



: 57I @H58`89`A987-B5`<I A5B5`
G977-é B`89`DCG; F58C`

DF9J5 @B7-5`89`7C @GH5 G-G`-BHF5 <9Dâ H75`
; 9GH57 -CB5 @< CGD-H5 @B57 -CB5 @G9F; -C`9BF-EI 9`
69FB5 @G`&\$%+!&\$%,`



DF9G9BH585`DCF`
8-BC`>C9 @7 <5A6 =7 <-D5B5`

5 G9 GCF`
8F5"; 9N9 @F5EI 9 @Jâ GEI 9N`>-AvB9N`

HF565>C`89`-BJ9GH; 57-é B`

D5F5`CDH5F`9 @HHI @C`89`G9; I B85`9GD97-5 @858`9B`
; -B97C @C; ã`MC6 GH9HF7-5`

@A5`È`D9Fì`
&\$%,`

- .
- .
- .
- .
- .

.



**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/>



: 57I @H58`89`A987-B5`<I A5B5
G977-é B`89`DCG; F58 C

DF9J5 @B7 5`89`7 C @GH5 G-G`-BHF5 <9Dâ H7 5
; 9GH57 -CB5 @< CGD+H5 @B57 -CB5 @G9F; -C`9BF-EI 9
69FB5 @G

&\$%+! &\$%

``HF565>C`89`-BJ9GH; 57-é B

D5F5`CDH5F

9 @HâI @C`89`G9; I B85`9GD97 5 @858`9B ; -B97C @C; ã`M
C6GH9HF7 5

DF9G9BH58C`DCF

8-BC`>C9 @7 <5A6 ÷7 <-D5B5

5G9GCF

8F5"; 9N9 @F5EI 9 @JâGEI 9N`>-AvB9N

@A5žD9Fì

&\$%

	Dz[g"
DcfHUXU	i
âXJWY	ii
75 DâH @C' = 'D@ BH95 A → BHC' 89 @DFC6 @A5	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
75 DâH @C' = 'A5F7C H9é F7C	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	22
75 DâH @C' = '< -Dé H9G-G'MJ5F-56 @G	24
3.1 Formulación de la hipótesis	24
3.2 Variables y su operacionalización	24
75 DâH @C' = 'J. 'A9HC8C @C; â	25
4.1 Tipos y diseño	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	26
7FCBC; F5A5	27
DF9GI DI 9GHC	28
: I 9BH9G'89' -B: CFA57 -é B	29
5B9LCG	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La colestasis intrahepática gestacional se presenta en un 1% a nivel mundial (1). En Suecia la incidencia fue 1.5%, y en los EE. UU., la incidencia varía entre 0.32% y 5.6%, en el Reino Unido, es de 0.7%, pero es más alta en mujeres de origen indio o paquistaní (2), mientras que la incidencia en China se ha estimado recientemente en 1.2% (3).

Asimismo, en países sudamericanos, en especial Chile y Bolivia, fluctúa entre el 5% y el 15%. En Chile la prevalencia varía según raza, siendo en la raza mapuche 25% y 11.8% en la raza aimara; mientras en Bolivia el 4.3% corresponde a la raza quechua, teniendo mayor prevalencia en la raza aimara con 13.8% (4).

En nuestro país también tenemos una elevada incidencia, siendo uno de los problemas álgidos la mortalidad fetal intrauterina, que se puede prevenir detectando la patología de manera oportuna.

La colestasis intrahepática gestacional es una hepatopatía reversible, de aparición durante el tercer trimestre del embarazo, rara vez antes de las veintiséis semanas, la resolución es espontánea tras el parto. También está asociada con un incremento de morbimortalidad fetal, esto se debe a la prematuridad, líquido amniótico meconial, incremento de cesáreas y óbito fetal, también relacionado de manera iatrogénica por la inducción del parto; exceptuando los casos objetivables con el

incremento de ácidos biliares, parece evidenciarse morbilidad fetal mayor a pesar de no poseer una evidencia suficiente (5).

La colestasis intrahepática gestacional, se distingue el cuadro clínico por la presencia de prurito en palmas y plantas a predominio nocturno y un trastorno hepático cuya característica es el incremento sérico de ácidos biliares 10 micromoles/l, y/o perfil hepático como bilirrubina, transaminasas, o la gamaglutamiltranspeptidasa, siendo los marcadores bioquímicos más precoces y sensibles en la colestasis intrahepática gestacional, los ácidos biliares. Estos exámenes deben realizarse con un ayuno de por lo menos 8 horas, finalizado el embarazo estos parámetros bioquímicos llegan a la normalidad y por ende desaparecen los síntomas, esto ocurre generalmente entre 2 a 8 semanas (4).

La historia familiar así como el segundo episodio aumentan el riesgo para padecerla en un (33 a 50%) y (40 a 70%) respectivamente, el uso anticipado de anticonceptivos orales. Así también, no se comprende del todo la patogenia de la muerte fetal por colestasis intrahepática gestacional, donde se estudia siempre la influencia de la progesterona, de los estrógenos, y de la acción tóxica para el feto de los ácidos biliares. Es importante realizar los exámenes laboratoriales (perfil hepático y ácidos biliares) así como el examen clínico, para un manejo oportuno y evitar complicaciones fetales (4).

En el hospital Nacional Sergio Bernales, se tiene pacientes gestantes con las características clínicas de la enfermedad, no teniendo datos estadísticos.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, durante el periodo 2017- 2018?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Establecer la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, durante el periodo 2017–2018.

Objetivos específicos

Establecer las características sociales y demográficas (raza, edad y procedencia.) de las gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

Precisar las particularidades obstétricas (edad gestacional, paridad) de las gestantes con colestasis intrahepática gestacional.

Definir y constituir el cuadro clínico de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

Conocer los antecedentes para desarrollar la colestasis intrahepática gestacional (uso de anticonceptivos orales, colestasis intrahepática gestacional anterior) de las gestantes en estudio.

1.4 Justificación

La colestasis intrahepática gestacional es una enfermedad cuya prevalencia es alta en países sudamericanos, como Chile y Bolivia; sin embargo, no hay antecedentes de estudio de esta enfermedad en nuestro nosocomio, siendo en nuestro medio una enfermedad con pocas complicaciones maternas y que cuyo cuadro clínico se revierte a las semanas de culminada la gestación, sin embargo pueden ser perjudiciales para el feto, pudiendo culminar en óbito fetal. Motivo por el cual tiene mucha importancia un diagnóstico temprano para un manejo adecuado y oportuno.

En la etiopatogenia de la colestasis intrahepática gestacional se describe de manera multifactorial; hormonales, genéticos y ambientales y al no tener estudios de prevalencia en la población asignada sobre esta patología (teniendo un gran porcentaje de población mestiza), es menester investigar, puesto que muchas gestantes que no tienen accesos a los sistemas de salud, y de tener acceso no cuentan con el personal capacitado ni los insumos necesarios para el diagnóstico, ello implica al desarrollarse la enfermedad en un tratamiento no adecuado, lo que conllevaría a complicaciones fetales serias.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La colestasis intrahepática gestacional siendo una patología frecuente en nuestro medio, es necesario determinar la prevalencia, por lo que delimitando nuestra población objetivo en el Hospital Sergio Enrique Bernales III – 1; tenemos a las gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática las cuales se encontraban hospitalizadas en el servicio de obstetricia “Alto Riesgo

Obstétrico" (ARO), del departamento de Gineco-Obstetricia, en el periodo de 2017-2018, por lo que se recurrirá a los registros de ingresos en el servicio de ARO, historias clínicas, corroborando además datos estadísticos, con el área de estadística e informática

La disponibilidad de recursos humano capacitado en el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, es necesario puesto que el diagnostico se puede realizar de clínica o laboratorialmente, siendo nuestra población indígena además teniendo exámenes de laboratorio de función hepática las cuales son necesarias para evaluar la gravedad de la enfermedad, sin embargo para el diagnóstico laboratorial de colestasis intrahepática gestacional es necesario el examen de ácidos biliares, que solo se realiza de manera particular.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes En 2012, la SEGO, en su actualización del protocolo, menciona que la colestasis intrahepática gestacional, es la hepatopatía más frecuente relacionada con el embarazo y en cuanto a la ictericia durante la gestación la segunda causa, con una prevalencia de 0.7% de embarazos, incluyendo una variabilidad geográfica amplia: 1/300 a 1/2000 embarazos; en EE.UU.: 0.01% a 0.02%, Chile: 5 a 10% de las gestantes (se incrementa en 20% en partos gemelares), concluyendo que la enfermedad es más frecuente en pacientes con antecedentes de colestasis intrahepática y así como la ingesta anticonceptivos hormonales (5).

En 2013, Poma P publicó un estudio mencionando que la colestasis intrahepática del embarazo, presenta un cuadro clínico asociado a prurito de inicio palmo plantar, que posteriormente se irradia al resto del cuerpo, con exacerbación nocturna, que puede presentar ictericia posterior al prurito en menos del 10%, cuadro que se manifiesta durante la segunda mitad del embarazo, las enzimas hepáticas y ácidos biliares generalmente se encuentran elevados en ayunas ($10 \mu\text{mol/L}$), así mismo menciona y concluye que el aumento de los ácidos biliares hasta alcanzar niveles $>100 \mu\text{mol/}$ no estuvo asociada con complicaciones fetales, por lo que el prurito severo no tendría muchas complicaciones fetales; sin embargo, el incremento de bilirrubinas y ácidos biliares si tendría efectos fetales severos que incluyen la muerte fetal súbita, por lo que es necesario el tratamiento con ácido ursodesoxicólico y culminación de la gestación a las 37 semanas, con lo que mejora y se alivia los síntomas pruritógenos y por ende también mejoran los resultados fetales. Así mismo también se recomienda el seguimiento de

pacientes que sufren esta enfermedad, por tener un riesgo mayor de problemas hepáticos y de vías biliares, así como cáncer de mama e hipotiroidismo (6).

En el mismo artículo, asevera que la prevalencia varía de acuerdo a la etnia de la persona, encontrándose en Chile, una prevalencia de prurito del embarazo de 13.2% y un 2.4% de colestasis intrahepática del embarazo. Además, encontró una mayor prevalencia en la raza araucana y también la recurrencia de esta complicación era mayor (13.8%) comparada con otras razas; siendo en Bolivia la prevalencia de 9.2%, donde se presenta en un 13.8% en mujeres aimaras, en mujeres quechuas en un 4.3% y en mujeres blancas el 7.8% haciendo hincapié sobre el incremento de la prevalencia durante los meses fríos del año. Mencionando también que en Suecia la incidencia fue 1.5%, y en los EE. UU., la incidencia varía entre 0.32% y 5.6% (6), por lo que es importante la etnia, los meses fríos y los antecedentes de la enfermedad para la detección temprana y tratamiento oportuno (6).

En 2016, en el consenso FASGO de colestasis intrahepática gestacional, también aseveran que este trastorno hepático es más frecuente en la gestación el cual se genera por una alteración homeostática de los ácidos biliares, de tal manera que se traduce en un incremento de los mismos, presentando un cuadro clínico que se manifiesta por prurito generalmente de inicio palmo plantar y a predominio nocturno, haciendo hincapié en este estudio que los marcadores bioquímicos más precoces y sensibles son los ácidos biliares por lo que recomiendan un ayuno de 8 horas por lo menos para la toma de muestra de laboratorio, también asevera que la aparición es en el segundo trimestre tardío o tercer trimestre, siendo

reversible el cuadro al culminar el embarazo dentro de dos a ocho semanas. Así mismo menciona que la recurrencia es alta en los próximos embarazos, presentando elevada morbilidad perinatal por las complicaciones del parto pre término y sufrimiento fetal (4).

En cuanto a su epidemiología refiere que la incidencia varía considerablemente de acuerdo a factores geográficos, ambientales y étnicos, siendo en Norteamérica y Europa menor al 1%. En Reino Unido es del 0.7%. En Sudamérica (Bolivia y Chile), varía entre el 15% y el 5%, presentándose de manera más continua en épocas de invierno, incrementando su incidencia cuando se trata de embarazos múltiples (20% Vs. 1%) y en tratamientos de fertilización (2.7% Vs. 0.7%), siempre realzando la incidencia de la enfermedad si asocia con factores medio ambientales geográfico y étnicos (4).

En un estudio realizado el 2016, la denomina también colestasis obstétrica, limitándose al embarazo y al periparto, siendo frecuente la presencia de disfunción hepática. Así mismo manifiesta que el diagnóstico es de exclusión de otras etiologías de colestasis. La colestasis intrahepática gestacional puede estar asociada con resultados fetales adversos, como nacimiento prematuro espontáneo, tinción de meconio del líquido amniótico y muerte fetal; en sus párrafos manifiesta que la incidencia varía según la etnia y ubicación geográfica, coincidiendo con los demás autores. Por ejemplo, Chile tiene una incidencia de 4%, en el Reino Unido, es de 0.7%, siendo más alta en mujeres de origen indio o paquistaní, la incidencia en China está alrededor de 1.2%, sobre la base de más de 100 000 partos hospitalarios. La colestasis intrahepática gestacional es más

común en mujeres que padecieron hepatitis C y enfermedad de vías biliares; también indica que su incidencia es también mayor en mujeres con embarazos de gestación múltiple y reproducción asistida. El síntoma principal, picazón en ausencia de erupción; de inicio palmo plantar y luego se generaliza, la ictericia se presenta en el 10% si presenta esteatorrea o mala malabsorción, puede producirse una alteración de la coagulación, esto se debería secundaria a una reducción de la absorción de vitamina K, aunque en un estudio reciente sobre los parámetros de coagulación de 319 mujeres con colestasis intrahepática gestacional no se demostró ninguna paciente con parámetros anormales de coagulación (7).

Durante mucho tiempo se estableció que los ácidos biliares pueden provocar picazón, cuando se aplican a la piel, pero en experimentos la relevancia clínica no está clara puesto que los niveles de ácidos biliares y la intensidad del prurito no se asocian en la colestasis intrahepática gestacional, sin embargo la reducción de los ácidos biliares con tratamiento con ácido ursodesoxicólico no reverbera una disminución en la intensidad del prurito (7).

El ácido lisofosfatídico (LPA) se produce a partir de lisofosfatidilcolina mediante la acción de la enzima autotaxina. La actividad de esta se eleva en el suero de los pacientes con afecciones colestáticas pruríticas, y es mayor en las mujeres con colestasis intrahepática gestacional que en otros trastornos del embarazo relacionados con el hígado, manifestando al ácido lisofosfatídico como posible pruritígeno (7).

La etiología de la colestasis intrahepática gestacional está influenciada por una combinación de factores genéticos, endocrinos y ambientales. La evidencia de una etiología genética incluye un mayor riesgo en parientes de primer grado, la presencia de mutaciones en transportadores biliares, la bomba de exportación de sal biliar (BSEP/ ABCB11) y la proteína de resistencia 3 (MDR3 / ABCB4).

Otra posible explicación de la aparición de la colestasis intrahepática gestacional de inicio en el tercer trimestre, sería por que el estrógeno circulante y la progesterona están alcanzando su pico en esta etapa, por lo que también se asocia el prurito en el consumo de la píldora anticonceptiva oral combinada, los factores ambientales para influir en la etiología de la colestasis intrahepática gestacional según estudios epidemiológicos han demostrado un aumento de la prevalencia del trastorno en los meses de invierno, así mismo los niveles de vitamina D y la ingesta de selenio en la dieta que se propone como probables contribuyentes, disminuyen con la poca exposición al sol durante el invierno (7).

Geenes, V et al., en 2015, realizaron un estudio sobre la efectividad del tratamiento con monoterapia con ácido ursodesoxicólico y la asociación con rifampicina, donde los ácidos biliares en suero se mantuvieron altos mientras se tomaba ácido ursodesoxicólico como monoterapia en 14 embarazos (54%), los ácidos biliares en suero disminuyeron después de la introducción de rifampicina. En 10 embarazos (38%), hubo una reducción del 50% en los ácidos biliares séricos. No se informaron efectos adversos con ninguno de los fármacos, concluyendo que el tratamiento combinado con ácido ursodesoxicólico y rifampicina es una forma eficaz de tratar a las mujeres con colestasis intrahepática

gestacional grave que no responden al tratamiento con solo ácido ursodesoxicólico (16).

2.2 Bases teóricas

Definición

La colestasis intrahepática gestacional, generalmente tiende a aparecer a partir de las veintiséis semanas de gestación, es decir, a finales del segundo o a partir del último trimestre de la gestación siendo el principal síntoma el prurito, es de comienzo en región palmo-plantar, llegando a piernas, brazos, tronco y rostro. Otros síntomas que se pueden presentar son la ictericia, el eritema palmar y las telangiectasias (6).

Esta enfermedad presenta una baja morbi-mortalidad en la madre, siendo el cuadro reversible tras producirse el parto de manera espontánea. Mientras que pueden ser graves las consecuencias para el feto, presentándose un incremento de riesgo de parto pretérmino, de líquido amniótico meconial, hipoxia fetal y muerte fetal intraútero, motivo por lo que una paciente con colestasis intrahepática gestacional es catalogada como una gestante de alto riesgo obstétrico, requiriendo un manejo hospitalario, debiendo realizarse un seguimiento fetal con monitorio constante, inclusive en ocasiones es necesario la interrupción del embarazo, la patogénesis de la colestasis intrahepática gestacional hasta el momento es desconocida, por lo que se asocia a factores hormonales, así mismo la historia familiar, segundo episodio, uso previo de anticonceptivos orales, embarazos múltiples e incluso la

reproducción asistida, también la colestasis intrahepática gestacional es más común en mujeres con hepatitis C preexistente y enfermedad biliar (8).

El síntoma principal es el prurito, por lo que se identifican varios pruritógenos posibles; los ácidos biliares pueden provocar el prurito, la reducción de los ácidos biliares en el suero, con ácido ursodesoxicólico como tratamiento para la colestasis intrahepática gestacional, es reflejada en una reducción de la intensidad del prurito. En algunas pruebas experimentales se ha demostrado un papel de los ácidos biliares en el prurito como el ácido desoxicólico ácido biliar secundario, estos activan el receptor acoplado a la proteína G, TGR5, en las neuronas aferentes cutáneas, provocando así una respuesta de rayado (7).

Las concentraciones de ácido ursodesoxicólico utilizadas para estos experimentos fueron mucho más altas que las observadas en mujeres con colestasis intrahepáticas. Además, la relevancia clínica de esta observación no es clara, ya que el patrón de los niveles de ácido biliar y la intensidad subjetiva de la picazón no se correlacionan bien en la colestasis intrahepática gestacional, por lo que es poco probable que los ácidos biliares causen prurito en el trastorno (7).

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un potente pruritógeno, el cual se produce a partir de lisofosfatidilcolina mediante la acción de la enzima autotaxina (9).

La actividad de la autotaxina se eleva en el suero de los pacientes con afecciones colestáticas pruríticas, y es mayor en las mujeres con colestasis intrahepática gestacional que en otros trastornos del embarazo relacionados con el hígado (10).

También se encontró algunas variantes genéticas de la enzima adiponutrina (PNPLA3) en mujeres con colestasis intrahepática gestacional; Esta enzima se expresa en el hígado y la piel y cataliza la descomposición del LPA (11).

La progesterona, que se eleva durante el embarazo, está destinada a la excreción en parte por conjugación con un grupo sulfato, lo que hace que la hormona sea más soluble, los metabolitos sulfatados de progesterona están elevados en comparación con el embarazo normal, y de estos, el 5-pregnan-3-20-diol-sulfato (PM3S) está directamente asociado con el nivel de prurito experimentado por el paciente, PM3S ha sido demostrado la señal vía TGR5 en una línea celular, cuando se expuso a PM3S en las concentraciones fisiológicas encontradas en el suero de mujeres con colestasis intrahepática gestacional. Ha desencadenado una respuesta de rasguño, cuando se administra a ratones por vía intradérmica (11).

LPA y PM3S son los probables pruritógenos en la colestasis intrahepática gestacional (7).

Etiología

Está influenciada por una combinación de factores genéticos, endocrinos y ambientales. La evidencia de una etiología genética incluye un mayor riesgo en parientes de primer grado, así mismo la presencia de mutaciones en transportadores biliares. La bomba de exportación de sal biliar (BSEP / ABCB11) y la proteína de resistencia 3 (MDR3 / ABCB4), y polimorfismos que confieren susceptibilidad en estos genes y el principal receptor nuclear que influye en la homeostasis de los ácidos biliares, el receptor de Farnesoid X (FXR) (13).

Por definición, las mujeres con colestasis intrahepática gestacional no son típicamente colestáticas fuera del embarazo. Como tal, se ha propuesto que el inicio en el embarazo podría relacionarse con cambios epigenéticos, en apoyo de esto, la metilación del ADN alterado en las regiones promotoras de FXR y otro receptor nuclear, pregnano X (PXR), se ha demostrado en mujeres con colestasis intrahepática gestacional, en comparación con los embarazos normales, aunque la relevancia funcional de esto aún no se ha determinado (13).

Otra posible explicación de la aparición de la colestasis intrahepática en el embarazo es el alterado ambiente endocrino gestacional (7).

El inicio es más común en el tercer trimestre, cuando el estrógeno circulante y la progesterona están alcanzando su pico, por lo que no sorprende que las

elevadas concentraciones séricas de los metabolitos de ambas hormonas se hayan asociado con la colestasis intrahepática gestacional (7).

Diagnóstico

El diagnóstico es principalmente clínico teniendo los siguientes criterios.

Criterios diagnósticos

Para el diagnóstico se verifica el cuadro clínico y parámetros bioquímicos.

Cuadro clínico

El síntoma principal es el prurito y se presenta en un 80% durante el último trimestre de gestación, mientras que en el 1º y 2º trimestre se presentan en un 10% y 25% respectivamente, comienza generalmente en región palmo plantar con progresión central generalizándose al resto del cuerpo, siendo a predominio nocturno, pudiendo provocarse la paciente excoriaciones esto puede conllevar a insomnio e irritabilidad (5).

La ictericia se puede presentar en un 25%, apareciendo generalmente a la segunda semana después cuadro pruritígeno, también puede presentar náuseas, vómitos, coluria, hipocolia, y dolor en hipocondrio derecho (5).

El cuadro clínico se revierte de manera espontánea habiendo culminado la gestación, ello máximo dentro de las cuatro semanas (5).

Parámetros bioquímicos

Se altera la bilirrubinas totales: >1.2 mg/dl elevándose a predominio de la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina llega a valores >500 UI/l, las transaminasas se incrementan (TGO >35 y TGP >60 UI/l), estos valores no superan los 1000 UI/L) otros valores aumentados son Gamaglutamiltransferasa >40 UI/l, el Colesterol se incrementa >300 mg (a predominio LDL), los triglicéridos: 150 mg y los ácidos biliares (ácido cólico >10 y el ácido quenodesoxicólico >14 micromol/l), otro valor alterado es el tiempo de protrombina <70%, siendo la prueba más sensible la elevación de los ácidos biliares, este no se eleva de manera aislada, y valores dentro de parámetros normales no deben excluir el diagnóstico, puesto que la entidad se diagnostica clínica y laboratorialmente (5).

De persistir el cuadro clínico y las pruebas de laboratorio se encuentran dentro de rangos normales, se recomienda repetir estos exámenes cada 1 a 2 semanas, puesto que un número elevado de pacientes tendrá el cuadro de prurito clásico algunos días o semanas antes de aparecer la alteración en los exámenes hepáticos con lo que se confirmaría el diagnóstico (5).

Clasificación

Bajo riesgo: Ácidos biliares de 10 a 19 micromoles/l y perfil hepático se encuentran dentro de parámetros normales (4).

Moderado riesgo: Ácidos biliares entre 20 a 39 micromoles/litro y/o perfil hepático incrementado, pero no mayor del doble (4).

Alto riesgo: Ácidos biliares por encima de 40 micromoles/litro y/o perfil hepático mayor del doble y/o sino hay respuesta al tratamiento médico (4).

Diagnóstico diferencial: Se tiene las siguientes entidades; las hepatitis virales así como las hepatitis tóxicas medicamentosa, la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune, la esteatosis o esteatohepatitis, la colangitis esclerosante primaria, la coledocolitiasis, dermatopatías o reacciones alérgicas en casos tempranos o casos atípicos como en el Síndrome Hellp, preeclampsia, y el hígado graso agudo del embarazo (5).

Terapéutica según edad gestacional y parámetros bioquímicos

Bajo riesgo: El tratamiento ambulatorio y control semanal de exámenes bioquímicos, se debe realizar hasta la normalización de estos exámenes, posteriormente se debe realizar cada dos semanas (4).

Moderado riesgo: En las pacientes con gestaciones menores de 28 semanas el tratamiento también es de manera ambulatoria realizándose también control de examen bioquímico semanal hasta que los parámetros laboratoriales estén en valores normales, posteriormente se realiza cada dos semanas, si la paciente tiene más de 28 semanas paciente deberá hospitalizarse y recibir tratamiento donde se debe realizar el control bioquímico cada 72h hasta que se normalice y posteriormente semanal (4).

Alto riesgo: Se deberá hospitalizarse la paciente, siempre instaurar tratamiento y el seguimiento será de acuerdo a la edad gestacional (4).

Tratamiento

La dieta instaurada deberá ser hepatoprotectora.

El tratamiento médico se inicia con ácido ursodesoxicólico 900mg/día, con una máxima dosis es 1200 mg/día, además de antihistamínicos de primera generación, la dexclorfeniramina se deberá dar dos comprimidos por día o los de segunda generación como la loratadina instaurándose un comprimido por día, Si la edad gestacional se encuentra entre las 24 y 34 semanas se deberá realizar la maduración pulmonar fetal con corticoides, pudiendo ser la betametasona 12 mg, intramuscular cada 24 h por dos dosis o dexametasona 6mg cada 12h por cuatro dosis, por la misma vía de administración. Si persiste la prematurez y hayan pasado al menos 15 días de la administración de corticoide, se administrara una segunda ronda de maduración pulmonar. Si la paciente no recibió con anterioridad un corticoide entre la semana 34 y 36.5 se evaluará su administración en caso de interrupción del embarazo (4).

Mecanismo de acción del ácido ursodesoxicólico

Es un ácido biliar hidrofílico que mejora los perfiles de ácidos biliares en los trastornos hepáticos colestáticos a través de múltiples mecanismos, incluyendo la excreción biliar mejorada, modifica la composición biliar, inhibiendo la absorción enteral de los ácidos biliares más citotóxicos y sustituyendo a los ácidos biliares más hepatotóxicos, de tal manera actúa estabilizando la membrana de la célula hepática contra las sales biliares, previniendo la demolición de los microfilamentos pericanaliculares, influyendo en el sistema inmune además inhibe la liberación de citoquinas y la expresión del sistema del antígeno leucocitario humano, disminuyendo las

transaminasas y los ácidos biliares, por lo que restituye el lábil traslado de ácidos biliares en el trofoblasto del lado fetal, ello mejora la función de barrera a nivel placentario para los ácidos biliares y metabolitos sulfatados de la progesterona, la dosis kilo peso es de 12 - 15 mg/kg/día, siendo 900 mg por día la dosis promedio (14).

Estudios manifiestan que no generan efectos adversos fetales ni maternos, así mismo una vez que el tratamiento se inicie debemos reclasificar a estas pacientes según los niveles de riesgo y según respuesta o no al tratamiento, se define la respuesta al tratamiento como la mejoría bioquímica y/o clínica. Por otro lado se define como la no respuesta al tratamiento; si después de una semana de tratamiento no hay descenso de los ácidos biliares y/o las enzimas hepáticas, otro parámetro es el aumento de ácidos biliares o enzimas hepáticas por encima del 50% de su último valor, por ultimo si los síntomas clínicos se intensifican o reaparecen (5).

Seguimiento y conducta: Se realizará según la clasificación y la edad gestacional.

Alto riesgo: en una gestación menor de 34 semanas al administrar el tratamiento si presenta mejoría se da el alta y se realiza seguimiento ambulatorio. Si no hay mejoría se debe aumentar a dosis máxima el ácido ursodesoxicólico, si la gestante continua sin mejoraría se recomienda la culminación del embarazo previa maduración pulmonar; cuando la gestante tiene mas de 34 semanas, y el cuadro clínico mejora así como también el

examen laboratorial se deberá realiza control hasta las 37 semanas; de no haber mejoría, se deberá realizar maduración pulmonar fetal e interrupción de la gestación (4).

Moderado riesgo: En pacientes cuya gestación es menos de 28 semanas el tratamiento deberá ser ambulatorio realizando semanalmente un control, si se encuentra entre la semana 28 y 34 se deberá hospitalizar a la gestante, de responder al tratamiento se otorgar el alta médica, de los contrario si no hay respuesta se deberá aumentar la dosis de ácido ursodesoxicólico, siempre evaluando la posibilidad de maduración pulmonar e interrupción del embarazo si continua sin mejoraría, si la gestación es de 34 semanas a más y responde bien al tratamiento se sugiere continuar con la gestación hasta la semana 37, con controles laboratoriales semanales, de no responder al tratamiento ambulatorio se deber valorar interrupción de la gestación previa maduración pulmonar (4).

,

Bajo riesgo: A las 37 a 38 semanas se deberá realizar tratamiento e internación, no se encontró consensos o estudios controlados sobre del momento más adecuado para la culminación del embarazo, pero debido a que el 90% de muertes fetales, se producen después de las 37 semanas la mayoría de autores sugieren culminar a partir de la 37 semanas (4).

Interrupción antes de las 37 semanas: Cuando hay antecedente de óbito fetal por Colestasis Intrahepática Gestacional, alteración en las pruebas de bienestar fetal o no hay mejoría clínica (donde el prurito es severo e

incoercible, presentándose también ictericia), también culminar gestación si la respuesta laboratorial al tratamiento es mala (4).

Ante dudas sobre la toma de decisiones para la interrupción del embarazo, la amniocentesis está indicada, con la finalidad de determinar maduración pulmonar, cuando la edad gestacional es incierta, de esta manera se evalúa la presencia o no de meconio y madurez pulmonar, por lo que la amniocentesis permite tomar conducta, indicándose culminación de la gestación ante la presencia de líquido meconial, también cuando el líquido amniótico es claro y se determina la madurez, deberá realizarse bajo control ecográfico, también tener en cuenta factor Rh de la madre, realizar HIV como prueba serológica, y también la gestante deberá autorizar y firmar el consentimiento informado de control pre y pos amniocentesis de la salud del feto. Los antecedentes obstétricos de la paciente son importantes, así como las condiciones obstétricas, la edad gestacional, el nivel de riesgo y si se cuenta con monitor electrónico fetal. En las gestantes de bajo riesgo y con Bishop favorable se podrá indicar inducción/conducción si las pruebas de bienestar con favorables (4).

Cuando el Bishop es desfavorable realizar maduración cervical previa a la inducción y si el embarazo es de menor a 32 semanas realizar la maduración pulmonar y neuroprotección con Sulfato de Magnesio (4).

Puerperio: Solicitar el perfil hepático pasadas las 48 horas post parto antes del alta médica; debiendo estar la madre clínicamente estable y descender los

niveles bioquímicos, con respecto a la lactancia materna no existe contraindicación (5).

Realizar visita en consultorio de puerperio de manera que se deberá comprobar que se haya resuelto el cuadro clínico y resto de los síntomas maternos, así mismo corroborar que los exámenes de perfil hepático y ácidos biliares se normalicen, pedir un perfil hepático, ácidos biliares y perfil de coagulación, informar sobre el riesgo de recurrencia de 45-70% de la enfermedad en posteriores gestaciones, también el uso de anticonceptivos hormonales (5).

Anticoncepción: Se mencionó que la colestasis intrahepática gestacional tiene relación con el uso de anticonceptivos orales y los niveles altos de estrógenos. De manera que se sugiere utilizar de otros métodos anticonceptivos no de preferencia no hormonales. Aunque es criterio dos de elegibilidad para la OMS (5).

2.3 Definición de términos básicos

Colestasis intrahepática gestacional: Patología que puede presentarse generalmente en el último trimestre de la gestación, se caracteriza por prurito intenso y elevación de ácidos biliares y de transaminasas hepáticas (4).

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado (15).

Prurito: Picor o escozor que se siente en una parte del cuerpo o en todo él y que provoca la necesidad o el deseo de rascarse.

Ácidos biliares (Cólico y quenodesoxicólico): Se sintetizan a partir del colesterol en el hígado. Conjugándose con los aminoácidos taurina y glicina las cuales forman las sales biliares que emulsionan las grasas y vitaminas liposolubles (A, E y D), ello facilita su absorción intestinal.

Enzimas Hepáticas: Son las transaminasas (aspartato aminotransferasa-TGO y alanina aminotransferasa - TGP), las fosfatasa alcalina, la gamma Glutamil Trasferasa.

Óbito fetal: Es la muerte fetal intrauterina antes de su nacimiento.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

El presente estudio carece de hipótesis por ser un estudio no experimental.

3.2 Variables y operacionalización

Variable	Definición	Tipos por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Años cumplidos	Cuantitativo	Años	Razón		Historia clínica
Edad gestacional (EG)	EG. por ecografía 1er T o por FUM confiable	Cuantitativo	semanas	Razón	1er Trim 2do Trim 3er Trim	Historia clínica
Prurito	Picazón en la piel generalizado a predomino palmo plantar y nocturno	Cualitativo	presente:1 ausente: 2	presente: 1 ausente: 2		Historia clínica
Ictericia	Tinte amarillento de la piel, mucosas	Cualitativo	si:1 no:2	si:1 no:2		Historia clínica
Ácidos biliares	Sustancias cuyo valor Normal (VN) < 10 nM/ml (ayunas).	Cuantitativo	número	Número	Riesgo: -Bajo; 10- 19 micromoles/l -Mod; 20- 39 micromoles/l -Alto: + 40 micromoles/l	Historia clínica
(TGO)	Valor normal:10 – 40 U/L	Cuantitativo	Número	Número	Riesgo en relación a enzimas hepáticas (EH) - Bajo; EH normales - Moderado EH Aumentadas pero no más del doble. - Alto; EH +del doble	Historia clínica
(TGP)	Valor normal : 7 – 40 U/L	Cuantitativo	Número	Número		
Gama Glutamil transferasa	Enzima que participa en transferencia de aminoácidos	cuantitativo	Número	Número		
DHL	Fosfatasa alcalina	cuantitativo				

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se realizará un estudio no experimental, de tipo descriptivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Gestantes que tengan como síntoma principal al prurito que sea de comienzo palmo plantar y a predominio nocturno, y que cuenten con exámenes de laboratorio de perfil hepático y/o ácidos biliares, y que se encuentren hospitalizadas en el servicio de obstetricia “Alto Riesgo Obstétrico” del departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, durante el periodo 2017 - 2018.

Población de estudio

La población está constituida por pacientes hospitalizadas en el servicio de obstetricia “Alto Riesgo Obstétrico” (ARO), del departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, que tengan el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, y que se encuentren en el periodo 2017–2018.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes registradas en el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, que cuenten con historia clínica. diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, en el periodo concerniente.

- Pacientes que tengan resultados de perfil hepático y/o ácidos biliares, como parte de los exámenes de laboratorio.
- Pacientes que presenten prurito de inicio palmo plantar a predominio nocturno y que se encuentren en el tercer trimestre de gestación.

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad hepática que condicione colestasis intrahepática diferente a colestasis intrahepática gestacional.
- Pacientes que no cuenten con exámenes laboratoriales de perfil hepático o ácidos biliares.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

La ficha de recolección de datos se realizará a partir de los objetivos de estudio. Asimismo, se solicitará al jefe de Departamento de Gineco-Obstetricia y admisión, para el acceso a las historias clínicas de las pacientes que fueron diagnosticadas con colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Sergio E. Bernales, durante el periodo 2017–2018.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se elaborará una base de datos informáticos, ingresando dichos datos en Microsoft Office Excel, Microsoft Word 2013, para luego procesarlos estadísticamente en software, para la elaboración de las tablas y gráficos se elabora en Microsoft Office Excel 2013.

4.5 Aspectos éticos

Siendo no necesario el uso de consentimiento informado por parte de las participantes, tanto el Comité de ética del hospital Sergio E. Bernales y de la Universidad de San Martín de Porres, proceden en dar su autorización.

CRONOGRAMA

Mes 2017	Enero				Febrero				Marzo				Abril			
Semana	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Actividad mensual																
presentación de proyecto	X															
Presentación proyecto investigación		X														
Investigación bibliográfica			x													
Solicitud de historias clínicas				x												
Recolección de información en historias					x											
Procedimiento					x	x	x	x	x							
Registro de información en ficha					x	x	x	x	x							
Análisis de la información										x	x					
Revisión de resultados										x	x					
Elaboración del informe final												x				
Presentación de trabajo de investigación													x			

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	500.00
Total	2550.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Pusi, Thomas; Beuers, Ulrich (29 de mayo de 2007). Intrahepatic cholestasis of pregnancy,
2. Abedin, P, Weaver, JB, Egginton, E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. Ethn Health.1999;4:35-37.
3. Luo, XL, Zhang, WY: Obstetrical disease spectrum in China: an epidemiological study of 111,767 cases in 2011. Chin Med J (Engl). 2015;128:1137-1146.
4. Colestasis Intrahepática Gestacional (CIG) Consenso FASGO 2016, disponible en http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_de_obstetricia_Colestasis_y_embarazo_2016.pdf
5. M. Martínez Terrón, C.Ros, I.Teixidó y M Palacio.17/01/2012 Protocolo colestasis intrahepática gestacional SEGO 2012, Institut Clinic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Hospital Clinic de Barcelona. Disponible en, https://medicinafetalbarcelona.org/clinica/images/protocolos/patologia_materna_obstetrica/colestasis%20intrahep%E1tica.pdf
6. Dr. Pedro A. Poma Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Illinois en Chicago, EE. UU., publicación el 30 de junio de 2013., Rev. Perú ginecol obstet. 2013; 59: 213-224 disponible en http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol59_n3/pdf/a11v59n3.pdf

7. INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY Caroline Ovadia MD and Catherine Williamson MD Women's Health Academic Centre, King's College London, London, U.K, disponible en:
<http://sci-hub.io/10.1016/j.clindermatol.2016.02.004>
8. González, MC, Reyes, H, Arrese, M, *et al.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol.* 1989;9:84-90.
9. Kremer, AE, Martens, JJ, Kulik, W, *et al.* Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology.* 2010;139:1008-18, 1018.
10. Kremer, AE, van, DR, Leckie, P, *et al.* Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology*
11. Abu-Hayyeh, S, Ovadia, C, Lieu, T, *et al.* Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology.* 2015 doi: 10.1002/hep.28265 [Epub ahead of print]
12. Vallejo, M, Briz, O, Serrano, MA, *et al.* Potential role of trans-inhibition of the bile salt export pump by progesterone metabolites in the etiopathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2006;44:1150-1157.
13. van Mil, SW, Milona, A, Dixon, PH, *et al.* Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy *Gastroenterology.* 2007;133:507-516.
14. Lazaridis, KN, Gores, GJ, Lindor, KD Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
15. Estudios de prevalencia,(transversales) departamento de estadística
<https://www.google.com.pe/url?sa=t&source=web&rct=j&url=halweb.uc3m>

<es/esp/Personal/Personas/amalonso/esp>

16. Geenes, V, Chambers, J, Khurana, R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:59-63.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
<p>Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales 2017- 2018</p>	<p>¿Cuál es la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, durante el periodo 2017- 2018?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Establecer la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el servicio de ARO Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, durante el periodo 2017 – 2018.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>Establecer las características sociales y demográficas (raza, edad y procedencia.) de las gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.</p> <p>Precisar las particularidades obstétricas (edad gestacional, paridad) de las gestantes con colestasis intrahepática gestacional.</p> <p>Definir y constituir el cuadro clínico de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.</p> <p>Conocer los antecedentes para desarrollar la colestasis intrahepática gestacional (uso de anticonceptivos orales, colestasis intrahepática gestacional anterior) de las gestantes en estudio.</p>	<p>Estudio no experimental, de tipo descriptivo.</p>	<p>pacientes hospitalizadas en el servicio de obstetricia “Alto Riesgo Obstétrico” (ARO), del departamento de Gineco Obstetricia del Hospital Nacional Sergio Enrique Bernales, que tengan el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, y que se encuentren en el periodo 2017– 2018</p>	<p>Ficha técnica elaborada</p>

2. Instrumento de recolección de datos

Fecha de hospitalización: _____ Fecha de alta médica _____

1) Nombre: _____ N° Historia clínica: _____

2) Edad: _____ Estado civil: _____ Raza: _____

3) Edad gestacional: _____ Paridad: G ___ P ___

4) Culminación del embarazo

• Vía vaginal a) Si b) no

- Espontáneo a) Si b) no

- Inducción a) Si b) no

• Vía abdominal a) Si b) no

APGAR del RN - 1º min _____ 5 min _____

Líquido Amniótico a) claro b) Meconial

5) Manifestaciones clínicas y sintomatología:

• Prurito palmo plantar: a) Sí b) no

• Ictericia: a) Sí b) no

• Coluria: a) Sí b) no

Otras manifestaciones clínicas de importancia: _____

6). Alteraciones de los exámenes bioquímicos de laboratorio:

Ácidos Biliares	Bilirrubinas Totales	Colesterol LDL y triglicéridos	Tiempo de Protrombina	TGP	TGO	GGT

7) Antecedentes

Colestasis Intrahepática Gestacional previa: a) Sí b) no

Uso de ACO: a) Sí b) no

Historia familiar de Colestasis Intrahepática Gestacional: a) Si b) no

Otros antecedentes de importancia: _____