

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Segunda Especialidad
Profesional de Médico Especialista en **GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**“NIVEL SÉRICO DE ÁCIDOS BILIARES COMO PREDICTOR DE EFECTOS
ADVERSOS PERINATALES EN COLESTASIS INTRAHEPÁTICA
GESTACIONAL”**

AUTORA:

CLAUDIA CRISTINA BAZÁN REÁTEGUI

ASESOR

Dr. CÉSAR HERRERA GUTIERREZ

TRUJILLO – PERÚ

2020

GENERALIDADES

1. Título:

“Nivel sérico de ácidos biliares como predictor de efectos adversos perinatales en colestasis intrahepática gestacional.”

2. Equipo Investigador:

2.1. Autor(a):

Claudia Cristina Bazán Reátegui: Residente de tercer año del Servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

2.2. Asesor(a):

Dr. César Herrera Gutierrez: Médico Asistente Ginecólogo Obstetra del Servicio de Gineco - Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

3. Tipo de Investigación:

3.1. De acuerdo a la orientación o Finalidad: Aplicada

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítica

4. Área o Línea de Investigación:

Ginecología y Obstetricia.

5. Unidad Académica:

Escuela de Post grado de la Universidad Privada Antenor Orrego.

6. Institución y Localidad donde se desarrollará el Proyecto:

6.1. Institución: Hospital Víctor Lazarte Echeagaray

6.2. Localidad: Distrito de Trujillo, Provincia de Trujillo, Departamento de La Libertad.

7. Duración total del Proyecto:

7.1. Fecha de Inicio: 01 de Noviembre del 2019.

7.2. Fecha de Término: 30 de Abril del 2020.

II. PLAN DE INVESTIGACION

Resumen

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la enfermedad hepática específica del embarazo más común, que conduce principalmente a una mayor mortalidad perinatal y se caracteriza por prurito y niveles elevados de ácidos biliares y transaminasas. Los efectos adversos de la CIG en el feto incluyen elevación en el riesgo de parto prematuro, líquido amniótico teñido de meconio, asfixia o síndrome de dificultad respiratoria, ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y, en casos extremos sufrimiento y muerte fetal. El presente estudio de tipo cohortes retrospectivo, aleatorizado tiene como objetivo valorar pacientes gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática a quienes se les dosará ácidos biliares clasificándolas en dos grupos de acuerdo con el nivel sérico que presenten al momento del parto. El primer grupo estará constituido por pacientes con valores de 10 - 40 $\mu\text{mol/L}$ (elevación leve), y el segundo grupo con valores superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$ (elevación severa). El objetivo de la investigación será determinar si el nivel sérico de ácidos biliares superior a 40 $\mu\text{mol/L}$ constituye un factor predictor de efectos adversos perinatales. Los datos serán analizados en el programa SPSS 25, el análisis se realizará mediante la prueba de chi cuadrado. Los resultados con una $p < 0,05$ se considerarán estadísticamente significativos.

Palabras clave: colestasis intrahepática gestacional, ácidos biliares, efectos adversos perinatales.

1. Introducción:

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es el trastorno hepático específico más común del embarazo. Aparece clásicamente en el tercer trimestre con prurito, niveles elevados de transaminasas séricas y altos niveles de ácidos biliares en suero; generalmente es diagnosticada tras la exclusión de otras etiologías de colestasis. Los síntomas y las anomalías bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto, pero pueden reaparecer en embarazos posteriores. La enfermedad es multifactorial; factores genéticos, hormonales y ambientales pueden desempeñar un papel importante. La incidencia es mayor en gestaciones múltiples y entre ciertas poblaciones étnicas, particularmente las mujeres latinas. La incidencia de esta patología varía en todo el mundo entre el 0,2% y el 25% con la mayor prevalencia hasta el 25% en razas procedentes de Chile en América del Sur. En el continente europeo prevalece Suecia, y el China, se considera común con una incidencia de 2.3% a 6.0%¹⁻².

La causa del prurito en la CIG no se comprende completamente, aunque se han identificado varios posibles pruritógenos. Se ha establecido durante mucho tiempo que los ácidos biliares pueden provocar picazón, cuando se aplican a la piel, y la reducción de sus niveles séricos con el uso de tratamiento con ácido ursodesoxicólico (UDCA) se refleja en una reducción en la intensidad de la picazón. Existe cierta evidencia experimental del papel de los ácidos biliares en el prurito, ya que se ha demostrado que el ácido desoxicólico (DCA) secundario del ácido biliar activa el receptor acoplado a la proteína G en las neuronas aferentes cutáneas, provocando así una respuesta mediante rascado³.

La CIG tiene una etiología multifactorial con una interacción de factores ambientales y endocrinos en individuos genéticamente predispuestos. Las influencias genéticas son importantes en aproximadamente el 15% de los casos. La evidencia de esto incluye la mayor tasa de CIG en parientes de primer grado y diferencias en prevalencia entre grupos de

etnias. Los principales genes responsables están relacionados con la excreción del ácido biliar, e incluyen aquellos que regulan la bomba de salida de sales biliares (BSEP) y transporte de fosfolípidos (ABCB4, ATP8B1). Los factores de riesgo incluyen edad materna avanzada, antecedentes de colestasis secundaria a anticonceptivos orales y antecedentes personales o familiares de CIG. Algunos estudios sugieren una mayor prevalencia en pacientes con hepatitis C, colelitiasis y enfermedad del hígado graso no alcohólico⁴⁻⁵.

Para la mayoría de las mujeres, aunque habrá un ligero aumento en los niveles séricos de ácido biliar a medida que avanza la gestación, se mantendrán por debajo del límite superior del rango de referencia normal (generalmente 10 a 14 $\mu\text{mol/L}$). Sin embargo, en pacientes con colestasis intrahepática, se ha dispuesto un acuerdo general sobre los niveles totales de ácido biliar (TBA) $> 10 \mu\text{mol/L}$ y $< 40 \mu\text{mol/L}$ considerándose leves, mientras que los niveles de TBA $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ se asocian a enfermedades graves. Recientemente, se han publicado más estudios y han arrojado resultados diferentes y controvertidos. El aumento de los ácidos biliares en la unidad feto-placentaria que ocurre en la CIG tiene múltiples efectos perjudiciales en la placenta. Se ha demostrado que las placentas de mujeres con CIG están asociadas con anomalías morfológicas, como una mayor aparición de nudos sincitiales, que se cree que representan áreas de apoptosis, espacio intervelloso reducido y vasos sanguíneos más pequeños⁶⁻⁷.

Los riesgos fetales en la CIG incluyen parto prematuro espontáneo, tinción de meconio de líquido amniótico y frecuencia cardíaca anormal intraparto en más de un tercio de los casos. La morbilidad perinatal atribuible a prematuridad se ha detectado en 10% a 15% de los recién nacidos⁸⁻⁹. La consecuencia más preocupante es el riesgo aumentado de 3 a 5 veces para muerte fetal intrauterina. Las causas de sufrimiento y muerte fetal en la CIG aún no han sido completamente dilucidadas, pero se ha descrito hipoxia placentaria aguda debido a contractilidad uterina anormal y vasoconstricción de las venas coriónicas, así como

alteraciones en la función de los cardiomiocitos fetales debido a la elevación del ácido biliar los niveles que parecen jugar un papel central. La reducida capacidad fetal para eliminar los ácidos biliares a través de la placenta y altos niveles de ácido biliar hallados, se asocian a frecuencia mayor de sufrimiento fetal, en particular con niveles superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁰.

La etiopatogenia de las complicaciones fetales de la CIG todavía sigue siendo objeto de una extensa investigación. Se cree generalmente que estas complicaciones están estrechamente relacionadas con los niveles sistémicos maternos elevados de TBA. El conocimiento de las concentraciones séricas maternas de TBA permite solo una estimación aproximada de los niveles de TBA en el compartimiento fetal, sin embargo, el impacto de la severidad en la elevación de los ácidos biliares en el resultado neonatal no está bien definido¹¹.

Glantz y col. distinguieron entre formas leves y graves, considerando que 40 $\mu\text{mol/L}$ es un umbral por encima del cual aumenta considerablemente la incidencia de complicaciones fetales⁹. Sin embargo, los efectos adversos perinatales también pueden ocurrir con niveles de TBA prácticamente fisiológicos. Esto puede explicarse por el efecto acumulativo de los ácidos biliares en el feto o por el hecho de que las concentraciones de TBA materna podrían no reflejar con precisión la situación real en el compartimiento fetal. La investigación futura sobre otros marcadores que reflejen con mayor precisión los riesgos fetales está altamente justificada¹²⁻¹³.

Cui y col. en su metanálisis sobre niveles de ácido biliar y riesgo de resultados perinatales adversos en colestasis intrahepática del embarazo, hallaron que comparado con pacientes con TBA sérica <40 $\mu\text{mol/L}$, la CIG severa (TBA \geq 40 $\mu\text{mol/L}$) se asoció con un riesgo significativamente mayor de resultados fetales adversos (RR: 1.96; IC 95%, 1.63–2.35), incluyendo parto pretérmino (RR: 2.23; IC 95%, 1.51–3.29), líquido amniótico teñido de meconio (RR: 2.27; IC 95%, 1.81–2.85),

y asfisia o síndrome de distrés respiratorio (RR: 1.67; IC 95%, 1.18–2.36)¹⁴.

Kawakita y col. en su estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico describió de 233 mujeres con CIG, 152 mujeres con niveles de TBA 10–39.9 $\mu\text{mol/L}$, 55 tenían TBA 40–99.9 $\mu\text{mol/L}$, y 26 tenían TBA 100 $\mu\text{mol/L}$. Estas elevaciones fueron asociadas a su vez con valores altos transaminasas hepáticas y el nivel total de bilirrubina ($P < 0,05$), así como también con edad gestacional más precoz al momento del diagnóstico y el uso de ácido ursodesoxicólico. Tras el ajuste de los factores de confusión, el aumento del nivel de TBA (40–99.9 y 100 $\mu\text{mol/L}$) no se asoció con una mayor tasa de morbilidad neonatal compuesta, ingreso en la UCIN, hiperbilirrubinemia, SDR o TTN, y uso de ventilación mecánica. Sin embargo, aumentó el nivel de TBA (40–99.9 y 100 $\mu\text{mol/L}$) se asoció con mayor riesgo de líquido amniótico teñido de meconio. Por otro lado, se reportaron 4 casos de muerte fetal, todos los cuales tenían nivel TBA 100 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁵.

De acuerdo con la revisión sistemática de Ovadia y col. de 23 estudios para evaluar las asociaciones entre marcadores bioquímicos y resultados adversos neonatales. Este metanálisis advirtió una prevalencia de muerte fetal de 13% para embarazos únicos con TBA menos de 40 $\mu\text{mol/L}$ versus 28% en casos con TBA de 40–99 $\mu\text{mol/L}$, y versus 44% en casos TBA de 100 $\mu\text{mol/L}$ o más. De esta manera proporciona evidencia de una asociación con un riesgo significativamente mayor de muerte fetal para mujeres con niveles séricos totales de ácidos biliares de 100 $\mu\text{mol/L}$ o más. El parto prematuro iatrogénico es un importante contribuyente a la mayor prevalencia de prematuridad en colestasis intrahepática del embarazo (para mujeres con cualquier concentración de ácido biliar) que, en embarazos de control, aunque la prevalencia de parto prematuro espontáneo aumenta con mayores concentraciones totales de ácido biliar¹⁶. De forma similar, Mohan en su revisión no reportó diferencias significativas en las tasas de muerte fetal en CIG en comparación con población sin diagnóstico de CIG. Sin embargo, describió un mayor

riesgo de parto prematuro en la población con CIG en comparación con la población de referencia; directamente relacionados con inducción de parto y partos por cesárea¹⁷.

García-Flores y col. realizaron un estudio observacional prospectivo en el que describieron que 47 pacientes con CIG de una población de 145 pacientes, mostraron una mayor tasa de ingreso a la UCIN (14/42 vs. 6/98, $p < 0,001$) y morbilidad neonatal global (13/42 vs. 9/98, $p = 0,002$). Asimismo, las pacientes con CIG severa (ácidos biliares $>40 \mu\text{mol/l}$) mostraron una tasa más alta de líquido amniótico teñido con meconio (0/28 frente a 4/14, $p = 0,009$), ingreso a UCIN (9/34 vs 11/17, $p = 0,01$) y morbilidad global neonatal (5/32 vs 8/17, $p = 0,02$). En esta serie, se puede observar que solo el 32.4% de todas las pacientes embarazadas que consultan por prurito fueron diagnosticadas como CIG debido a la elevación de ácidos biliares¹⁸.

Mediante un estudio de cohortes retrospectivo, Puljic evaluó 1.604.386 embarazos únicos no anómalos entre 34 y 40 semanas de gestación con y sin colestasis intrahepática del embarazo para valorar el riesgo de muerte fetal y neonatal por cada semana adicional de manejo expectante. Concluyó que el riesgo de mortalidad al optar por el parto es menor que el riesgo de un manejo expectante a las 36 semanas de gestación (4,7 frente a 19,2 por 10.000). El riesgo de un manejo expectante sigue siendo mayor que el parto y continúa aumentando por semana de gestación más allá de las 36 semanas. El riesgo de manejo expectante en mujeres con CIG alcanza un nadir a las 35 semanas (9.1 por 10,000; IC 95%, 1.4–6.9) y aumenta a las 36 semanas (19.2 por 10,000; IC 95%, 7.6–30.8)¹⁹⁻²⁰.

La falta de consenso en los criterios diagnósticos contribuye a las diferencias en el manejo de la CIG. El Departamento de Salud del Gobierno de Australia Occidental y la Academia Royal de Gineco-Obstetras (RCOG) definen la CIG como prurito obstétrico acompañado de la elevación inexplicable de las pruebas de función hepática o de las concentraciones de ácidos biliares, indicando que cualquier valor por

encima del límite superior de lo normal para el embarazo de transaminasas, gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) o ácido biliar se pueden utilizar. RCOG afirma que sólo se puede confirmar el diagnóstico después de la resolución de los síntomas y valores de laboratorio posparto, y todas las guías recomiendan reconsiderar el diagnóstico de CIG en presencia de persistencia de anomalías de laboratorio después del parto. La Comunidad de Práctica Materna y Neonatal de Australia Meridional fue la primera guía en dividir la CIG en leve (ácido biliar de 10 a 40 mmol / L) y formas graves (> 40 mmol / L); señalando que si bien las concentraciones de ácidos biliares > 10 mmol / L son sugerentes, los valores > 15 mmol / L son diagnósticos²¹⁻²⁵.

En el estudio observacional prospectivo más grande de Suecia se identificaron 693 casos de CIG entre 45 485 embarazos, observándose un aumento de 1 a 2% en el riesgo de parto prematuro espontáneo, casos de asfixia (definidos como cesárea debido a asfixia, puntaje de Apgar <7 a 5 min o pH del cordón arterial <7,05), o tinción de meconio del líquido amniótico, placenta y/o membranas, por cada micromol adicional por litro de ácidos biliares en suero materno. Sin embargo, este estudio no encontró un aumento en los resultados adversos de la CIG leve y niveles moderadamente elevados de ácido biliar (10–40 µmol/l) en comparación con mujeres que presentaron prurito con niveles normales de ácido biliar (<10 µmol/l)²⁶.

Estudios más pequeños de Finlandia, Lituania y en una población latina estadounidense mostraron resultados similares. Curiosamente, un estudio retrospectivo en otra población latina estadounidense no informó correlación de los ácidos biliares maternos y las tasas de complicaciones fetales²⁶. Un reciente estudio retrospectivo de los Países Bajos en el año 2015 analizó el resultado de 215 mujeres con CIG que se clasificó como leve (TBA 10-39 µmol/l), moderada (TBA 40–99 µmol/l) y graves (TBA > 100 µmol/l). El parto prematuro espontáneo (19.0%), el líquido teñido de meconio (47.6%) y la muerte perinatal (9.5%) ocurrieron significativamente más a menudo en casos con CIG grave²⁷.

Los ácidos biliares ingresan a la circulación materna después del paso placentario y se excretan a través del sistema gastrointestinal. La razón de riesgo de muerte intrauterina es del 1,2% en los pacientes con CIG sin tener en cuenta el uso de ácido ursodesoxicólico (ACUD) y puede ocurrir incluso si el perfil biofísico fetal y los parámetros Doppler son normales. Esto puede sugerir que los ácidos biliares depositados en los hepatocitos maternos y el transporte desordenado de ácidos biliares en la placenta y los hepatocitos de la madre pueden ser la razón del resultado gestacional no mejorado a pesar del uso de UDCA, que disminuye los valores totales de ácidos biliares²⁸⁻²⁹.

El ácido ursodesoxicólico, ácido biliar natural presente en pequeñas cantidades en humanos, es el agente más ampliamente estudiado en el tratamiento de la CIG. La revisión Cochrane concluyó que el tratamiento con ACUD mejora significativamente los síntomas (reducción de prurito) y la función hepática anormal, y recientemente se ha encontrado que tiene cierto efecto sobre la morbilidad neonatal, con el potencial de disminuir el sufrimiento fetal y la asfixia³⁰⁻³². Tiene varias acciones que resultan en la mejora de la colestasis, incluido el aumento en la excreción de ácidos biliares a través de la regulación positiva de enzimas metabolizadoras hepáticas y transportadores de ácidos biliares, estimulación de la secreción hepatocelular alterada por mecanismos postranscripcionales, estabilización de la membrana plasmática y protección de colangiocitos del epitelio biliar contra la citotoxicidad de la bilis³³⁻³⁴.

El tratamiento de la PIC debe individualizarse y tener en cuenta la edad gestacional, los índices bioquímicos sanguíneos, la atención materna, y el manejo neonatal. El único método comprobado para prevenir la mortalidad fetal en la CIG es el parto pues las pruebas prenatales por sí solas no parecen reducir el riesgo de muerte fetal en mujeres con CIG. Afortunadamente, estudios recientes han demostrado que la inducción del parto prematuro para CIG no conduce a un mayor riesgo de partos por cesárea³⁵.

El dilema en el manejo se enfrenta cuando la aparición de la CIG es precoz. Abordar un caso de PIC de inicio temprano mediante un parto prematuro iatrogénico se asocia con mayor frecuencia a la aparición de complicaciones relacionadas con la prematuridad sin mejorar su pronóstico. Por otro lado, si se usa un manejo expectante y el embarazo continúa alrededor del término, permitir que el feto permanezca en un ambiente intrauterino tóxico, puede resultar en resultados perinatales adversos e incluso muerte fetal. El objetivo es alcanzar un punto medio para la madre y el niño con el fin de seleccionar el momento adecuado y el modo de interrupción del embarazo con el fin de obtener la mayor reducción de los resultados perinatales adversos³⁶.

En vista de que el tiempo de tratamiento de los pacientes con PIC de inicio temprano suele ser más prolongado, vale la pena seguir estudiando cuánto tiempo debería ser más prolongado. Se encontró que la inducción temprana del trabajo de parto a las 37 semanas de gestación estaba justificada en la CIG de alto riesgo ($TBA \geq 40 \mu\text{mol/L}$) y solo se encontró una reducción del peso al nacer en comparación con las mujeres con niveles más bajos de ácidos biliares séricos. Un metaanálisis reciente ha demostrado que el seguimiento estrecho de los pacientes con PIC y el tratamiento con ACUD son beneficiosos y contribuyen con una reducción de la tasa de resultados adversos del embarazo comunicados en los últimos años³⁷⁻³⁸.

En el Perú no se cuenta con la estimación de prevalencia por la carencia de estudios. En un estudio realizado en el Hospital Santa Rosa de Lima, la prevalencia de CIG durante los años 2013 a 2015 fue de 0.01% de con 79% de pacientes en el rango de 19-34 años y encontrándose que el 100% desarrolló CIG en el tercer trimestre de gestación³⁹.

Debido a la escasa investigación que se encuentra en la realidad nacional y local surge la necesidad de estudiar las variables antes mencionadas, con lo que se contribuirá a reforzar la data vigente, así como la posibilidad

de establecer protocolos de diagnóstico y tratamiento a nivel institucional y/o local.

En el Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, se presentan alrededor de treinta casos de colestasis intrahepática gestacional anualmente, los cuales se han visto relacionados a neonatos con presencia de líquido amniótico teñido de meconio, óbito fetal, partos prematuros y hospitalizaciones en UCI neonatal. Es por todo ello que se plantea la siguiente interrogante como problema de investigación para establecer una posible asociación y consecuentemente acceder a la posibilidad de estandarizar guías de práctica clínica locales.

2. Enunciado del problema:

¿Es el nivel sérico de ácido biliares mayor de 40 $\mu\text{mol/L}$ factor predictor de efectos adversos perinatales en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo noviembre 2019 – abril 2020?

3. Objetivos:

3.1. Objetivo General:

Determinar el nivel sérico de ácido biliares mayor de 40 $\mu\text{mol/L}$ como factor predictor de efectos adversos perinatales en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo noviembre 2019 – abril 2020.

3.2. Objetivos Específicos:

- Determinar la incidencia de efectos adversos perinatales en gestantes con valores totales de ácidos biliares entre 10-40 $\mu\text{mol/L}$.
- Determinar la incidencia de efectos adversos perinatales en gestantes con valores totales de ácidos biliares mayores de 40 $\mu\text{mol/L}$.

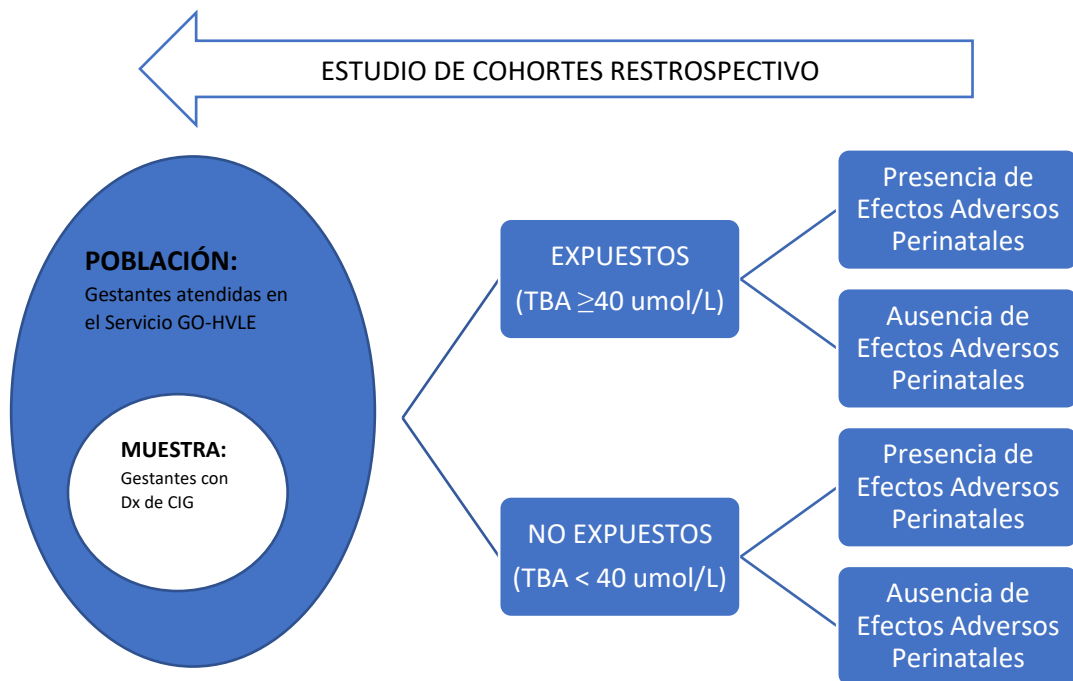
4. Hipótesis:

El nivel sérico de ácidos biliares mayor a 40 $\mu\text{mol/L}$ constituye un factor predictor de efectos adversos perinatales en gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo noviembre 2019 – abril 2020.

5. Material y método:

5.1. Diseño de estudio.

- **Tipo de Estudio:** El presente estudio corresponde a un diseño: analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo.
- **Diseño específico:** Cohortes retrospectivo.



5.2. Población, muestra y muestreo.

8.2.1. Población: Estará conformada por todas las pacientes gestantes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional atendidas por el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo en el periodo del 01 de noviembre del 2019 al 01 de abril del 2020 que cumplan los criterios de selección.

Para efectos de estudio la población se divide en:

Cohorte 1: pacientes con ácidos biliares totales \geq 40 umol/L

Cohorte 2: pacientes ácidos biliares totales < 40 umol/L

- **Criterios de Exclusión:**

- Gestantes con diagnóstico de patología hepatobiliar preexistente.
- Gestantes con anomalías congénitas documentadas en ecografía prenatal.
- Negativa de paciente.

8.2.2. Muestra:

Unidad de Análisis: Cada gestante con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional atendidas por el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo en el periodo del 01 de noviembre del 2019 al 01 de abril del 2020 que cumplan los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: La historia clínica de cada gestante con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional atendidas por el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo en el periodo del 01 de noviembre del 2019 al 01 de abril del 2020 que cumplan los criterios de selección.

Tamaño muestral:

Fórmula⁴⁰:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

$c = 1$ Número de no expuestos por expuestos

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$ valor normal con 20% de error tipo II

$p_1 = 0.55$ Incidencia de efectos adversos neonatales en pacientes expuestas a niveles séricos elevados de ácidos biliares ≥ 40 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁵

$p_2 = 0.32$ Incidencia de efectos adversos neonatales en pacientes expuestas a niveles séricos de ácidos biliares < 40 $\mu\text{mol/L}$.¹⁵

$p = 0.43$ Incidencia de efectos adversos neonatales

Reemplazando, se tiene:

$$n = \frac{\left[1.96\sqrt{(2)0.43(1 - 0.43)} + 0.842\sqrt{0.55(1 - 0.55)} + 0.32(1 - 0.32)\right]^2}{(0.32 - 0.55)^2}$$

n = 71 gestantes/grupo

5.3. Definición operacional de variables.

Variable	Tipo	Escala	Índice	Indicadores
Independiente				
Nivel sérico de ácidos biliares totales	Cualitativa	Nominal	Sí/No	TBA ≥ 40 umol/L TBA < 40 umol/L
Dependiente				
Efectos adversos Perinatales				
- Líquido amniótico teñido de meconio.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Presencia de líquido meconial durante el parto.
- Parto prematuro.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Edad gestacional < 37 semanas.
- Síndrome de distrés respiratorio neonatal.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Requerimiento de oxigenoterapia.
- Hospitalización en UCI Neo.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	Ingreso a UCI en primeras 24 horas.
- Óbito fetal.	Cualitativa	Nominal	Sí/No	APGAR 0

Nivel de ácidos biliares totales: Determinación sérica de ácidos biliares totales que incluyen: ácido cólico, ácido desoxicólico y ácido quenodesoxicólico; cuyo valor normal es inferior a 10 umol/L. Se considerará la clasificación de elevación leve en el rango de 10-39.9 umol/L y elevación moderada/severa con valores por encima de 40 umol/L.

Efectos adversos perinatales:

- **Líquido amniótico teñido de meconio:** Será consignado de acuerdo con la descripción realizada durante el momento del parto documentada en el partograma, en caso de parto vaginal o en la hoja de anestesia realizada en centro quirúrgico en caso de parto por cesárea.
- **Parto prematuro:** Se considerará todo embarazo que se culmine a una edad gestacional menor a 37 semanas, sea de inicio espontáneo o iatrogénico.
- **Síndrome de distrés respiratorio neonatal:** Dificultad respiratoria precoz que se manifiesta mediante: cianosis, quejido espiratorio, retracción costal y taquipnea. Generalmente se presenta en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y se describirá como efecto adverso en caso de que el recién nacido requiera oxigenoterapia.
- **Ingreso a UCI Neo:** Se considerará toda hospitalización del recién nacido registrada dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento.
- **Óbito fetal:** Ausencia de signos vitales y/o APGAR 0 al momento del nacimiento.

5.4. Procedimientos y Técnicas

Se solicitará autorización al Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, y con el permiso de acudirá al Servicio de Gineco-Obstetricia a fin de informar el propósito del estudio.

La revisión de historias clínicas de las gestantes se realizará para identificar a las pacientes que pertenecen a cada una de las cohortes, y que cumplen los criterios de selección, obteniéndose la muestra en forma aleatoria simple en cada grupo. Posteriormente se procederá a registrar la información empleando el instrumento de recolección de datos presentado en el Anexo 1.

5.5. Plan de análisis de datos

Los datos serán registrados en una hoja de recolección de datos elaborada por el autor en base a los objetivos propuestos y serán procesados empleando el programa SPSS 25.0.

Los resultados serán presentados en cuadros de entrada simple y doble, con frecuencias absolutas y porcentajes. La asociación de variables se analizará empleando una prueba de chi cuadrado, considerándose asociaciones significativas cuando la posibilidad de error sea inferior al 5% ($p < 0.05$), y reportándose el riesgo relativo (RR) de resultados neonatales adversos, con su intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

5.6. Aspectos éticos

La presente investigación se realizará con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital Víctor Lazarte Echegaray y de la escuela de Postgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego. Debido a que es un estudio analítico observacional que obtendrá información de la paciente y de la historia clínica, se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 6, 7, 11,12,14,15, 21, 22, 24 y 25) y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

6. Presupuesto:

Código	Insumo	Unidad	Valor unidad (S/.)	Valor Total (S/.)
2.3.1. Bienes				
5.1.2	Papel bond A4 75 g	2 cientos	5.00	10.00
5.1.2	Lapicero	4	0.50	2.00
5.1.2	Lápiz	2	0.50	1.00
5.1.2	Tajador	1	0.50	0.50
5.1.2	Borrador	2	0.50	1.00
5.1.2	Corrector	1	2.50	2.50
5.1.2	Archivadores	10	3.00	30.00
5.1.2	Perforador	1	10.00	10.00
5.1.2	Dispositivo de almacenamiento USB	1	60.00	60.00
2.3.2. Servicios				
1.11	Movilidad	100	5.00	500.00
2.44	Empastados	10	12	120.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
2.44	Impresiones	300	0.20	60.00
SUBTOTAL (S/.)				827.00

7. Cronograma:

N	Tiempo Fases	2019					2020						A cargo de:		
		A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J		J	
1	Planificación y elaboración del proyecto	X	X												Autor Asesor
2	Presentación y aprobación del proyecto		X	X											Autor

3	Recolección de datos				X	X	X	X	X	X				Autor
4	Procesamiento y análisis de datos									X	X			Autor Estadístico
5	Elaboración de informe final										X	X		Autor Asesor
6	Presentación de informe											X		Autor
7	Sustentación												X	Autor

8. Limitaciones:

La muestra será representativa para la población en este estudio, así mismo, no habrá limitaciones en la recolección de datos al ser recabados directamente de lo registrado en las historias clínicas.

La bibliografía de autores a nivel mundial ha contribuido en el establecimiento de distintas guías clínicas internacionales, sin embargo, no existen investigaciones similares en el ámbito local ni protocolos estandarizados que incluyan las variables en estudio.

9. Referencias bibliográficas.

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong. Williams Obstetricia. Mc Graw Hill. Estados Unidos. 25° Edición, 2018; 55: 1059-1060.
2. Floreani, A., & Gervasi, M. T. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Clinics in Liver Disease. 2016; 20(1), 177–189.

3. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):327-334.
4. Chivers S., & Williamson, C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018; 28(7), 215–217.
5. Tran T. T., Ahn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2016; 111(2), 176–194
6. McIlvride S, Dixon PH, Williamson C. Bile acids and gestation. *Mol Aspects Med*. 2017; 56: 90-100.
7. Herrera C, Manuck T, Stoddard G, Varner M, Esplin S, Clark E, Silver R, Eller A. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017; 1-8.
8. Lo O., Shaffer L., Allen J., Little E., Cheng W., Caughey B. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014; 28(18), 2254–2258.
9. Jurate K., Rimantas Z., Jolanta S., Vladas G., Limas K. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Annals of Hepatology*. 2017; 16(4), 569–573.
10. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR. The Importance of Serum Bile Acid Level Analysis and Treatment With Ursodeoxycholic Acid in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Series From Central Europe. *Arch Dermatol*. 2007;143(6):757–762.
11. Favre N, Bourdel N, Sapin V, Abergel A, Gallot D. Intérêt des acides biliaires dans la cholestase gravidique [Importance of bile acids for intra-hepatic cholestasis of pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38(4):293-295.
12. Šimják P, Pařízek A, Vitek L, et al. Fetal complications due to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*. 2015;43(2):133-139.

13. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40(2):467-474.
14. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-1420.
15. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (4): 570. e1-8.
16. Ovadia C., Seed P., Sklavounos A., Geenes V., Di Illio C., Chambers J., Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet*, 2019; 393: 899–909
17. Mohan M, Antonios A, Konjec J, Lindowd S, Syede M, Akobeng A. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; X, 3, 100026: 1-10.
18. Garcia-Flores J, Cañamares M, Cruceyra M, et al. Clinical value of maternal bile Acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(4): 222-228.
19. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B., LaCoursiere D. Y., Caughey A. B. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015. 212(5), 667.e1–e5.
20. Brouwers, L., Koster, M. P. H., Page-Christiaens, G. C. M. L., Kemperman, H., Boon, J., Evers, I. M. Oudijk, M. A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015; 212(1), 100.e1–100.e7.

21. Bicocca, M. J., Sperling, J. D., & Chauhan, S. P. (2018). Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Review of Six National and Regional Guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.
22. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111(2):176–94.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric Cholestasis. 2011. Fecha de consulta: 08 Agosto 2020. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf.
24. Government of Western Australia Department of Health. Cholestasis in Pregnancy. April 2016.
25. European Association for Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
26. Marschall, H.-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2015; 9(10), 1273–1279.
27. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(1): 100 e1-7.
28. Basak-Gumus Guler, Sibel Ozler. Increased syndecan-1 and glypican-3 predict poor perinatal outcome and treatment resistance in intrahepatic cholestasis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2019
29. Arthuis, C., Diguisto, C., Lorphelin, H., Dochez, V., Simon, E., Perrotin, F., & Winer, N. (2020). Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. *PLOS ONE*, 15(2), e0228213.
30. Cui Y, Xu B, Zhang X, He Y, Shao Y, Ding M. Diagnostic and therapeutic profiles of serum bile acids in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy—a pseudo-targeted metabolomics study. *Clinica Chimica Acta*. 2018; 483, 135–141.

31. Parížek A, Simják P, Cerný A, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol.* 2016;15(5):757-761.
32. Chappell LC, Chambers J, Thornton JG, Williamson C. Does ursodeoxycholic acid improve perinatal outcomes in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy? *BMJ.* 2018; 360 (k104): 1-5.
33. Chappell LC, Bell JL, Smith A. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10201):849-860.
34. Marathe J, Lim W, Metz M, Scheil W, Dekker, G, Hague W. A retrospective cohort review of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a South Australian population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2017, 218, 33–38.
35. Puljic A., Kim E., Page J., Esakoff T., Shaffer B., LaCoursiere D., Caughey A. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015; 212(5), 667: e1–e5.
36. Lin J, Gu W, Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017, 1–7.
37. Estiú M. C., Frailuna M. A., Otero C., Dericco M., Williamson C., Marin J. J. G., Macias R. I. R. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid. *PLOS ONE.* 2017; 12(4), e0176504.
38. Kohari, K. S., Carroll, R., Capogna, S., Ditchik, A., Fox, N. S., & Ferrara, L. A. Outcome after implementation of a modern management strategy for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2016; 30(11), 1342–1346.
39. Pacheco E. Prevalencia de Colestasis Intrahepatica Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015. Universidad Ricardo Palma. Lima. 2016.

40. Aguilar-Barojas, Saraí. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco*. 2005;11(1-2):333-338.
41. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
42. Ley General de Salud N°26842. Concordancias: D. S. N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio del 2011.

10. Anexos:

ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

- N° de historia clínica:
- Iniciales del nombre:
- Edad:

II. DATOS CLÍNICOS DE GESTANTE:

- Antecedente de CIG en embarazo previo: SI - NO
- Vía de parto:
 - a) Parto vaginal
 - b) Cesárea
- Dosaje de Perfil Hepático:

	SI	NO
Elevación de TGO		
Elevación de TGP		
Elevación de GGT		
Elevación de FA		

- Dosaje de ácidos biliares totales:
 - a) Leve: 10-39.9 umol/L
 - b) moderada: 40-99.9 umol/L
 - b) c) severa: >100 umol/L

III. EFECTOS ADVERSOS PERINATALES:

- Parto prematuro.
 - a) A término: >37ss
 - b) Prematuro tardío: 34-36.6ss
 - c) Prematuro moderado: 32-33.6ss
 - d) Muy prematuro: 28-31.6ss
 - e) Prematuro extremo: <28ss

	SI	NO
Líquido amniótico meconial		
SDR: RN requirió O2 durante primeras 24 horas		
Hospitalización en UCI Neo		
Óbito fetal		

