datos combinados de los seis estudios mostraron que el peso al nacer en el grupo ICP fue significativamente más ligero que en el grupo control. La variación del peso combinada global fue de -175 g (IC del 95%: -301, -48). Mientras tanto, los datos combinados de los otros dos estudios indicaron que el peso al nacer en el grupo con ICP de inicio tardío fue más pesado que en el grupo con ICP de inicio temprano (DMP: 267 g, IC 95%: 168, 366). Como conclusión se obtuvo que los pesos neonatales al nacer en los embarazos con PIC fueron más bajos que en los embarazos normales. Además, la PIC de inicio temprano se asocia con un peso de nacimiento más bajo que la PIC de inicio tardío. (21)

Tayyar en el 2018 publica un estudio observacional de casos y controles cuyo objetivo era comparar los marcadores de detección bioquímica del síndrome de Down del primer y segundo trimestre en la colestasis intrahepática del embarazo (PIC) y los embarazos normales. Que se llevó a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Ciencias de la Salud Zeynep Kamil Maternidad y de Salud Infantil e Investigación y en el Departamento de Obstetricia y Ginecología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Erciyes durante 2016-2017. El estudio incluyó 165 pacientes, y consistió en 62 mujeres que habían sido diagnosticadas con PIC (el grupo diagnosticado con PIC) y 103 mujeres embarazadas sanas (el grupo de control).

Gonadotropina coriónica β - β humana libre en el primer trimestre (β -hCG), proteína-A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y β -hCG total en el segundo trimestre, estriol (E3), α -fetoproteína (AFP) e inhibina. Se compararon los niveles entre los dos grupos. El resultado que se obtuvo muestra que los niveles promedio de PAPP-A fueron significativamente más bajos en el grupo diagnosticado con PIC ($p < 0,001$). Cuando el valor de corte para PAPP-A se tomó como ≤ 0.93 múltiplo de mediana (MoM), los valores de sensibilidad y especificidad para ICP fueron 73.8% y 56.3%, respectivamente (IC 95%, AUC \pm SE: 0.663 \pm 0.042). cuya conclusión fue que la disminución en el valor de PAPP-A MoM indica un aumento en el riesgo de desarrollar ICP, mientras que los cambios en otros marcadores no fueron suficientes para predecir la PIC. (22)

Yeap en el 2018 publica un artículo acerca de las mutaciones del gen transportador de ácidos biliares en 5 mujeres con mutaciones genéticas identificadas de dichos transportadores, con 8 embarazos observados complicados por ICP.

Dos casos mostraron heterocigosidad bialélica para varias mutaciones ABCB11, uno fue homocigoto para una mutación ABCB4 y un cuarto caso fue heterocigoto para otra mutación ABCB4. Y se concluyó que la ICP de inicio temprano o recurrente, especialmente con episodios previos espontáneos de colestasis y / o colestasis familiar, puede ser atribuible a las mutaciones del transportador, incluidas las mutaciones bialélicas de uno o más transportadores. (23)

2.2 Bases teóricas

Concepto de colestasis intrahepática de la gestación

La Colestasis intrahepática de la gestación (CIHG) es una afección hepática obstétrica habitualmente en el tercer trimestre. Se asocia a transaminasas y ácidos biliares elevados. Los valores laboratoriales y el componente clínico se resuelven típicamente

después del parto. No representa riesgo significativo para la gestante pero hay reportes controversiales como factor de riesgo para muerte perinatal. (5)

Epidemiología

Esta patología es significativamente más frecuente en el sur asiático (0.8%-1.46%) y en Sudamérica (reportes de Chile y Bolivia han alcanzado una prevalencia hasta de 15.6%). En Europa y EEUU la prevalencia es baja (0.1% - 0.2%). (24)

Factores de riesgo (24)

- Edad materna avanzada (> 35 años)
- Multiparidad
- Historia de colestasis en gestación previa (el riesgo de recurrencia es de entre 40 a 60%).
- Componente familiar (por ejemplo familias mapuche)
- Historia de uso de anticonceptivos orales.

Etiología y patogénesis

La patogénesis involucra muchos factores, incluyendo genéticos, hormonales, y ambientales. Hasta el momento, la patogenia y etiología de la CIHG no es del todo comprendida. Sin embargo, existen algunas alteraciones genéticas relacionadas con este cuadro, y se han identificado como mínimo 6 transportadores caniculares cuyas mutaciones determinan su cuadro clínico. (25)

Por ejemplo, el BSEP (bile-salt export pump), es un transportador específico hepático de alta afinidad responsable de transportar la bilirrubina conjugada dentro de los canalículos. (26)

Una mutación en su gen, localizado en el cromosoma 2q24, causa secreción biliar anormal y un espectro clínico de enfermedades incluyendo síndrome Byler, colestasis inducida por drogas, colestasis recurrente benigna, colestasis intrahepática familiar progresiva y colestasis neonatal transitoria. (25)

Por otro lado, se postula que puede existir una alteración en vías angiogénicas placentarias: en un estudio se sometió a tinción de hematoxilina y eosina para visualizar la estructura vascular del tejido placentario de embarazos normales y se las comparó con aquellas gestantes con CIHG leve (si los ácidos biliares se encontraban entre 10 – 40 mol/L) y con CIHG severa (> 40 mol/L). (27)

Las placentas de gestantes sanas exhibían una estructura vascular bien organizada compuesta por grandes vasos. Por el contrario, las placentas de gestantes con CIHG exhibían menos y más pequeños vasos sanguíneos por cada vellosidad, lo cual indica una formación vascular placentaria perturbada y maduración vascular deficiente. Los autores señalan que llama la atención que la expresión del gen FZD4, que desempeña un papel esencial en el desarrollo vascular, se encuentra incrementada en la CIHG leve pero no en la severa, y, que dado que los estudios anteriores han demostrado que la expresión FZD4 puede ser inducida por hipoxia, especulan que la sobreexpresión de FZD4 en la CIHG leve puede servir como mecanismo para compensar fluctuaciones de oxígeno y la hipoxia que resultan de la falta de la formación de vasos y suministro de sangre. Sin embargo, este tipo de compensación no existiría bajo condiciones de CIHG severa ICP, lo que podría explicar, aunque sea

parcialmente, las observaciones de lagunas vasculares placentarias en gestantes con CIHG graves. Asimismo, señalan que la sobreexpresión, en ambas condiciones de CIHG, del gen angiogénico VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) representaría un efecto compensatorio a la vasoconstricción inducida por los ácidos biliares.

Por otro lado, se sabe que los ácidos biliares son sintetizados por el feto desde la semana 12 de gestación y exportados a la circulación materna a través de un gradiente transplacentario empinado. En los casos de la colestasis gestacional, sin embargo, los niveles séricos de ácidos biliares se encuentran elevados tanto en el suero materno y fetal, dando como resultado una reversión en el gradiente transplacentario y, por consiguiente disminuye la exportación de ácidos biliares del feto a la circulación materna

Diagnóstico

De acuerdo con la revisión de la RCOG (2011), el prurito de la colestasis obstétrica empeora durante la noche y predomina en plantas de los pies y palmas de las manos, pero hay que distinguirla de otras causas de prurito como las del eczema atópico o la erupción del embarazo (anteriormente conocido como el eczema del embarazo, prurigo y foliculitis pruriginosa). (6)

Existe un incremento de las transaminasas y de los ácidos biliares. La fosfatasa alcalina, en el embarazo, es por lo general de origen placentario y no refleja enfermedad hepática. Además, la gamma glutamil transferasa tiene valores normales aunque puede estar incrementada en un 10% de los casos.

Se debe tener en cuenta que las transaminasas, la gamma-glutamyl transferasa y bilirrubinas tienen un límite superior durante el embarazo 20% más bajo que los rangos

de no embarazadas. Algunas mujeres tendrán el prurito durante días o semanas antes de la disfunción laboratorial por lo que se recomienda una vigilancia semanal de la bioquímica hepática. Sin embargo hay que destacar que, de acuerdo con algunos autores, los niveles normales de sales biliares no excluyen el diagnóstico. Se recomienda excluir otras hepatopatías como las hepatitis A, B, y C, virus de Epstein Barr y el citomegalovirus; además de enfermedades autoinmunes como hepatitis activa crónica y cirrosis biliar primaria (anti-músculo liso y los anticuerpos antimitocondriales). Se sugiere además una ecografía hepática. La preeclampsia y el hígado graso agudo del embarazo son otras causas específicas del embarazo a excluir.

Existen estudios en los cuales se encuentran correlación positiva entre los niveles de ácidos biliares y el desenlace perinatal, por lo cual se puede clasificar la severidad, por ejemplo, en leve (ácidos biliares $> 10 \mu\text{mol/L}$), moderada ($>40 \mu\text{mol/L}$), y severa ($>100 \mu\text{mol/L}$) (28)

Por tanto, para nuestro estudio, realizaremos el diagnóstico de CIHG con los siguientes criterios: (6)

- Presencia de prurito a predominio de palmas de manos y planta de pies, sin erupción cutánea y desaparición después del parto
- Ácidos biliares $> 10 \mu\text{mol/L}$ en suero materno y/o transaminasas, usando el mismo método enzimático.
- Ausencia de enfermedad de la piel que explique el prurito (dermatología).
- Exclusión de otras causas de disfunción hepática, incluyendo preeclampsia, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajas plaquetas (HELLP), hígado graso agudo del embarazo, cirrosis biliar primaria; hepatitis autoinmune,

hepatitis viral, TORCH y cualquier anormalidad hepática evidenciada al ultrasonido.

- Resolución de la sintomatología y anormalidad laboratorial a partir de las 2 semanas postparto.

Manejo

Aunque el riesgo de óbito fetal de las pacientes con CIHG sobre la población normal aún no ha sido aún determinado se sugiere el término del embarazo a partir de las 37 semanas. (6)

En tanto, se recomienda dosaje semanal de pruebas de función hepática con el objetivo de indicar mayor vigilancia si éstas incrementan sus valores. (6)

Ninguno de los métodos de vigilancia fetal conocidos hasta el momento ha sido capaz de predecir una muerte fetal. (6) Esto ha llevado a la controversia sobre el tipo de vigilancia prenatal, su frecuencia y el momento, pero muchas mujeres y clínicos, sin embargo, pueden sentirse tranquilos por la mujer que tiene algún tipo de vigilancia y/o ecografía fetal.

Por otro lado, el ácido ursodesoxicólico (AUDC) ha demostrado en un metaanálisis que revisó 9 ensayos clínicos que puede ser efectivo para disminuir el prurito, reducir los valores de los test de función hepáticos y de disminuir el parto pretérmino (OR, 0.44; 95% CI, 0.24–0.79; $P < .01$), el síndrome de distress respiratorio (OR, 0.30; 95% CI, 0.12–0.74; $P < .01$), y de neonatos en UCI (OR, 0.49; 95% CI, 0.25–0.98; $P = .046$). (29). El grupo Cochrane encuentra también en su revisión beneficios del AUDC sobre el prurito gestacional no hallando, sin embargo los beneficios fetales descritos en el estudio anterior. (30)

2.2 Definición de términos básicos

Colestasis intrahepática del embarazo: patología hepática que se produce por malabsorción de ácidos biliares y que se presenta en gestantes luego de las 32 semanas.

Parto pretérmino: parto antes de las 37 semanas de embarazo.

Meconio: sustancia estéril que se almacena en el intestino del feto.

CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis principal y derivadas

H0: Existe peor desenlace materno-perinatal con el manejo ambulatorio de pacientes con Colestasis Intrahepática de la Gestación.

Ha: El desenlace materno-perinatal de pacientes con Colestasis Intrahepática de la Gestación no es peor con el manejo ambulatorio respecto del hospitalario.

Intervención

Toda gestante con cuadro de prurito gestacional será inicialmente hospitalizada por 48 horas. Durante este periodo se realizará y recibirá:

- NST.
- Ecografía doppler obstétrica y ecografía de abdomen superior.
- Maduración pulmonar, de requerirse, con dexametasona 6 mg IM cada 12 horas (cuatro dosis) o Betametasona 12 mg IM cada 24 horas (dos dosis)
- Ácido ursodeoxicólico 10-15 mg/Kg máximo 3 gramos por día, de acuerdo con la severidad del cuadro.
- Antihistamínico EV o PO (Clorfenamina, loratadina o cetirizina).
- Interconsulta con dermatología y gastroenterología.
- Exámenes de laboratorio: Hemograma, perfil de coagulación, Lactato deshidrogenasa (DHL), TGO, TGP, bilirrubinas totales y fraccionadas, gammaglutamiltransferasa, IgM para TORCH, Anticuerpos para Hepatitis viral A, B y C; anticuerpos antimitocondriales (AMA) (para descartar cirrosis biliar

primaria); anticuerpos antinucleares (ANA), Anticuerpos anti músculo liso (ASMA) y p-ANCA (para hepatitis autoinmune)

- Se invitará a cada paciente a participar en el estudio, cada una asignada aleatoriamente a recibir un seguimiento y manejo ambulatorio (grupo A) u hospitalario (grupo B). Ambos grupos recibirán la misma medicación (ácido ursodesoxicólico y clorfenamina) y se realizarán controles obstétricos (NST y ecografía doppler), laboratoriales (Transaminasas) cada 72 horas. La medición de ácidos biliares se realizará cada 7 días.
- Se comparará el desenlace materno fetal en ambos grupos de seguimiento.
- El término de la gestación se realizará a las 37 semanas o cuando exista una alteración en el NST o ecográfico que justifique el término de la misma.
- Debido a que el diseño del ensayo es bajo intención de tratar, la nueva hospitalización de una paciente bajo seguimiento ambulatorio y el término de la gestación quedará a criterio del médico tratante.
- Toda duda será aclarada por el equipo investigador.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable Independiente: Seguimiento hospitalario (o ambulatorio) de pacientes con CIHG.

Variables dependientes (de resultado) :

- Primaria : Necesidad de UCI neonatal.
- Secundaria : % de parto pretérmino, presencia de líquido meconial al momento del parto, % de cesárea, % de muerte perinatal.

Variabl e	Definició n	Tipo por sur natural eza	Indicado	Escala de medici ón	Categor ías	Valores de las categor ías	Medio de verificac ión
Necesidad UCI neonatal	Necesidad de ingreso del recién nacido a UCI para su respectiva estabilización	Cualitativa	Numero de recién nacidos de madres con colestasis intrahepática ingresados a UCI	Nominal	Si / No	Si = 1 No=0	Registro de ingreso de recién nacido a la unidad de UCI
Parto pretérmino	Parto ocurrido antes de las 37 semanas completas de gestación. (31)	Cualitativa	Número de partos antes de las 37 semanas de embarazos con colestasis intrahepática	Nominal	Si/No	Si = 1 No=0	Registro de partos ocurrido antes de las 37 semanas completas de gestación
Presencia de meconio en el meconio	El meconio está compuesto	Cualitativa	Presencia de líquido meconial	Nominal	Si/No	Si = 1 No=0	Revisar los reportes de partos

momento de parto	o de numerosas sustancias derivadas del tracto digestivo fetal, el cual conlleva riesgo de aspiración o alteración de la digestión. (32)		al momento del parto				eutócicos y distócicos.
Cesárea	Incisión abdominal para permitir el nacimiento del feto	Cualitativa	Numero de cesáreas cuya causa sea embarazos con colestasis intrahepática	Nominal	Si/No	Si = 1 No=0	Revisión del reporte operatorio
Muerte perinatal	Muerte del producto	Cualitativa	Numero de Muerte	Nominal	Si/No	Si = 1 No=0	Revisión de certificador

	ocurrida entre las 22 semanas de gestación y los 7 primeros días postparto. (31)		del producto ocurrida entre las 22 semanas de gestación y los 7 primeros días postparto				os de defunción
--	----------------------------------------------------------------------------------	--	-----------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	-----------------

CAPITULO IV: METODOLOGIA

4.1 Diseño metodológico

Es un ensayo clínico aleatorizado para demostrar la ausencia de inferioridad del manejo ambulatorio respecto del hospitalario en pacientes con Colestasis Intrahepática de la Gestación, asignados 1:1 para cada brazo.

Es una investigación mixta (cuantitativa y cualitativa), de alcance exploratorio, longitudinal y experimental y de utilidad aplicada puesto que resolverá el problema de la necesidad o no de hospitalización de gestantes con CIHG.

4.2 Diseño muestral

La población está compuesta por todas las gestantes mayores de 18 años que acudan al Servicio de Obstetricia Médica del HNASS en quienes se diagnostique CIHG durante el tiempo de colección de datos. Nuestro estudio estará delimitado a la Red Asistencial Sabogal para cuya población podrán ser aplicables nuestros resultados.

Tamaño muestral.

Usamos un software on line para el cálculo de tamaño muestral para ensayos clínicos de no inferioridad en grupo paralelos con resultados binarios. (33) Considerando un 12% de neonatos con necesidad de UCI con el manejo hospitalario; para un nivel de significancia del 5%, un poder del 90% para una cola, y considerando una necesidad de UCIN del 20% con el manejo ambulatorio, obtuvimos un tamaño muestral de 189 gestantes por grupo, considerando un límite de no inferioridad del 3%. (3)

Esto significa que si hay una verdadera diferencia entre ambas formas de manejo del 8%, entonces se necesitan 378 pacientes para tener un 90% de seguridad de que el

límite superior de un intervalo de confianza unilateral del 95% excluirá una diferencia en favor del grupo hospitalario de más del 3%.

Consideramos 200 pacientes en cada grupo, teniendo en cuenta las pérdidas durante el seguimiento.

Criterios de selección

La muestra compuesta por aquellas gestantes que cumplan con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Gestantes con diagnóstico de CIHG.
- Gestantes entre 24 a 42 semanas de embarazo.
- Mayores de 18 años

Criterios de exclusión

- Embarazo múltiple.
- Malformaciones congénitas.
- Enfermedad hepática materna.
- Ruptura prematura de membranas.
- Hígado graso del embarazo.
- Cirrosis biliar primaria.
- Hepatitis viral.
- TORCH

- Anormalidad anatómica hepática evidenciada al ultrasonido.

Aleatorización

Se designó en forma aleatoria a los pacientes a uno u otro manejo usando un software para generación de números aleatorios para dos grupos desde una página web. (34)

El mecanismo de ocultación de la asignación consiste en que sólo el investigador principal conoce la lista de pacientes de cada grupo. Al momento de su ingreso al hospital éste es consultado a que brazo será designado cada paciente.

No se realizará enmascaramiento.

Control de calidad

Todas aquellas dudas que surjan durante el seguimiento de las pacientes serán anotadas y aclaradas con el equipo investigador.

4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se usará una hoja de recolección de datos donde están todos los resultados primarios y secundarios además de datos epidemiológicos de las pacientes. Estas hojas estarán disponibles en los servicios de emergencia y de hospitalización del Hospital Alberto Sabogal, los cuales serán llenados por el médico tratante, o, en su defecto, por alguno de los responsables de la investigación.

Se indagará sobre datos maternos, del seguimiento, del parto y neonatales (anexo 2).

Toda esta información será trasladada a una base única por el investigador principal para su posterior procesamiento y análisis. Los datos serán obtenidos de fuente primaria o en su defecto de la historia clínica de las pacientes.

4.4 Procesamiento y análisis de la información

El análisis de datos se realizará por intención de tratar, se usará Epi Info versión 7 y SPSS versión 22.

El enfoque para el análisis se muestra en la Figura 1, siguiendo las recomendaciones correspondientes de la declaración CONSORT. (35)

Se usará prueba de la t para variables continuas con distribución normal y prueba de Mann-Whitney para las variables discretas y ordinales o aquellas con distribución no normal. Las variables categóricas serán comparadas con la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según proceda. Los valores de p para todas las pruebas tendrán un nivel de 5% de significancia. Las razones de riesgo y sus intervalos de confianza del 95% se calcularán como una medida de riesgo relativo.

4.5 Aspectos éticos

Este protocolo será presentado al Comité de Ética en Investigación del HASS.

Las pacientes con CIHG sólo podrán incluirse si están de acuerdo en participar.

La confidencialidad en los datos de las mujeres y la atención médica se garantizará independientemente de que participen en el estudio o no.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2018				
	ENE 2018	MAR 2018	JUN 2018	SEP 2018	DIC 2018
1. Elaboración y planeación del protocolo	X	X	X		
2. Recabo de información			X		
3. Análisis e interpretación de resultados			X		
4. Elaboración de informe final de tesis			X		
5. Publicación				X	
6. Difusión					X

Referencias Bibliográficas

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133.
2. Gabzdyl E. et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs* 2015; 1: 41–50.
3. Geenes V, Chappell L C, Seed P T, Steer P J, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014; 59:1482–1491.
4. Shemer E. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013; 120: 717–723.
5. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, et al. Primum non-nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 124:189–96.
6. Obstetric Cholestasis. Green-top Guideline No. 43. April 2011. Royal College of Obstetricians and Gynecologists.
7. Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM. Sudden fetal death in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009; 113:528–31.
8. Suri V. et al. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1419–1424.
9. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastrì PL, Locatelli A, Floreani A, Hernandez I, Di Martino V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492-1501.

10. Ahmet Tayyar, İlkbal Temel Yüksel, Nadiye Köroğlu, Ahter Tanay Tayyar, EbruAlıcı Davutoğlu, Asuman Akkaya Fırat & Berna Aslan Çetin. Maternal copeptin levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Aug; 31(15):2066-2070.
11. Orkun Cetin, Erbil Karaman, Harun Arslan, Ibrahim Akbudak, Recep Yildizhan, Ali Kolusari. Maternal liver elasticity determined by acoustic radiation force impulse elastosonography in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Ultrason.* 2017 Jul; 44(3):255-261.
12. Shao Y, Chen J, Zheng J. Effect of Histone Deacetylase HDAC3 on Cytokines IL-18, IL-12 and TNF- α in Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 42(4):1294-1302.
13. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, Taylor-Harris P, Syngelaki A, Nicolaidis K, Knisely AS, Thompson RJ, Williamson C. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep.* 2017 Sep 18; 7(1):11823.
14. Marathe JA, Lim WH, Metz MP, Scheil W, Dekker GA, Hague WM. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Nov; 218:33-38.
15. Mei Y, Gao L, Lin Y, Luo D, Zhou X, He L. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with dichorionic diamniotic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Oct 11:1-5.
16. Koroglu N, Tayyar A, Tola EN, Yetkin Yildirim G, Temel Yuksel I, Aslan Cetin B, Dag I, Acar DK. Increased levels of the novel hepatokine fetuin B in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Dec 12:1-6.

17. Covach AJ, Rose WN. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Refractory to Multiple Medical Therapies and Plasmapheresis. *AJP Rep.* 2017 Oct; 7(4):e223-e225.
18. Reyihanguli M, et al. Influence of intrahepatic cholestasis during pregnancy on the incidence of preterm birth. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2017 Oct 10; 38(10):1415-1418.
19. Jurate K, Rimantas Z, Jolanta S, Vladas G, Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Ann Hepatol.* 2017 Jul-Aug;16(4):569-573.
20. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Nov 7:1-7.
21. Li L, Chen YH, Yang YY, Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018 Mar 1; 10(1):38-43.
22. Tayyar AT, et al. Could first- and second-trimester biochemical markers for Down syndrome have a role in predicting intrahepatic cholestasis of pregnancy?. *Arch Med Sci.* 2018 Jun;14(4):846-850.
23. Yeap SP. Et al. Biliary transporter gene mutations in severe intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnostic and management implications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul 10.
24. Oskan S. et al. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7134-7141.
25. Floreani A. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 177–189.

26. Schaap, F. G. et al. Bile acid receptors as targets for drug development *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2013; 11: 55–67.
27. Du Q. et al. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. *BMC Medical Genomics* 2014; 7:42.
28. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:100.e1–7.
29. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, arwal R, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends for selected countries since 1990: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162e72.
30. Gurung V, Stokes M, Middleton P, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;(6):CD000493.
31. WHO (World Health Organization). 2006. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Geneva: World Health Organization.
32. Lindenskov PH, et al. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology*. 2015; 107:225-30.
33. Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/> [Accessed Jun 26 2018].
34. RESEARCH RANDOMIZER. [Online] available from: <https://www.randomizer.org/>[Accessed Jun 26 2018].

35. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group: CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. BMC Med 2010, 8:18.

Anexos

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de investigación	Objetivo de la investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Manejo Ambulatorio Versus Hospitalario De Pacientes Con Colestasis Intrahepática De La Gestación</p>	<p>¿Cuál es el desenlace materno-perinatal del manejo ambulatorio versus hospitalario de pacientes con Colestasis intrahepática de la gestación?</p>	<p>Objetivo general Comparar el desenlace materno-perinatal del manejo ambulatorio respecto del hospitalario en pacientes con Colestasis intrahepática de la gestación. Objetivos específicos Calcular la incidencia de Colestasis intrahepática de la gestación en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Identificar factores de riesgo. Evaluar el rol de las pruebas de bienestar fetal en la Colestasis intrahepática de la gestación. Determinar el porcentaje de necesidad de UCI neonatal en cada grupo.</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>La población está compuesta por todas las gestantes mayores de 18 años que acudan al Servicio de Obstetricia Médica del HNASS en quienes se diagnostique CIHG durante el tiempo de colección de datos. Nuestro estudio estará delimitado a la Red Asistencial Sabogal</p>	<p>Anexo 1</p>

		Encontrar el porcentaje de parto pretérmino en cada grupo. Establecer el porcentaje de líquido meconial en el momento del parto en cada grupo. Hallar el porcentaje de muerte perinatal en cada grupo. Estimar la estancia neonatal total y en UCIN.			
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

Anexo 2. Hoja de recolección de datos.

Manejo ambulatorio versus hospitalario de pacientes con Colestasis Intrahepática de la Gestación: un ensayo clínico aleatorizado, de ausencia de inferioridad	
Apellidos y nombre	
Número de DNI/Seguro social	
Teléfonos	
ANTECEDENTES DE LA MADRE	
Edad	
Antecedente de CIHG en gestación previa (si/no)	
Antecedente de CIHG en familiar(indicar quien)	
Multiparidad	
Antecedente de uso de anticonceptivos orales (si/no)	
Preeclampsia en gestación actual (si/no)	

Diabetes gestacional actual(si/no)								
Semanas de embarazo al inicio del prurito								
Semanas de embarazo al diagnóstico								
DEL SEGUIMIENTO Y MANEJO	Fecha							
Uso de AUDC								
Uso de clorfenamina								
TGO								
TGP								
Acido biliares								
NST								
CST								
IP Arteria umbilical								
IP Arteria cerebral media								
IP ductus venoso								
Escore de prurito análoga visual								

DEL PARTO	
Indicación del término de la gestación (CIE-10)	
Cesárea (si/no)	
Cesárea por sufrimiento fetal (si/no)	
Presencia de meconio (si/no)	
Parto inducido (si/no)	
Parto prematuro espontaneo(si/no)	
DEL NEONATO	
Capurro	
Apgar a los 5 minutos	
Peso	
Sexo	
Admisión a UCIN (si/no)	
Estancia en UCIN (días)	
Ictericia neonatal (si/no)	
Muerte perinatal(si/no)	

Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido (si/no)	
Estancia neonatal total desde el parto	

ANEXO 3. Hoja de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manejo ambulatorio versus hospitalario de pacientes con Colestasis Intrahepática de la Gestación: un ensayo clínico aleatorizado, de ausencia de inferioridad

- INFORMACION

Presentación

La saluda cordialmente el equipo de investigadores del presente estudio conformado por médicos especialistas de amplia experiencia en ginecología y obstetricia que laboramos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren y que en vista de que Ud. presenta la enfermedad materia de este estudio la invitamos a participar.

Conocimientos sobre la enfermedad

La colestasis intrahepática de la Gestación es una enfermedad que afecta al hígado de algunas gestantes, y que por motivos que aún se encuentran en estudio, este órgano presenta dificultad en liberar ciertos ácidos biliares hacia el intestino. Este problema hace que el exceso de ácidos se acumule en el hígado y puedan retornar a la sangre siendo depositados en la piel produciendo una picazón muy molesta. Además, existen estudios que sugieren que este exceso de ácidos biliares puede incrementar el riesgo de partos prematuros, de que aparezca líquido amniótico verdoso en el momento del parto e incluso de muerte fetal. Sin embargo otros estudios desmienten esta información e indican que no hay pruebas suficientes que demuestren que las muertes de esos fetos se deban exclusivamente a esta

enfermedad. Por otro lado, debido a que es una enfermedad muy rara no hay estudios a nivel mundial con suficiente número de pacientes que nos informen si todas estas gestantes deban ser hospitalizadas o no.

Objetivo de esta investigación

Ante esta falta de información a nivel mundial en nuestro hospital se acostumbra a hospitalizar a todas las pacientes con este diagnóstico. Sin embargo, en la práctica diaria vemos que son pocas las pacientes que requieren una atención de emergencia y no hemos tenido muertes de fetos en estas gestantes. Asimismo, el estar hospitalizada implica estar lejos de su familia, la comodidad no es la misma que la de casa, y existe siempre el riesgo de captar alguna infección intrahospitalaria, aunado al hecho de que no existe ningún estudio que demuestre que el estar hospitalizada tenga más beneficio que el llevar los controles ambulatoriamente.

Por tanto el objetivo de nuestro estudio es demostrar que el seguimiento de las gestantes, es decir los monitoreos, las ecografías y los análisis de sangres pueden llevarse ambulatoriamente sin incrementar el riesgo ni de la madre ni del feto.

Intervención

Una vez realizado el diagnóstico se le dará la alternativa de poder seguir su caso en forma ambulatoria. Cada 3 días acudirá al servicio de emergencia para realizar los exámenes de sangre, el monitoreo de los latidos cardiacos fetales y una ecografía. Una vez por semana se realizará el dosaje en sangre de ácidos biliares. La medicación usada será la misma que estando hospitalizada (tomar pastillas de ácido ursodesoxicólico y clorfenamina). La

decisión de inducir el parto o realizar una cesárea dependerá del médico de turno al evaluar los exámenes realizados. Ud. podrá acudir a la emergencia ante cualquier signo de alarma, incluso los días que no le toca el control, sobre todo si presenta contracciones, o sangrado o disminución de movimientos fetales.

Riesgos y beneficios

Los riesgos son los mismos que tendrán las pacientes hospitalizadas, a decir: amenaza de parto antes del tiempo previsto o parto prematuro, presencia de líquido verdoso al momento del parto o aunque no hemos tenido ningún caso muerte fetal que se deba indiscutiblemente a esta enfermedad.

Los beneficios al no estar hospitalizada son el poder estar en casa, evitar exponerse a contagio de enfermedades hospitalarias así como aprender a vigilar los movimientos de su bebé.

Derecho a negarse a participar del estudio

Usted es libre de optar por participar en la investigación. Es más, durante la participación en el estudio se encuentra con la, plena libertad de retirarse, sin que esto afecte la atención médica que recibe.

Confidencialidad

La información proporcionada por usted será confidencial. Su nombre y su identidad tampoco serán revelados. Los datos sólo podrán ser evaluados por el equipo de investigación.

- AUTORIZACION

He recibido una explicación completa por parte de mi (mis) médico (s) tratante (s) sobre la participación en este estudio. Entiendo claramente que la enfermedad que tengo puede aumentar el riesgo parto prematuro, de la aparición de líquido verdoso durante el parto y no está del todo claro si puede incrementar el riesgo de muerte fetal, por lo cual se requiere un seguimiento con monitoreos de latidos cardiacos fetales y ecografías, aunque no está comprobado que estas acciones puedan prevenir dichas complicaciones.

Entiendo que, este seguimiento puede durar varias semanas y que la presente investigación plantea la alternativa de realizarlo ambulatoriamente. Se me explicó que existen riesgos en mi caso, que son también las que se presentan estando hospitalizada. Además se me dijo que el servicio de emergencia estará llano a prestar todas las facilidades de atención inmediata ante cualquier molestia que yo considere que necesita evaluación urgente.

Después de considerarlo, yo, identificada con DNI N°estoy de acuerdo con participar en el estudio, autorizando que se utilice la información obtenida de manera anónima, es decir mi identidad nunca será dada a conocer y los datos referentes a mí serán estrictamente confidenciales.

Callao,.....de.....de201

Nombre de la paciente

DNI

Nombre del testigo

DNI

Firma y sello del médico que obtuvo el consentimiento informado