

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**COLESTASIS INTRA HEPATICA DEL EMBARAZO COMO
FACTOR ASOCIADO AL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES
ATENDIDAS EN EL HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, 2016-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTADO POR

VLADIMIR ALAIN NORIEGA BELTRAN

ASESOR

CARLOS SOTO LINARES

LIMA- PERÚ

2024



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

El autor 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/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**COLESTASIS INTRA HEPATICA DEL EMBARAZO COMO FACTOR
ASOCIADO AL PARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES ATENDIDAS EN EL
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA, 2016-2022**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTADO POR

VLADIMIR ALAIN NORIEGA BELTRAN

ASESOR:

CARLOS SOTO LINARES

LIMA, PERÚ

2024

ÍNDICE

| | Págs. |
|---|--------------|
| Portada | i |
| Índice | ii |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 1 |
| 1.1 Descripción de la situación problemática | 2 |
| 1.2 . Formulación del problema | 5 |
| 1.3 . Objetivos | 5 |
| 1.3.1 Objetivo general | 5 |
| 1.3.2 Objetivos específicos | 5 |
| 1.4 Justificación | 5 |
| 1.1.1 Viabilidad y factibilidad | 6 |
| 1.5 Limitaciones | 7 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 9 |
| 2.3 Definición de términos básicos | 21 |
| CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES | 22 |
| 3.1 Formulación | 22 |
| 3.2. Variables y su definición operacional | 22 |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA | 24 |
| 4.1 Diseño metodológico | 24 |
| 4.2 Diseño muestral | 24 |
| 4.3 Técnicas de recolección de datos | 28 |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos | 29 |
| 4.5 Aspectos éticos | 30 |
| CRONOGRAMA | 32 |
| PRESUPUESTO | 33 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 34 |
| ANEXOS | 43 |
| 1. Matriz de consistencia | 43 |
| 2. Instrumento de recolección de datos | 44 |

NOMBRE DEL TRABAJO

**COLESTASIS INTRA HEPATICA DEL EMB
ARAZO COMO FACTOR ASOCIADO AL P
ARTO PRETÉRMINO EN GESTANTES AT
ENDID**

AUTOR

VLADIMIR ALAIN NORIEGA BELTRAN

RECUENTO DE PALABRAS

7928 Words

RECUENTO DE CARACTERES

46720 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

46 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

263.1KB

FECHA DE ENTREGA

Jun 3, 2024 2:38 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jun 3, 2024 2:39 PM GMT-5

● **9% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

El parto pretérmino, también denominado parto prematuro, se refiere al parto ocurrido antes de las 37 semanas gestacionales. Esta condición es una problemática sanitaria por ser generador de morbilidad y fallecimientos en la población menor a 5 años. A nivel global, la Organización Mundial de la Salud (OMS), considera que 13.4 millones de nacimientos son prematuros, donde aproximadamente un millón de infantes perecen anualmente por complicaciones relacionadas a esta causa (1). Las tasas de nacimientos pretérminos y la mortalidad asociada varían considerablemente tanto entre países como dentro de ellos. No obstante, la incidencia de partos prematuros es notablemente alta en naciones con ingresos bajos y medios (2).

Los prematuros tienen mayor riesgo de morbilidades que pueden surgir a corto y largo plazo, el cual aumenta cuanto más prematuro sea el bebé. Estas incluyen problemas graves como enterocolitis necrotizante, hemorragias intraventriculares, displasia broncopulmonar y retinopatía de la prematuridad. En la infancia, el parto prematuro puede conducir a un deterioro en el desarrollo neurológico, manifestado por déficits cognitivos, motores y sensorios. En la edad adulta, pueden desarrollarse condiciones crónicas como trastornos cardiovasculares, endocrinos, respiratorios, renales, neurológicos y psiquiátricos, impactando negativamente la calidad de vida (3,4). Ante tal situación, es fundamental abordar el desafío global de los partos prematuros para disminuir la mortalidad neonatal e infantil

asociada con esta condición y cumplir con el objetivo 3.2 de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (5).

La evidencia expone que el parto pretérmino puede verse influenciado por factores sociodemográficos, nutricionales, psicológicos y de comportamiento de la madre, así como el estado del embarazo y marcadores biológicos y genéticos (6). También se halló que la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se asocia a una mayor tasa de efectos adversos, entre ellos el parto pretérmino (7).

La CIE es una patología hepática manifestada con picazón dérmica en combinación a valores elevados de ácidos biliares en los últimos trimestres gestacionales. Su incidencia varía entre el 0.1% al 15.6% según diversos informes epidemiológicos y zonas geográficas, considerándose más elevada en Asia, América del Sur y Escandinavia (8,9). En Perú, la incidencia de esta afección a nivel nacional no se conoce debido a la falta de un registro epidemiológico específico para esta enfermedad.

La preocupación en torno a esta afección se debe a que, si bien es una situación benigna para la madre, puede tener repercusiones negativas en el feto, como se evidencia por su relación con la prematuridad, sufrimiento y deceso fetal, especialmente en situaciones más severas (10). En torno a su relación con el parto pretérmino, tanto iatrogénico como espontáneo, puede deberse al aumento de la excitabilidad de los receptores de oxitocina debido al ácido biliar en los músculos uterinos (11), teniendo en cuenta que el

miometrio es más receptivo a la oxitocina, esto incrementaría el movimiento uterino provocando un parto prematuro (12). Lo descrito guarda concordancia con investigaciones internacionales realizadas en China (13,14), Estados Unidos (15) e Italia (16) que han demostrado que la colestasis del embarazo guarda relación con el parto pretérmino ($p < 0.05$)

Aunque se ha observado asociación entre la colestasis del embarazo y el parto prematuro en algunos estudios, es crucial comprender si actúa como un factor independiente para este o si su asociación está mediada por otros factores, como el estado de la función hepática de la paciente en el momento del diagnóstico (14).

Sumado a lo descrito, la magnitud exacta de esta asociación y los factores subyacentes aún no se han investigado a fondo en las mujeres embarazadas abordadas en el Hospital María Auxiliadora (HMA). Esta falta de información precisa sobre la relación entre las variables descritas en este contexto específico plantea una problemática significativa, ya que limita la capacidad de los profesionales de ginecoobstetricia para identificar y gestionar de manera efectiva esta complicación obstétrica. Por lo tanto, es crucial realizar este estudio con el fin de informar estrategias de prevención y manejo clínico adecuadas que puedan mejorar las consecuencias maternas y neonatales en esta población.

1.2. Formulación del problema

¿Es la colestasis intrahepática del embarazo un factor asociado al parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022?

1.3. Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la asociación entre la colestasis intrahepática del embarazo y el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.

1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar la frecuencia de parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.
- Identificar los casos de CIE en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.
- Comparar la frecuencia de CIE en parto pretérmino y parto a término en gestantes atendidas en el Hospital María Auxiliadora, 2016-2022.
- Describir las características epidemiológicas y obstétricas de las gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Identificar la colestasis intrahepática gestacional como un factor asociado al parto prematuro podría tener importantes implicaciones clínicas y de salud pública, ya que permitiría una mejor identificación y manejo de las mujeres embarazadas en riesgo. Además, podría abrir puertas a estrategias preventivas o intervenciones médicas que reduzcan la amenaza de parto pretérmino en este grupo específico de pacientes. Lo cual mejoraría la

calidad de atención brindada por los especialistas ginecólogos

Una mejor comprensión de esta asociación también puede informar políticas sanitarias para minimizar la incidencia de colestasis intrahepática gestacional y sus complicaciones obstétricas asociadas, mejorando así los resultados maternos neonatales. En última instancia, este estudio tiene el potencial de contribuir significativamente a la mejora de la atención prenatal y perinatal, así como la reducción de morbilidad neonatal.

A nivel teórico, el estudio también contribuiría al cuerpo de conocimientos existentes sobre la colestasis intrahepática gestacional y sus consecuencias obstétricas, lo que podría mejorar las prácticas de atención médica y proporcionar información para próximos estudios ligados a la obstetricia y hepatología, esperando que de esa manera se incremente la evidencia científica en nuestro país en torno a la temática tratada.

Esta investigación académicamente, se encuentra considerada dentro de las principales preferencias nacionales de investigación 2016 al 2023, el mismo que promueve intervenciones para el manejo preventivo y medidas de control de la morbilidad materna grave y mortalidad materno-perinatal, así como consideradas como una línea de Investigación prioritaria de la dirección de postgrado de la USMP.

1.1.1 Viabilidad y factibilidad

En relación a la logística, este trabajo es posible debido a que se solicitarán

las autorizaciones correspondientes al HMA, oficina de capacitación que garantizara la realización de esta investigación, así mismo se ha de solicitar el acceso respectivo de la oficina de estadística a fin de acceder al registro de historias clínicas.

Además, el investigador podrá realizar los trámites administrativos, como son el cumplimiento de los requisitos del HMA, lo que nos permitirá obtener autorización a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI) y de esta manera acceder a la exploración del historial médico con colestasis del embarazo presentadas durante el período de estudio. Así mismo, el investigador actualmente se desempeña como médico residente de la especialidad de Gineco obstetricia, lo que facilita los conocimientos referentes a trámites administrativos, logísticos y de procedimientos clínicos del establecimiento.

Este trabajo es posible, debido a que se tendrá los recursos y tiempo necesarios para ejecutar el presente plan sin contratiempos. Es necesario mencionar que, la presente investigación será autofinanciada, no generando gastos a las instituciones involucradas.

1.5 Limitaciones

Una limitación que podría surgir es el sesgo de información, ya que los historiales médicos necesarios podrían no estar disponibles en el archivo central de estadísticas o contener información incompleta. Sin embargo, se anticipa que esto ocurra en un porcentaje reducido de casos, con el fin de minimizar el impacto en la recolección de datos.

Otra limitación a considerar es que, al tratarse de una investigación llevada a cabo en una localidad específica, los resultados obtenidos podrían no ser generalizables a otras realidades o establecimientos de salud, lo que se conoce como sesgo de validez externa. No obstante, dado que el HMA es un centro de referencia de nivel III, las conclusiones derivadas de este estudio pueden aportar conocimientos significativos sobre la colestasis intrahepática gestacional. Estas conclusiones podrían servir para estudios posteriores.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Zhe H et al., en el 2024, evaluaron los resultados de la gestación en base a los 2 fenotipos de la CIH. Fue un estudio prospectivo, analítico de cohorte, que tuvo como muestra a 104 221 embarazadas. Se encontraron resultados de la clasificación de 2 tipos de fenotipo de la enfermedad (simple y múltiple), de los cuales se obtuvo que la CIH múltiple tiene una relación con la prematuridad en comparación con la simple (OR = 2.11, $p < 0.001$). Se concluye que, el parto pretérmino está asociado como resultado adverso de la CIH (17).

Xu T et al., en el 2024, averiguaron los efectos perinatales relacionados con la CIH basado en resultados de ácido biliar. Método retrospectivo, analizando 2 385 gestaciones. Se tuvo como resultado que las concentraciones altas de ácido biliar total estuvieron relacionadas a la presencia del parto prematuro ($p < 0.05$). Se concluye entonces que los niveles altos de ácido biliar son predictores para el parto prematuro (18).

Estin et al., en 2023, determinaron las estrategias para la CIH para reducir el riesgo de deceso fetal. Método de cohorte retrospectivo, analizando 9 987 705 partos. Las mujeres con CIH tuvieron más riesgo de culminar su embarazo antes de las 37 semanas ($p < 0.001$). Concluyeron que la CIH es un factor predisponente para resultados desfavorables como la prematuridad

(19).

Ma X et al., en 2023, evaluaron el ácido biliar en los diferentes tipos de CIH y sus complicaciones. Método retrospectivo, evaluaron 95 pacientes casos. Según la clasificación de prematuridad (menor a 28 semanas y mayor a 28 semanas), ambos tuvieron asociación con la CIH ($p = 0.002$, $p = 0.005$) respectivamente. Concluyeron que la CIH es un factor predisponente del parto prematuro en sus 2 clasificaciones (14).

Granese R et al., en 2023, evaluaron los resultados maternos y fetales de las mujeres con CIH. Método de casos y control, analizando 214 gestantes. El parto pretérmino estuvo relacionado con la colestasis del embarazo (OR = 15.229, $p = 0.009$). Concluyeron que la colestasis del embarazo se asocia con la prematuridad (16).

Chen Y et al., en 2023, analizaron los resultados de las mujeres con colestasis del embarazo. Metodología de cohorte retrospectiva, evaluando 688 casos. El grupo de casos tuvo mayor riesgo de presentar parto pretérmino (<259 días) (OR = 4.574, $p < 0.05$). Se concluye que la colestasis del embarazo es un factor para la prematuridad (20).

Nneji C et al., en el 2023, evaluaron los efectos maternos y perinatales de pacientes con colestasis del embarazo. Método retrospectivo, analizando 1 410 gestantes. Las gestantes con colestasis del embarazo tuvieron más riesgo de parto pretérmino ($p < 0.001$). Concluyeron que, las mujeres con

CIH presentan principalmente partos prematuros (21).

Aytug H et al., en el 2023, analizaron los efectos maternos y perinatales en pacientes con colestasis del embarazo. Metodología de casos y control, evaluaron 54 casos. La enfermedad estuvo relacionada con el parto prematuro iatrogénico y espontáneo ($p < 0.05$). Se concluye que la prematuridad es un resultado adverso a la presencia de CIH (22).

Wu K et al., en 2022, analizaron la prevalencia, factores y los efectos perinatales de mujeres con colestasis del embarazo. Método de cohorte retrospectivo, evaluando 39 742 gestantes. La colestasis del embarazo estuvo relacionada con los partos pretérminos ($OR = 2.56, p < 0.01$). Se concluye que esta enfermedad es la causa para la terminación de la gestación antes de las 37 semanas (23).

Sarker M et al., en 2022, determinaron si las mujeres con colestasis del embarazo muestran asociación entre los valores de ácidos biliares con resultados obstétricos. Fue un estudio retrospectivo de cohorte, donde se añadieron 1 202 gestantes con la enfermedad. El resultado principal fue que la colestasis del embarazo está relacionada a un parto prematuro espontáneo según severidad de la enfermedad; leve ($OR = 1.60, p < 0.05$), moderada ($OR = 3.49, p < 0.05$) y severa ($OR = 6.58, p < 0.05$); en cuanto al parto pretérmino de forma iatrogénica se encontraron lo siguiente; leve ($OR = 1.54, p < 0.05$), moderada ($OR = 3.11, p < 0.05$) y severa ($OR = 4.94, p < 0.05$). Se concluye entonces que la severidad de la CIH está asociada al

desarrollo de parto pretérmino (15).

Frank M et al., en el 2022, analizaron la incidencia, las características y efectos adversos maternos perinatales de la CIH de 2 etnias israelí diferentes. Método de cohorte retrospectivo, evaluando 148 casos con la enfermedad. La CIH severa tuvo mayor prevalencia entre los casos con 24.4% para la forma iatrogénica y 12.2% para la forma espontánea. Se concluye entonces que la CIH severa tiene mayor prevalencia que la leve (24).

Golbas C et al., en el 2022, evaluaron la función de la tiroides con los niveles totales de ácido biliar durante la CIH. Método retrospectivo, analizando 126 de casos. Hubo mayor prevalencia de CIH (11.9%), de los cuales el 10.6% tuvieron una CIH leve. Se concluye que hay una mayor predominancia de CIH leve en las gestantes (25).

Gök K et al., en el 2022, evaluaron los efectos perinatales en las mujeres con colestasis del embarazo. Método analítico, retrospectivo, analizando 71 casos de mujeres con CIH. El 28.2% de los casos terminó en un parto pretérmino y la semana de gestación fue significativamente menor (30.5 ± 1.7) que los que no tuvieron parto pretérmino ($p = 0.025$). Se concluye que, la prematuridad se encuentra mayormente en mujeres con CIH (26).

Yule C et al., en 2021, examinaron los efectos perinatales en mujeres con CIH. Método prospectivo, evaluando 404 gestantes, donde 212 tuvieron CIH.

El parto prematuro tuvo una asociación significativa ($p < 0.01$) con la CIH. Se concluye entonces que esta enfermedad está asociada a la prematuridad (27).

Sitaula D et al., en el 2021, determinaron la predominancia, factores y efectos maternos fetales de mujeres con CIH. Método retrospectivo, evaluando 164 gestantes. Se encontró relación entre la CIH y el parto prematuro < 34 semanas ($p < 0.05$). Se concluye que la prematuridad fue un resultado adverso neonatal asociado a la CIH (28).

Tessore I et al., en el 2021, analizaron los valores de ácidos biliares, factores y efectos perinatales de mujeres con colestasis del embarazo. Método analítico, retrospectivo, analizando 160 casos. Hubo una relación entre la CIH y la prematuridad ($p = 0.0012$). Se concluye entonces que la enfermedad se asocia a la existencia de la prematuridad (29).

Crescente S, y López A, en el 2021, determinaron los resultados perinatales en base a las concentraciones de ácido biliar, transaminasa y bilirrubina. Método descriptivo, retrospectivo, evaluando 38 gestantes con colestasis intrahepática gestacional. El parto prematuro espontáneo estuvo en el 10.52% de los casos. Se concluye que la prematuridad está presente en situaciones de CIH y puede tener alguna relación (30).

Liu C et al., en 2020, analizaron los efectos maternos y perinatales asociados a la CIH. Método de cohorte retrospectivo, evaluando 95 728 gestantes,

donde 911 tenían colestasis del embarazo. Las gestantes con colestasis del embarazo tuvieron más riesgo de desarrollar un parto pretérmino iatrogénico (OR = 2.449, $p < 0.001$). Se concluye entonces que, la colestasis del embarazo se asocia al parto pretérmino (13).

Guszczynska-Losy M et al., en el 2020, evaluaron la relación entre los resultados perinatales y los parámetros bioquímicos del embarazo con colestasis intrahepática gestacional. Método analítico, transversal, analizaron 86 gestantes con colestasis intrahepática gestacional. Los niveles totales de ácido biliar > 40.00 $\mu\text{mol/L}$ son predictores para el parto pretérmino iatrogénico (OR = 2.5, $p = 0.006$) y espontáneo (OR = 2.3, $p = 0.0117$). Se concluye entonces que valores altos de ácido biliar en la colestasis del embarazo son factores para parto prematuro (31).

Gardiner F et al., en el 2019, evaluaron la predominancia de la colestasis del embarazo. Método retrospectivo, analizaron 43 876 gestantes. Las gestantes con colestasis del embarazo tuvieron un parto previo a las 36.4 semanas a diferencia de las que no tenían la enfermedad ($p < 0.001$). Se concluye entonces que, la colestasis intrahepática gestacional se asocia a partos pretérminos (32).

2.2 Bases teóricas

Colestasis intrahepática en el embarazo

En la gestación hay diversidad de cambios anatómicos de manera fisiológica que cumplen la función de preparar al cuerpo para dar vida a un nuevo ser.

El hígado es el órgano que fácilmente se adapta al nuevo metabolismo, la glucosa se altera porque la resistencia a la insulina incrementa, esto hace que el metabolismo de los lípidos cambie; además el transporte de la bilis se altera y esto se asocia a el incremento del ácido biliar total en sangre, aquellas situaciones en la que estos niveles incrementan pasando su rango normal, estaríamos frente a una colestasis intrahepática gestacional. La incidencia de esta enfermedad a nivel mundial fluctúa entre 0.2 y 25% (11,33).

La CIH es la situación más frecuente en cuanto afección del hígado; al estar asociado al embarazo, en el post parto se suele resolver espontáneamente; sin embargo, la patología se presenta en mayor frecuencia en su forma severa, en el 45-90% de los casos. Como toda enfermedad su prevalencia e incidencia será diferente en ciertos grupos poblacionales con características específicas; sin embargo, diversos estudios muestran que la edad y ser multigesta se asocian al incremento de las tasas de morbilidad (11).

Esta patología se distingue por la existencia de prurito y ácidos biliares elevados, su etiología tiene diversos factores y no es muy comprendido lo que puede resultar en un diagnóstico tardío, mal tratamiento y una existencia de resultados maternos y fetales agravados (34).

Ácidos Biliares

La bilis al inicio de la gestación no sufre ningún cambio; sin embargo, al final

presenta cambios en su composición, el ácido quenodesoxicólico disminuye y el colesterol aumenta, esto favorece en la litogénesis (6%). La expulsión de los ácidos biliares decrece, y esto ayuda a generar una inflamación en el hígado con el aumento de transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y el cambio en el metabolismo de gliceroles; esto junto con la enzima autotaxina aumenta el ácido lisofostatídico, esto cuando llega a los nervios realiza el famoso síntoma de la enfermedad, el prurito (35).

Los ácidos biliares en ayuno aparecen en niveles mínimo en una prueba de sangre, este se considera un marcador para la enfermedad, para su diagnóstico se requiere entre 10 a 14 $\mu\text{mol/l}$; pero, existen factores que van a intervenir en el resultado como las horas de ayuno y características demográficas y obstétricas. La prueba negativa de ácidos biliares en el embarazo no descarta la enfermedad ya que, esta puede estar presente de forma asintomática (8,36).

Estos ácidos biliares están compuestos por distintas concentraciones de sus derivados individuales, como los ácidos primarios (cólico, quendeoxicólico), secundarios (deoxicólico, litocólico, ursodesoxicólico) y conjugados. El rol de los ácidos biliares totales es como medida diagnóstica de la colestasis intrahepática gestacional. Para evaluar estos parámetros se encuentran las pruebas en base a enzimas, radio inmunoensayo, cromatografía, espectrometría, fluorimetría, rayos ultravioletas o en base a electroquímica (36).

Etiología

La colestasis intrahepática gestacional se desarrolla en base a múltiples factores, como se había mencionado anteriormente su etiología no está muy comprendida; sin embargo, algunos factores a destacar son los hormonales, ambientales y genéticos (37).

- Factores hormonales: el embarazo es un proceso donde las hormonas como el estrógeno y la progesterona fluctúan de acuerdo al tiempo de gestación, en cuanto a los estrógenos se ha demostrado que valores elevados, son un factor para que se desarrolle la enfermedad; es por ello que, es muy común observar esta patología en el último trimestre de gestación; de igual manera sucede con los embarazos gemelares, que de por sí al no ser feto único se incrementan todos los valores de los diferentes análisis. La excreción de la sal biliar se asocia a la segregación de ácidos biliares y los estrógenos disminuyen la proteína de esta excreción favoreciendo una resistencia multidroga, lo cual en efecto se traduce al desarrollo de la colestasis intrahepática gestacional. Los metabolitos, producto de la progesterona, también están relacionados al proceso de la enfermedad ya que, inhibe el péptido co-transportador de taurocolato vinculado al sodio (NTCP) y disminuye la circulación de la excreción de la sal biliar, conjunto a esto, existen otros agonistas de los receptores de ácido biliar (FXR), lo cual inducen una colestasis intrahepática gestacional (8,37).
- Factores ambientales: los factores asociados a la parte geográfica, también se han observado factores como concentraciones altas de

cobre y bajas en selenio, zinc y vitamina D (37).

- Factores genéticos: ciertas características de etnia, antecedentes genéticos como mutaciones en algún gen que tiene como función la codificación de las proteínas para el traslado hepatobiliar, predispone que los conductos, los hepatocitos y los transportadores tengan alguna modificación o no funcionen correctamente. Los transportadores más comúnmente afectados son (ABCB4, ABCB11, ATP8B1 y FXR) (8,37).

Pero se debe de mencionar que, en las gestantes, el porqué de la reducción en la formación biliar aún se desconoce, pero está centrada en las altas concentraciones de los estrógenos y de la progesterona; en algunas gestantes dicha reducción no se genera, por lo que hay incremento de ácidos biliares, así como de transaminasas, bilirrubina y tiempo de protrombina, lo cual genera la contractilidad uterina, dando inicio a un trabajo de parto, lo cual posiblemente culmine en un parto pretérmino (38).

Diagnóstico

La parte clínica es de indispensable ayuda para realizar el primer diagnóstico de la enfermedad, esta sintomatología mayormente se presenta en los 2 últimos trimestres; sin embargo, puede darse en el primer trimestre. La señal más importante es la picazón, en las manos y los pies, frecuente en las noches, también se pueden encontrar nódulos pruriginosos conforme la severidad de la enfermedad avanza; a su vez también se encuentra problemas en el oído, párpados y boca. La ictericia puede estar presente en algunos casos como segundo signo, también se ha descrito otros síntomas

como cansancio, anorexia, insomnio, malestares estomacales, presencia de grasa en las heces (esteatorrea) y micción oscura (36,37,39).

Para el diagnóstico secundario se utilizan las pruebas sanguíneas donde el principal factor que se observa alterado son los niveles totales de ácido biliar; sin embargo, como se mencionó previamente se debe tener en cuenta los factores que pueden influenciar en un resultado alterado. Para los niveles séricos, se encuentran de forma creciente el sindecan-1, glipican-3 y el ácido posprandial. Otro valor a considerar para el diagnóstico es la autotaxina (ATX) y el ácido lisofosfatídico (ALF), estos se encuentran en concentraciones altas en la enfermedad; esta ATX nos servirá para el diagnóstico diferencial de otras patologías hepáticas. Las transaminasas también se encontrarán aumentadas sobrepasando hasta más de 20 veces su valor referencial, es importante saber que la alanina transaminasa (ALT) o la transaminasa pirúvica (TGP) son las que tienen mayor confiabilidad a diferencia de otro tipo de transaminasas, la gamma-glutamyl transferasa también se encuentra en la enfermedad, pero como señal de la gravedad del hígado. Además, algunos autores mencionan que la ecografía abdominal es un examen de diagnóstico para corroborar que no se trata de otra enfermedad similar (35,39,40).

Tratamiento

El tratamiento debe ser con un enfoque en aliviar el malestar y evitar las complicaciones; en primer lugar, está la dieta bajo en grasas, los exámenes de sangre para evaluar los valores hepáticos se deben realizar

semanalmente; así mismo, la inducción del parto debe ser entre las semanas 37 a 38. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico (UDCA) es de primera línea en estos casos ya que, disminuye la picazón y reestablece los valores de los análisis, este medicamento tiene buena aceptación de la madre y no resulta tóxico para el feto, lo cual favorece en la reducción de la prematuridad; se recomienda una dosis entre 500 mg a 2 gramos por día. Este medicamento puede producir efectos adversos como náuseas/vómitos y diarreas. La rifampicina también se considera para el alivio de la sintomatología y ayuda al hígado a retomar su función normal, este medicamento es de segunda elección, en caso el primero no funcione; en una situación de colestasis del embarazo con mayor severidad y sin respuesta al UDCA, se puede incluir un tratamiento mixto con estos dos componentes. Existen otros medicamentos que pueden ayudar como tratamiento de la colestasis intrahepática gestacional como, la colestiramina, adenosyl metionina, antihistamínicos, fenobarbital, dexametasona y vitamina K; sin embargo, no existen pruebas suficientes entre el riesgo-beneficio para el binomio (35,37,39).

Efectos maternos y fetales

Para los efectos maternos diversos estudios señalan que aquellas mujeres con la enfermedad tienen mayor riesgo de presentar enfermedades hepáticas y biliares a largo plazo, por ejemplo hepatitis C, cirrosis no asociada al consumo de alcohol, cálculos biliares, colecistitis y pancreatitis no alcohólica; a su vez se demostraron que estas mujeres presentaron con más frecuencia cáncer de mama, hipotiroidismo, colesterol alto y problemas

cardiacos (35).

En caso del feto son parto pretérmino, asfixia perinatal, liquido meconial al nacer, óbito fetal y sufrimiento fetal agudo; todas estas complicaciones estaban asociadas a niveles de ácido biliar mayor a 40 $\mu\text{mol/L}$ a diferente del óbito fetal que se asoció a concentraciones de 100 $\mu\text{mol/L}$ (37,39).

2.3 Definición de términos básicos

Colestasis Intrahepática

Compromiso hepático determinado por reducción de la circulación de bilis iniciando en el hígado y terminando en el sistema biliar. (7).

Colestasis hepática gestacional

Complicación hepática exclusiva de la gestación, caracterizada por presentar prurito y ácidos biliares elevados (15).

Ácidos biliares

Solutos de gran importancia de la bilis. Sustancia producto del catabolismo del colesterol hepático (41).

Parto pre termino

Expulsión del producto entre las 22 y 36 semanas gestacionales (42).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y

VARIABLES

3.1 Formulación

H1: La colestasis intrahepática del embarazo influye en el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.

H0: La colestasis intrahepática del embarazo no influye en el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022.

3.2. Variables y su definición operacional

| Variable | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Categorías y sus valores | Medio de verificación |
|--|---|------------------------|--|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| Independiente Colestasis hepática del embarazo | Patología hepática y exclusiva de la grávida, caracterizada por prurito y concentraciones elevadas de transaminasas o ácidos biliares | Cualitativa | Diagnóstico de colestasis intrahepática Ácidos biliares > 10 $\mu\text{mol/L}$ (12) | Ordinal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Dependiente Parto pretérmino | Parto acontecido antes de las 37 semanas gestacionales | Cualitativa | Parto antes de las 37 semanas | Nominal | Presente Ausente | Historia clínica |
| Características epidemiológicas | | | | | | |
| Edad | Tiempo cronológico desde el nacimiento hasta la fecha | Cuantitativa | Edad en años | Razón | 18 a 50 años | DNI |
| Índice de masa corporal pregestacional | Medida utilizada para evaluar el peso corporal de una mujer antes del embarazo | Cuantitativa | $\text{Peso}/(\text{talla})^2$ | Razón | Kg/m^2 | Historia clínica |

Características obstétricas

| | | | | | | |
|------------------------|--|-------------|---|---------|---|------------------|
| Paridad | Número de partos sea por vía vaginal o por cesárea | Cualitativa | Número de partos | Nominal | Nulípara Primípara Multípara Gran multípara Ninguno | Historia clínica |
| Atenciones pre natales | Número de atenciones recibida por la gestante hasta el momento del parto | Cualitativa | N ^a atenciones pre natales | Nominal | <6 APN >/=6 APN | Historia clínica |
| Edad gestacional | Tiempo que transcurre desde que inicia el embarazo a la fecha | Cualitativa | Parto prematuro en tiempo de duración de la gestación | Nominal | < 28 sem. de embarazo 28 a 32 sem. de embarazo 33 a 36 sem. de embarazo | Historia clínica |

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Enfoque: Cuantitativo.

Tipo de investigación:

Según la intervención del investigador, observacional.

Según el alcance, analítico de cohorte.

Según el número de mediciones de las variables, longitudinal.

Según el momento de recolección de datos, retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Total de Gestantes atendidas en el HMA, entre 2016-2022.

Población de estudio

Gestantes atendidas en el servicio de obstetricia del HMA, entre 2016-2022.

Criterios de elegibilidad

Cohorte I

Criterios de inclusión

- Gestantes entre 18 a 50 años atendidas en el nosocomio y periodo mencionado.
- Gestantes con colestasis intrahepática gestacional.
- Gestantes con historias clínicas completa, legible y ubicable.

Criterios de exclusión

- Gestantes con fertilización in vitro y/o transferencia de embriones.
- Gestantes con diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales o malformaciones congénitas.
- Gestantes fetos múltiples.
- Gestantes con obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.
- Gestantes con hepatitis viral o hepatitis autoinmune.
- Gestantes con citomegalovirus, virus del herpes simple (VHS) y virus de Epstein Barr (VEB).
- Gestantes con hígado graso del embarazo.
- Gestantes con enfermedades hepáticas crónicas.
- Gestantes con trastornos hipertensivos.
- Gestantes con diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
- Gestantes con enfermedad tiroidea.
- Gestantes con enfermedades cardíacas, renales, hematológicas y autoinmunes.
- Gestantes con tuberculosis.
- Gestantes portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Cohorte II

- Gestantes entre 18 a 50 años atendidas en el nosocomio y periodo mencionado.
- Gestantes sin colestasis intrahepática gestacional.
- Gestantes con historias clínicas completa, legible y ubicable.

Criterios de exclusión

- Gestantes con fertilización in vitro y/o transferencia de embriones.
- Gestantes con diagnóstico de anomalías cromosómicas fetales o malformaciones congénitas.
- Gestantes fetos múltiples.
- Gestantes con obstrucción de las vías biliares extrahepáticas.
- Gestantes con hepatitis viral o hepatitis autoinmune.
- Gestantes con citomegalovirus, VHS y VEB.
- Gestantes con hígado graso del embarazo.
- Gestantes con enfermedades hepáticas crónicas.
- Gestantes con trastornos hipertensivos.
- Gestantes con diabetes mellitus pregestacional o gestacional.
- Gestantes con enfermedad tiroidea.
- Gestantes con enfermedades cardíacas, renales, hematológicas y autoinmunes.
- Gestantes con tuberculosis.
- Gestantes portadoras del VIH.

Tamaño de la muestra

Empleo del programa Epidat 4.2. Según Wu et al. (23), se evidencia que el 75.1% de las gestantes que experimentan un parto prematuro también presentan colestasis intrahepática gestacional. Además, la relación entre los grupos será de 1 a 1.

Datos:

| | |
|-------------------------------|---------|
| Riesgo en expuestos: | 75,100% |
| Riesgo en no expuestos: | 55,900% |
| Riesgo relativo a detectar: | 1,343 |
| Razón no expuestos/expuestos: | 1,00 |
| Nivel de confianza: | 95,0% |

Resultados:

| Potencia (%) | Tamaño de la muestra* | | |
|--------------|-----------------------|--------------|-------|
| | Expuestos | No expuestos | Total |
| 80,0 | 96 | 96 | 192 |

Resultado:

$n_1 = 96$: cohorte I.

$n_2 = 96$: cohorte II.

En consecuencia, habrá una muestra de 192 mujeres embarazadas inscritas en el HMA, entre los años 2016-2022 de las cuales 96 gestantes desarrollaran colestasis intrahepática gestacional (cohorte I) y 96 gestantes no lo desarrollarían (cohorte II).

Muestreo o selección de la muestra

Muestreo probabilístico, aleatorio simple. Previamente, se obtendrían dos listas en Excel basadas en la población total de las gestantes de 18 a 50 años, una para aquellas gestantes con colestasis intrahepática gestacional (cohorte I) y otra para aquellas gestantes que no desarrollarían colestasis intrahepática gestacional (cohorte II). Luego, para definir la selección muestral se utilizará la función "aleatorio.entre" para seleccionar al azar a los pacientes de la cohorte I ($n_1 = 96$) y de la cohorte II ($n_2 = 96$). De esta manera, se obtendrá una muestra total de 196 gestantes.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Técnica, encuesta

Instrumento, ficha de recolección de datos:

Sea validado por opinión de expertos.

Sección I: Características epidemiológicas y obstétricas

Evaluación de edad, índice de masa corporal pregestacional, paridad, atenciones prenatales y edad gestacional al momento del parto.

Sección II: CIH

En esta sección se definirá la presencia o ausencia de colestasis intrahepática gestacional.

Sección III: Parto pretérmino

En esta sección se definirá la presencia o ausencia de parto pretérmino.

Procedimiento

- Solicitud de revisión y aprobación del plan a la Universidad San Martín de Porres (USMP) y al HMA. Además, se ingresará por mesa de partes del nosocomio una solicitud de acceso a sus instalaciones
- Una vez obtenida la autorización de las autoridades del HMA a través de la Oficina de Capacitación y Docencia de este establecimiento de salud, y con el permiso del Servicio de Gineco obstetricia, el investigador procederá a la revisión manual del Cuaderno de Alta de Hospitalización del Servicio de Obstetricia Patológica, y de esta manera obtener información de los registros de pacientes que cursaron con colestasis intrahepática gestacional durante el período de estudio y poder obtener los

números de historia clínica y luego solicitar las mismas al archivo de la oficina de Estadística del hospital.

- El proceso de recopilación de datos tendrá un lapso de duración de 4 semanas. Para ello, se asistirá a las instalaciones del nosocomio 2 veces por semana (lunes y viernes) en el horario matutino. La técnica de recolección de la data se realizará mediante la exploración de fuentes primarias como son los historiales médicos de las participantes a fin de evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad y de esa manera poder identificar a las pacientes diagnosticadas con colestasis del embarazo cuyo parto fue atendido en el HMA, entre 2016 al 2022.
- La información recabada será analizada para obtener los resultados.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Uso de software SPSS 26.

Análisis descriptivo

Se describirán las variables numéricas utilizando medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación estándar), mientras que las variables categóricas se presentarán a través de frecuencias absolutas y relativas (%).

Además, para determinar la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en gestantes esta será definida como la cantidad de gestantes que desarrollarían la colestasis intra hepática dividido entre el total de las gestantes atendidas en el servicio de obstetricia del HMA, durante el periodo 2016-2022.

| | | |
|---------------|---|---|
| Prevalencia | | Cantidad de gestantes que desarrollarían la |
| de | | colestasis intra hepática |
| colestasis | | |
| | = | |
| intrahepática | | Total, de las gestantes atendidas en el en el |
| del | | servicio de obstetricia del HMA entre los |
| embarazo | | años 2016-2022 |

Análisis bivariado

Aplicación de Prueba Chi cuadrado y evaluación de RP (Razón de Prevalencia), con significancia del 5%.

Análisis multivariado

Utilización de la regresión de Poisson con varianza robusta. Evaluación del Riesgo Relativo ajustado (RRa) acompañado de intervalos de confianza del 95%. Se tendrá en consideración un nivel de significancia del 5%.

Uso de tablas y gráficos para presentar resultados.

4.5 Aspectos éticos

- Solicitud de revisión y aprobación del proyecto al Comité de Ética de la USMP y del HMA.
- Se codificarán los instrumentos para resguardar la confidencialidad de las pacientes; además en ningún momento se registrarán los nombres, apellidos o algún dato que permita su identificación.

- La información recolectada será encriptada, para evitar la divulgación de datos sin fines científicos. El investigador será el único que podrá decodificar la información.

CRONOGRAMA

| Fases \ Meses | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Septiembre | Octubre |
|--------------------------------------|------|-------|-------|--------|------------|---------|
| Aprobación del plan de investigación | | | | | | |
| Recolección de Datos | | | | | | |
| Procesamiento y análisis de datos | | | | | | |
| Elaboración del informe | | | | | | |

PRESUPUESTO

| PRESUPUESTO | | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Concepto | Costos | Costo total |
| Personal | | 1400 |
| Secretaria | 400 | |
| Digitador | 300 | |
| Corrector | 150 | |
| Analista estadístico | 550 | |
| Servicios | | 1610 |
| Movilidad | 500 | |
| Alimentación (refrigerio) | 650 | |
| Fotocopias, anillado, empastado | 200 | |
| Internet | 160 | |
| Autorización del hospital | 100 | |
| Suministros, Insumos | | 3150 |
| Papel | 50 | |
| Folder, archivador, sobres manila | 50 | |
| CD, USB | 50 | |
| PC | 2000 | |
| Otros | 1000 | |
| Total | | 6160 |

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización Mundial de la Salud. Suiza: Parto pretérmino. [Internet] [Citado 02 mayo 2024]. [Online].; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Walani S. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2020; 150(1): p. 31-33. [Citado 1 de Mayo 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>.
3. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Human Development* [Internet]. 2020; 150(1): p. 1-8. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: [https://pdf.sciencedirectassets.com/271277/1-s2.0-S0378378220X00107/1-s2.0-S0378378220306484/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEPH%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2FwEaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIGAF](https://pdf.sciencedirectassets.com/271277/1-s2.0-S0378378220X00107/1-s2.0-S0378378220306484/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEPH%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2F%2FwEaCXVzLWVhc3QtMSJGMEQCIGAF).
4. Suman V, Luther E. Preterm Labor [Internet]: StatPearls [Citado 1 de mayo 2024]; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536939/>.
5. Ohuma E, Moller A, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet* [Internet]. 2023; 402 (10409): p. 1261-1271. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
6. Deng K, Liang J, Mu Y, Liu Z, Wang Y, Li M, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9 million

- women. *The Lancet* [Internet]. 2021; 9(9): p. 1226-1241. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00298-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00298-9/fulltext).
7. Arthuis C, Diguisto C, Lorphelin H, Dochez V, Simon E, Perrotin F. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 ; 15(2): p. 1-10. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228213>.
 8. Xiao J, Li Z, Song Y, Sun Y, Shi H, Chen D, et al. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. [Internet]. 2021; 1(1): p. 1-10. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible de: <https://doi.org/10.1155/2021/6679322>.
 9. Gao X, Ye M, Li J, Chen W, Lu X, Nie G, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Scientific Reports* [Internet]. 2020; 10(16307): p. 1-10. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-73378-5>.
 10. Walker K, Chappell L, Hague W, Middleton P, Thornton J. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020; 7(7): p. 1-15. [Citado 1 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389072/>.
 11. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *Journal of Clinical Medicine*. [Internet]. 2020; 9(1): p. 1361-1368. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible de:

<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9051361>.

12. Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de práctica clínica y de procedimientos en obstetricia y perinatología [Internet]. Instituto Nacional Materno Perinatal; 2023. [Citado 1 de mayo del 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5116461/Gu%C3%ADas%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%ADnica%20y%20de%20Procedimientos%20en%20Obstetricia%20y%20Perinatolog%C3%ADa%202023.pdf>.
13. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Annals of Translational Medicine*. [Internet]. 2020; 8(23): p. 1574-1579. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/atm-20-4879>.
14. Ma Z, Liu Y, Chai L, Jin G, Sun Y, Zhou S, et al. Metabolic changes in bile acids with pregnancy progression and their correlation with perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnant patients. *Scientific Reports*. [Internet]. 2023; 13(1): p. 1608-1612. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22974-8>.
15. Sarker M, Ramirez A, DeBolt C, Ferrara L. Beyond stillbirth: association of intrahepatic cholestasis of pregnancy severity and adverse outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2022; 227(3): p. 517-121. [Citado 29 de Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.013>.
16. Granese R, Calagna G, Alibrandi A, Martinelli C, Romeo P, Filomia R, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy.

- Journal of Clinical Medicine [Internet]. 2023; 12(13): p. 4407-4411. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22974-8>.
17. Zhe H, Tang H, Fang J, Dai H, Zhao H, Xu S, et al. A Chinese longitudinal maternity cohort study (2013–2021) on intrahepatic cholestasis phenotypes: Risk associations from environmental exposure to adverse pregnancy outcomes. *Journal of Hazardous Materials*. [Internet]. 2024; 1(1): p. 463-437. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132915>.
 18. Xu T, Zhang Y, Chen D, Deng X, Mao C, Xu J, et al. Risk-stratified management strategies for intrahepatic cholestasis of pregnancy: A tertiary center population review over nearly 5 years. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. [Internet]. 2024; 164(1): p. 219-226. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijgo.14987>.
 19. Estin M, Campbell A, Watkins V, Dotters-Katz S, Brady C, Federspiel J. Risk of stillbirth in United States patients with diagnosed intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2023; 229(4): p. 453-458. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.06.036>.
 20. Chen Y, Zhang H, Ning W, Chen Y, Wen C. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology*. [Internet]. 2023; 23(1): p. 1-16. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02652-3>.
 21. Nneji C, Jing X, Chigbo S. Pregnancy outcomes following antenatal screening for intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). *Taiwanese*

- Journal of Obstetrics and Gynecology. [Internet]. 2023; 62(6): p. 809-816. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2023.09.001>.
22. Aytug H, Atlihan U, Ata C, Erkilinc S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its association with preeclampsia and gestational diabetes: a retrospective analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics. [Internet]. 2023; 1(1): p. 1-19. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07507-0>.
23. Wu K, Yin B, Li S, Zhu X, Zhu B. Prevalence, risk factors and adverse perinatal outcomes for Chinese women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a large cross-sectional retrospective study. Annals of Medicine. [Internet]. 2022; 54(1): p. 2966-2974. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2136400>.
24. Frank M, Sgayer I, Yaron L, Shnaider O, Odeh M, Bornstein J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy — prevalence and ethnic distribution in northern Israel. Ginekologia Polska. [Internet]. 2022; 93(7): p. 578-584. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: [10.5603/GP.a2021.0172](https://doi.org/10.5603/GP.a2021.0172).
25. Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Omeroglu I, Ekin A. Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. [Internet]. 2022; 68(3): p. 1-15. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322022000300003#:~:text=http%3A//dx.doi.org/10.31403/rpgo.v68i2428%C2%A0.

26. Gök K, Özgül A, Yılmaz E, Gök N, Bostancı M, Özden S. Evaluation of Perinatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Haydarpaşa Numune Medical Journal*. [Internet]. 2022; 62(1): p. 82-86. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: [10.14744/hnhj.2022.34654](https://doi.org/10.14744/hnhj.2022.34654).
27. Yule C, Holcomb D, Kraus A, Brown C, McIntire D, Nelson D. Cholestasis: A Prospective Study of Perinatal Outcomes and Time to Symptom Improvement. *American Journal of Perinatology*. [Internet]. 2021; 38(5): p. 414-420. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1717076>.
28. Sitaula D, Timalina S, Sharma B, Pokharel B, Thapa R. Prevalence and Pregnancy Outcomes of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Journal of Nepal Health Research Council*. [Internet]. 2021; 19(2): p. 321-326. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v19i2.3455>.
29. Tessore I, Pacheco A, Zamory E. Colestasis intrahepática del embarazo: asociación entre factores de riesgo y elevación de ácidos biliares. *Bioinforma Digital*. [Internet]. 2021; 1(1): p. 1-4. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2022/01/PG-COLESTASIS-INTRAHEP%C3%81TICA-DEL-EMBARAZO-ASOCIACI%C3%93N-ENTRE.pdf>.
30. Crescente S, López A. Colestasis intrahepática del embarazo: relación entre niveles de ac. Biliares, transaminasas y bilirrubina con resultados perinatales durante el año 2020 en hospital materno provincial. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*. [Internet]. 2021; 78(1): p. 1-12. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en:

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/med/article/view/34919>.

31. Guszczynska-Losy M, Wender-Ozegowska E, Przemyslaw W, Kedzia M. Evaluation of predictive value of biochemical markers for adverse obstetrics outcomes in pregnancies complicated by cholestasis. *Gynekologia Polska*. [Internet]. 2020; 91(5): p. 269-276. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: [10.5603/GP.2020.0051](https://doi.org/10.5603/GP.2020.0051).
32. Gardiner F, McCuaig R, Arthur C, Carins T, Morton A, Laurie J, et al. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review. *Obstetric Medicine*. [Internet]. 2019; 12(3): p. 123-128. [Citado 29 Abril 2024]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1753495X18797749>.
33. Luo M, Wang L, Yao H, Wen Y, Cao D, Shen W, et al. Diagnostic and prognostic value of blood inflammation and biochemical indicators for intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chinese pregnant women. *Scientific Reports*. [Internet]. 2022; 12(1): p. 20829-20833. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22199-9>.
34. Smith D, Rood K. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. [Internet]. 2020; 63(1): p. 134-151. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000495>.
35. Arriaga A, Rosales L, Martínez L, Pérez Y, Jiménez S, Marcial A, et al. Colestasis intrahepática del embarazo Un reto más para la obstetricia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. [Internet]. 2021; 64(3): p. 20-36. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2021.64.3.03>.

36. Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud C. Ácidos biliares séricos totales o perfil de ácidos biliares séricos, o ambos, para el diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo. *Cochrane*. [Internet]. 2019; 7(1): p. 1-9. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012546.pub2>.
37. Murillo M, Jiménez S, Kagi M. Colestasis intrahepática del embarazo. *Revista Médica Sinergia*. [Internet]. 2020; 5(11): p. 1-12. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i11.600>.
38. García M, García A, Pérez C, Grande J, Hernández J, de la Fuente P. Colestasis intrahepática del embarazo: diagnóstico y manejo. *Prog Obstet Gineco* [Internet]. 2005; 48(4): p. 189-191. [Citado 24 de mayo 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-progresos-obstetricia-ginecologia-151-pdf-13074113>.
39. Yanque O. Colestasis Intrahepática gestacional. *Revista Peruana de Investigación en Salud*. [Internet]. 2020; 4(1): p. 37-42. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/608>.
40. Gümüs B, Özler S. Increased syndecan-1 and glypican-3 predict poor perinatal outcome and treatment resistance in intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. [Internet]. 2020; 19(3): p. 271-276. [Citado 30 Abril 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.001>.
41. Arora S, Huria A, Goel P, Kaur J, Dubey S. Maternal and fetal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy at tertiary care institute of North India.

Indian J Med Sci [Internet]. 2021; 73(1): p. 335-339. [citado 15 marzo 2024].
Disponibile en: <https://ijmsweb.com/maternal-and-fetal-outcome-in-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy-at-tertiary-care-institute-of-north-india/>.

42. Aftab N, Faraz S, Hazari K, Mahgoub F. Maternal and Fetal Outcome in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Multicultural Society Conducted at a Tertiary Care Hospital in Dubai. Dubai Med J [Internet]. 2021; 4(1): p. 53-59. [citado 15 marzo 2024]. Disponibile en: <https://karger.com/dmj/article/4/1/53/116997/Maternal-and-Fetal-Outcome-in-Intrahepatic>.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Pregunta de investigación | Objetivos | Hipótesis | Tipo y diseño de estudio | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección de datos |
|--|--|--|---|---|---|
| <p>¿Es la colestasis intrahepática gestacional un factor asociado al parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022?</p> | <p>Objetivo general: Determinar la asociación entre la colestasis intrahepática gestacional y el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022.</p> <p>Objetivos específicos: Identificar la frecuencia de parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022. Determinar la prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022. Identificar los casos de colestasis intrahepática gestacional en parto pretérmino y parto a término en gestantes atendidas en el HMA, 2016-2022. Describir las características epidemiológicas y obstétricas de las gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022.</p> | <p>H1: La colestasis intrahepática gestacional influye en el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022.</p> <p>H0: La colestasis intrahepática gestacional no influye en el parto pretérmino en gestantes atendidas en el HMA , 2016-2022.</p> | <p>Enfoque de investigación: Cuantitativo Según la intervención del investigador, observacional Según el alcance, es de tipo analítico de cohorte Según el número de mediciones de la o las variables de estudio, es un estudio longitudinal Según el momento de la recolección de datos, será de tipo retrospectivo.</p> | <p>Población de estudio: Gestantes atendidas en el HMA , durante el periodo 2016-2022.</p> <p>Muestra: 192 gestantes Procesamiento y análisis de datos: Frecuencias relativas, absolutas, medidas de tendencia central, chi cuadrado, (RP) Razón de prevalencia, regresión de Poisson y (RRa) Riesgo Relativo ajustado.</p> | <p>Técnica de investigación: Encuesta.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos.</p> |

2. Instrumento de recolección de datos

Colestasis intra hepática del embarazo como factor asociado al parto pretérmino en gestantes atendidas en el Hospital María Auxiliadora, 2016-2022

Fecha: / /

ID: _____

Sección I: Características epidemiológicas y obstétricas

Edad: _____ años.

| | | |
|---------------------------|--|-----|
| Índice de masa corporal | Bajo peso (<18.5 kg/m ²) | () |
| pregestacional: | Peso normal (18.5 – 24.9 kg/m ²) | () |
| _____ kg/m ² . | Sobrepeso (25-29.9 kg/m ²) | () |
| | Obesidad (≥30 kg/m ²) | () |

| | | |
|---------------|----------------|-----|
| Paridad: | Nulípara | () |
| _____ partos. | Primípara | () |
| | Múltipara | () |
| | Gran múltipara | () |

| | | |
|------------------------|---------|-----|
| Atenciones prenatales: | Ninguna | () |
| _____. | <6 APN | () |
| | ≥6 APN | () |

| | | |
|---------------------|---------------|-----|
| Edad gestacional al | <28 semanas | () |
| momento del parto: | 28-32 semanas | () |
| _____ semanas. | 33-36 semanas | () |

Sección II: Colestasis intra hepática del embarazo

| | | |
|---------------------------|----|-----|
| Colestasis intrahepática: | Si | () |
| | No | () |

Sección III: Parto pretérmino

| | | |
|-------------------|----|-----|
| Parto pretérmino: | Si | () |
| | No | () |

