

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE
RIESGO PARA HEMORRAGIA POSPARTO EN HOSPITAL NACIONAL
ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN**

AUTOR: CRUZ GUZMAN, DIANA CECILIA

ASESOR: Dr. CORNEJO ZAVALA, CARLOS

Trujillo – Perú

2017

MIEMBROS DEL JURADO

DR. OLIVENCIA QUIÑONES MARIO

PRESIDENTE

DR. JUGO TORRES DANIEL

SECRETARIO

DR. LOZADA CACEDA JORGE

VOCAL

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de tesis a Dios, a mis padres, maestros y amigos.

A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, colocando a cada una de las personas que forman parte de mi camino.

A mis padres, por los valores inculcados, por el apoyo constante, depositando su entera confianza en cada reto, es por ellos que soy lo que soy ahora.

A mis maestros que compartieron sus experiencias en formarme como una persona de bien y preparado para los retos que pone la vida.

A las personas que han estado en estos años compartidos en la universidad y especialmente a aquellos que estuvieron presente durante el internado.

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento de mi tesis es principalmente a Dios quien me ha guiado y me ha dado la fortaleza de seguir adelante.

A mi familia por su esfuerzo, cariño y apoyo en cada momento de mi vida porque son mi fortaleza y la razón por ser cada día mejor hija.

A mis amigos por los momentos compartidos, buenos y malos, porque sin su amistad no me habría puesto de pie.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
ÍNDICE.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	34
RECOMENDACIONES.....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXOS.....	40

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo de cohortes, con base poblacional de quienes fueron hospitalizadas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en la provincia del Callao durante el período 2015 al 2016. La población de estudio está constituida para la cohorte 1 por 72 pacientes y en la cohorte 2 se incluyeron a 144 pacientes sin el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: La cohorte 1 presento hemorragia posparto en 16.7% y la cohorte 2 en 3.5%. RR: 5.56 IC 95% [1.876-16.476], estadísticamente significativo ($p=0.01$), X^2 : 11.525.

Conclusiones: La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia postparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en el período 2015 – 2016.

Palabras Clave: Colestasis intrahepática gestacional, hemorragia posparto.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that intrahepatic gestational cholestasis is a risk factor for postpartum hemorrhage at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital during the period 2015-2016.

Material and methods: An observational, descriptive, retrospective cohort study was conducted with a population base who were hospitalized at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital in the province of Callao during the period 2015 to 2016. The study population is constituted for the cohort 1 of 72 patients and in the cohort 2 included 144 pregnant women without the diagnosis of intrahepatic cholestasis fulfilling the inclusion and exclusion criteria.

Results: Cohort 1 presented postpartum hemorrhage in 16.7% and cohort 2 in 3.5%. RR: 5.56 95% CI [1,876-16,476], statistically significant ($p = 0.01$), X²: 11,525.

Conclusions: Gestational intrahepatic cholestasis is a risk factor to postpartum hemorrhage at the Sologuren Alberto Sabogal National Hospital in the period 2015 - 2016.

Keywords: Gestational intrahepatic cholestasis, postpartum hemorrhage.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico

La hemorragia posparto (PPH) constituye la principal causa de mortalidad materna(1) y en especial en los países pobres.(2) PPH afecta aproximadamente al 2% de todas las mujeres que dan a luz.(3) La Organización Mundial de la Salud indican que el 25% de las muertes maternas se deben a la PPH, en el Boletín de la práctica del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras su estimación es de 140.000 muertes maternas por año o 1 mujer cada 4 minutos.(1) En el Perú, sigue siendo la principal causa de muerte materna, con 36.5% en el año 2015.(4)

La hemorragia posparto es una emergencia obstétrica que puede presentarse luego del parto vaginal o cesárea.(5) La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Hemorragia postparto como la pérdida de sangre de > 500 ml en los partos vaginales y > 1000 ml en partos por cesárea.(6,7) El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) en el año 1998, estableció la definición de hemorragia postparto como la caída de más de 10 puntos en el hematocrito en sangre periférica.(7) La definición clínica es la condición cuando la pérdida sanguínea es de tal magnitud que produce cambios hemodinámicos que hacen necesario trasfundir sangre.(2)

La medición objetiva del sangrado no es fácil ni se hace en forma rutinaria. La cuantificación del sangrado intraparto ha sido un reto clínico y existe una gran divergencia entre los valores considerados.(7) En la práctica clínica, la cantidad de sangre perdida durante el parto es usualmente estimada de manera visual por la persona encargada. Esto sigue realizándose a pesar de estudios repetitivos que demuestran las limitaciones y las inexactitudes de la pérdida sanguínea estimada visualmente (PSev), tanto para partos vaginales como cesáreas, cuando es comparada con otros métodos

como: la pérdida sanguínea calculada (PSc), recolección directa y la fotoespectometría.(8)

La PSc se obtiene multiplicando el volumen sanguíneo materno calculado por el porcentaje de sangre perdido, siendo el volumen sanguíneo materno = $0,75 \times ((\text{estatura materna en pulgadas} \times 50) + (\text{peso materno en libras} \times 25))$ y el porcentaje de volumen de sangre perdida = $((\text{hematocrito preparto} - \text{hematocrito posparto}) / \text{hematocrito preparto})$. (9)

La PPH complica entre el 4-5% de todos los partos. Específicamente afecta en un 4% de los partos vaginales y 6% de los partos por cesárea.(5)

La atonía uterina es su causa más común, pero el trauma del tracto genital (es decir, laceraciones vaginales o cervicales), ruptura uterina, retención de tejido placentario o trastornos de la coagulación materna también pueden resultar en PPH. (10,11) Aunque la mayoría de las mujeres que experimentan complicaciones por la PPH no tienen factores de riesgo clínicos o antecedentes identificables, la gran multiparidad y la gestación múltiple se asocian con un mayor riesgo de sangrado después del nacimiento y ésta puede ser agravada por la anemia preexistente, en tales casos la pérdida de un pequeño volumen de sangre puede resultar en secuelas clínicas adversas.(3)

La prevención de la hemorragia posparto así como la identificación de factores de riesgo y su manejo son motivo de múltiples estudios de investigación, criterios de medicina basados en la evidencia y de revisiones bibliográficas mientras aún no exista consenso sobre las distintas maniobras y fármacos adecuados a utilizarse ante esta complicación llevará en muchos casos al uso irracional de medicamentos.(12)

Muchos clínicos abogan por el uso de suplementos orales de vitamina K en mujeres con esteatorrea o un tiempo prolongado de protrombina para reducir el riesgo de hemorragia postparto. (13)

La colestasis intrahepática gestacional también conocida como colestasis obstétrica (OC), es la enfermedad hepática específica más común del embarazo.(14,15)

Su incidencia muestra grandes variaciones entre los diferentes países y poblaciones, (14–16) cuenta con una prevalencia entre 0.2% y 2%, siendo más común en América del Sur y el norte de Europa.(13) Una alta incidencia de 4 -14% en Chile se ha reportado,(17) en EE UU la incidencia varía entre 0,32% y 5,6% y en Bolivia la prevalencia en general es 9,2%. Además se ha visto cierta predisposición según la raza: en mujeres aimaras 13,8%, en quechuas 4,3% y en blancas 7,8%.(18) En Perú, en un estudio durante el periodo 2013 – 2015 en Hospital Santa Rosa de Lima encontraron la prevalencia de 0.01%.(19)

La colestasis intrahepática gestacional se define como prurito generalizado a predominio de palmas y de plantas, siendo mucho peor por la noche y perturbando el sueño de la gestante. Por lo general comienza en la segunda mitad del embarazo (especialmente en el tercer trimestre) (20,21) y resuelve después del parto, pudiéndose repetirse en un futuro embarazo. (22) Además se acompaña de elevadas concentraciones séricas de enzimas hepáticas y ácidos biliares ($> 10 \mu\text{mol/L}$). (20)

La colestasis obstétrica tiene una etiología compleja incluyendo factores genéticos, ambientales y endocrinológicas. (21,23) La etiología y la patogénesis aún no se conocen y los riesgos y el manejo adecuado es un intenso debate. (16)

Existen varios estudios donde han identificado la variación genética responsable de los genes que codifican las proteínas de transporte biliares y del principal receptor de ácido biliar, conocido como receptor farnesoid X.(14,24)

El estrógeno es una de las hormona más involucrada porque la colestasis obstétrica suele aparecer cuando la síntesis de estrógenos placentaria está en su nivel más alto que es en el tercer trimestre, (21) causando una reducción en la expresión de las proteínas

de transporte biliar hepáticas y en la internalización de la bomba de exportación de la sal biliar del transportador de ácido biliar. (14)

Además del estrógeno, estudios más recientes han establecido que los metabolitos de progesterona sulfatada son agonistas parciales del receptor farnesoid X, lo que perjudica la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos al reducir la función del receptor hepático del ácido biliar principal.(14,23)

La colestasis intrahepática del embarazo sea visto que es más común en algunos países durante el invierno, cuando los niveles de selenio natural son más bajos. Éste es el momento en que probablemente los niveles de vitamina D sean más bajos, y se reporta la deficiencia de estas vitaminas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.(14)

Existe una mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en mujeres con embarazo múltiple, en las mujeres que han concebido después del tratamiento de fecundación in vitro y en las mujeres mayores de 35 años.(14,25)

El marcador más sensible y específico para el diagnóstico y pronóstico es el nivel sérico de ácido biliar. Si se miden las sales biliares individuales, la colestasis intrahepática del embarazo se asocia con un aumento de las sales biliares primarias conjugadas, en particular los tauroconjugados del ácido cólico y quenodesoxicólico.(13)

Si la medición del ácido biliar sérico no está disponible, las directrices del Colegio Real Británico de Obstetras y Ginecólogos recomiendan actualmente que la colestasis intrahepática del embarazo puede ser diagnosticada en una mujer con prurito típico y pruebas anormales de función hepática con resolución de ambos después del parto.(14,26)

Existen tres grupos de gravedad según el valor de los ácidos biliares (BA) : leve, BA 10-39 mmol / L, moderado, BA 40-99 mmol / L y severo, BA 100mmol / L) (27)

Las mujeres con colestasis intrahepática gestacional tienen una mayor incidencia de varias enfermedades hepáticas, biliares, pancreáticas, metabólicas e inmunológicas en un futuro como Cirrosis hepática no alcohólica, colelitiasis, colecistitis, colangitis y pancreatitis así como diabetes y enfermedad de la tiroides. (28,29) Un estudio reciente también encontró un aumento significativo en el cáncer hepatocelular y biliar en mujeres que desarrollaron la patología gestacional. (28)

Se ha asociado con varias complicaciones materno-fetales como el parto prematuro, tinción de meconio del líquido amniótico, asfixia fetal y la hemorragia postparto.(30,31)

La colestasis obstétrica produce la reducción de la absorción de grasas dietéticas debido al fracaso de la excreción de sales biliares en el tracto gastrointestinal y la formación reducida de micelas. El aumento de la excreción de grasa en las mujeres con colestasis obstétrica puede ser subclínico (pero demostrable en el análisis de grasa fecal) o clínicamente aparente como esteatorrea, y ambos se han notificado para afectar la absorción de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina K, necesaria para la fabricación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.(26) Como resultado de una reducción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares y, por lo tanto, una reducción de la captación en el íleon terminal.(13,32)

La colestasis intrahepática podría además podría alterar el valor del tiempo de protrombina, especialmente en los casos grave.(21,33) Estudios pequeños (≤ 100 personas) examinaron la incidencia de coagulopatía, evaluadas por un tiempo de protrombina prolongado (PT) mostrando resultados contradictorios, pero la incidencia de las pruebas de coagulación anormales ha sido tan alta como en el 20%.(33)

Aunque los datos sobre el riesgo de hemorragia intraparto y postparto en la colestasis intrahepática del embarazo son limitados, el Congreso Americano de GinecoObstetras y las guías clínicas recomiendan tratar a todas las mujeres con vitamina K para protegerse contra este riesgo aunque no se dispone aún de ensayos controlados aleatorios para apoyar o refutar dicha práctica.(34)(14,35)

1.2. Antecedentes

Kenyon et al en Londres. Su estudio de análisis prospectivo en mujeres diagnosticadas con colestasis obstétrica y manejo activo (ácido ursodesoxicólico y vitamina K) realizado en una población de tres hospitales entre agosto de 1999 y abril de 2001. Encontró que la hemorragia posparto fue más común en aquellas mujeres que no habían tomado vitamina frente a los controles (45% en comparación con 12%). (26,36)

Wikstrom Shemer en el Hospital Danderyd, Estocolmo, Suiza durante el periodo de 2002-2006 en su estudio de 25,870 mujeres con gestación única, incluía 333 (1.3%) con diagnósticos de colestasis intrahepática gestacional reporta que la proporción de hemorragia fue significativamente diferente en gestante con OC mas inicio espontaneo labor espontaneo de parto (14%) comparado con los controles con trabajo de parto inducido (7.6%) (OR 2.65; 95% CI 1.19–5.95) p=0.013.(16,26,37)

Furrer et al en Hospital Zurich, Suiza. Se realizó estudio retrospectivo de casos y controles, con el objetivo de evaluar la pérdida de sangre postparto en mujeres con colestasis intrahepática gestacional tratada, se analizaron 15.083 partos, incluidos 348 mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (2,3%), entre 2004 y 2014 y no hubo correlación entre la pérdida sanguínea estimada o el diferencial de la hemoglobina pre y posparto y la gravedad de la colestasis intrahepática del embarazo.(38)

Brouwers et al en Países Bajos. Se realizó un estudio retrospectivo en tres hospitales, con datos de enero de 2005 hasta Agosto 2012 con el objetivo principal de

Correlacionar el resultado del embarazo y los niveles de ácido biliar en embarazos que fueron afectados por colestasis intrahepática gestacional. Se observaron cifras similares para la aparición de hemorragia postparto (PPH) en 7.4% de todos los casos con el mayor porcentaje en el grupo moderado de ácidos biliares.(OR1.02; 95% IC 0.96-1.09)p=0.912.(27)

Shan et al en el Hospital Universitario en Chengdu, China. De enero de 2013 a mayo de 2015 realizó cohorte retrospectivo con el objetivo de Determinar los resultados maternos y fetales de la colestasis intrahepática del embarazo en embarazos gemelos encontrándose con una población 1.472 embarazos gemelos, de los cuales 362 fueron pacientes con colestasis y 677 fueron concebidos por tecnología reproductiva asistida (ART), obteniendo los siguientes resultados en el grupo de las pacientes con colestasis intrahepática desarrollaron hemorragia posparto (RR 1.24 IC95% 0.82-1.86). En las pacientes de colestasis intrahepática gestacional mas ART 11.5% de las pacientes desarrollaron hemorragia posparto frente al control 6.2% con un IC 95% OR 1.99 [1.30, 3.00]. (39)

Liu et al. China en un estudio retrospectivo de cohorte de partos por cesárea con el objetivo de describir los resultados maternos y perinatales de embarazos complicados por la preeclampsia combinada y Colestasis intrahepática gestacional. De la atención prenatal recibida entre 2006 y 2012 en pacientes con colestasis intrahepática gestacional, presentaron un mayor riesgo de hemorragia materna [RR = 4,21; 95% CI(1,38- 12,84)]. (40)

Dang et al Hospital Sant Parmanand, India. En un estudio realizado en el desde Enero de 1997 hasta Agosto de 2008, se encontró que el 29,8 % de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional desarrollo hemorragia pos parto frente al 9,28% de los controles. P=0,0004. (41)

Hamed et al en la región de Qassim de Arabia Saudita desarrollo una cohorte prospectiva con el objetivo de Determinar la incidencia, obstetricia y las tasas de complicaciones fetales de colestasis intrahepática del embarazo (PIC) en los pacientes con manejo expectante a las 40 semanas de gestación, de un total de 21960 mujeres embarazadas, 76 pacientes tuvieron el diagnóstico de colestasis intrahepática en el cual hallaron que el 5.2% desarrollaron hemorragia posparto frente al 4.5% del grupo control.(42)

Banniester et al, Australia, durante el periodo del 2001-2011, cuyo estudio de cohortes incluyeron 975240 pacientes de las cuales 1870 presentaban colestasis intrahepática gestacional. El estudio demostró alta paridad OR =1,36, IC 95% (1,17-1,59) y hemorragia posparto en pacientes con colestasis intrahepática en 10.4% frente al grupo sin colestasis intrahepática gestacional en 7.4% OR=1,26 p=0.0025 CI(1,09-1,47).(43)

De León en Chicago, EEUU tiene un estudio de cohorte retrospectiva 2005-2009 incluyó a 319 parturientes cuyo objetivo fue estimar la incidencia de coagulopatía en pacientes con colestasis intrahepática. La incidencia de hemorragia postparto fue de 4 de 208 (2,4%) en dichas pacientes después del parto vaginal y 7 de 111 (6,3%) pacientes después de la cesárea p>0.05. (26,33)

1.3 Justificación

Una de las ocho metas de desarrollo del milenio es evitar la muerte materna. La hemorragia posparto es su principal causa en el mundo, se ha identificado la dificultad en el diagnóstico y tratamiento oportuno para el cumplimiento de esta meta.

La colestasis intrahepática gestacional tiene tendencia a aumentar en los últimos años con controversias sobre el manejo de dicha patología.

Existen diversos estudios contradictorios sobre la asociación de Colestasis intrahepática gestacional y la presencia de hemorragia posparto y considerando que no se han encontrado referentes similares en nuestro medio, es por ello la importancia de la realización del presente estudio.

1.4 Problema científico

¿Es la colestasis intrahepática gestacional un factor de riesgo para la hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren?

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis alterna (Ha):

La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto.

1.5.2 Hipótesis nula (Ho):

La colestasis intrahepática gestacional no es un factor de riesgo hemorragia posparto.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General

Demostrar que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.

1.6.2 Objetivos Específicos

Determinar la incidencia de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren Enero 2015-Diciembre 2016.

Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

Determinar la proporción de pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

Comparar la proporción de pacientes con y sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Población

2.1.1. Población Universo

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

2.1.2. Población Diana

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

2.1.3 Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el período enero 2015 a diciembre 2016 que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

2.2 Criterios de selección: Inclusión y exclusión

Cohorte1

Criterios de Inclusión

- Mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.
- Mujeres con parto por vía vaginal
- Mujeres con parto por vía cesárea.
- Paciente mujer que tenga valor de hematocrito pre y post parto
- Paciente mujer que cuenten con dato de altura y peso.

Cohorte2

Criterios de Inclusión

- Mujeres sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.
- Mujeres con parto por vía vaginal
- Mujeres con parto por vía cesárea.
- Paciente mujer que tenga valor de hematocrito pre y post parto.
- Paciente mujer que cuenten con dato de altura y peso.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes mujeres con patología hepática previa.
- Pacientes mujeres con trastorno hematológico previo.
- Pacientes que presentaron hemorragia del segundo trimestre.
- Pacientes que sufrieron atonía uterina.
- Pacientes que presentaron trauma del tracto genital.
- Pacientes que presentaron acretismo placentario.
- Pacientes con historias clínicas incompletas

2.3 Muestra

2.3.1 Unidad de Análisis

Mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que dieron parto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 seleccionadas según los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.2 Unidad de muestreo

La Historia clínica de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que dieron parto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 seleccionadas según los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.3 Tamaño muestral

El número para la cohorte expuesta (con colestasis intrahepática gestacional) será todas las pacientes al 100% de los registros.

El número para la cohorte no expuesta (sin colestasis intrahepática gestacional) será en el doble al número de la cohorte expuesta.

2.4 Diseño del estudio

2.4.1 Tipo de Estudio

2.4.1.1 Observacional: no se manipula la variable independiente, sólo se observa la interacción natural que ocurre en la variable dependiente.

2.4.1.2 Analítico: estudia las relaciones que ocurren entre la variable independiente y la variable dependiente.

2.4.1.3 Retrospectivo: los datos ya existen y no pertenecen a nuestra realidad actual, sino al pasado.

Notación de Campbell:

		G1	O1
P	NR		
		G2	O1

P: población

NR: no randomizado

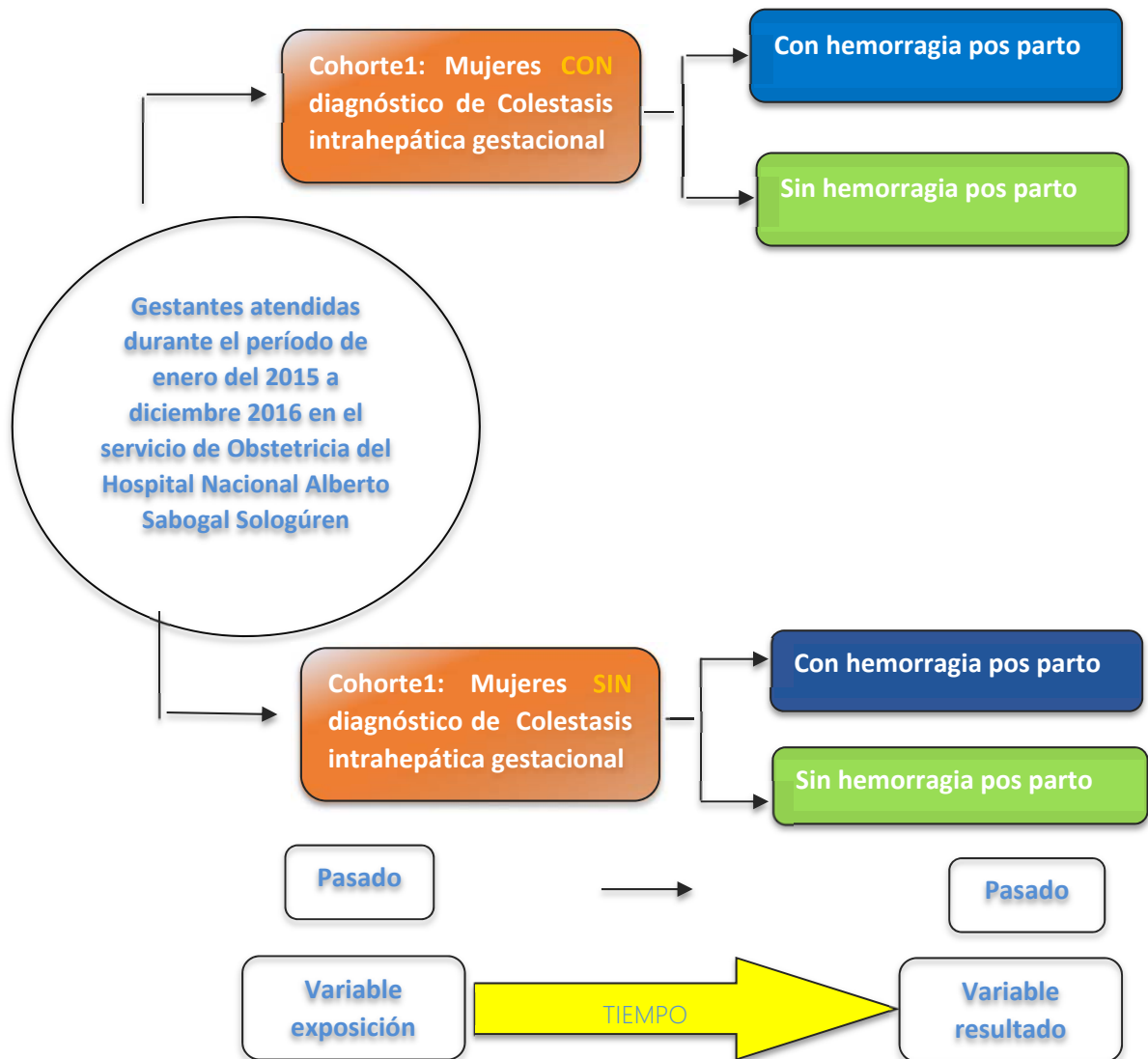
G1: pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

G2: pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

O1: desarrollo de hemorragia pos parto.

2.4.2 Diseño Específico

El diseño de estudio es de cohorte con base poblacional hospitalaria.



2.5 Variables y Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
INDEPENDIENTE: Colestasis intrahepática gestacional	Cualitativa	Nominal	Paciente de la segunda mitad del embarazo con prurito a predominio de palmas y plantas, elevación ácidos biliares (>10 umol/L) y/o alteración de las transaminasas	Sí No
DEPENDIENTE: Hemorragia posparto	Cualitativa	Nominal	Disminución del hematocrito > 10% en el posparto.	Sí No
INTERVINIENTE: EDAD MATERNA	Cuantitativa	Discreta	Registro en la Historia Clínica	Años

2.5.1 Definiciones Operacionales

2.5.1.1 Colestasis Intrahepática Gestacional: mujer en el tercer trimestre de gestación con prurito generalizado a predominio de palmas y de las plantas con elevación ácidos biliares (>10 umol/L) y/ o alteración en los niveles de transaminasas.(23)

2.5.1.2 Hemorragia Posparto: Disminución del hematocrito mayor a 10 puntos en sangre periférica en el posparto.(7)

2.6 Procedimiento

Se solicitó autorización al Director del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Del libro de registro de emergencia del tópico Gineco-Obstetricia se registraron los números de historias clínicas de las pacientes con y sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional entre el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016 y posteriormente se solicitó su historia clínica del archivo central del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren para la toma de los datos y se seleccionaron a las pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos por este estudio.

Se seleccionaron los grupos de cohorte 1 (con colestasis intrahepática gestacional) y cohorte 2 (sin colestasis intrahepática gestacional). El grupo de la cohorte 1 se tomó al 100% de las historias clínicas que cumplan con los criterios mencionados de inclusión y exclusión, y se tomó de forma aleatoria el grupo cohorte 2, en relación 1:2.

Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (ANEXO 2)

Los datos obtenidos se ingresaron en un archivo Excel 2015.

Luego los datos fueron trasladados a una base de datos del SPSS v22.0 para su procesamiento.

2.7 Procesamiento y Análisis estadístico

El procesamiento de la información será automático y se utilizará una laptop Packard Bell con Windows 7 y el Paquete estadístico SPSS v.22. Los datos obtenidos desde las hojas de recolección serán pasados a una base de datos del programa SPSS v.22 para el análisis estadístico.

2.7.1 Estadística Descriptiva:

La variable colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto son cualitativas, por lo que obtendremos la frecuencia y porcentajes de cada una de ellas y serán representadas mediante un gráfico de barras para las dos primeras variables.

2.7.2 Estadística Inferencial

Se hizo uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los desenlaces en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

2.7.3 Estadígrafos de estudio

Dado que es un estudio de cohorte, el estadígrafo a emplear es el riesgo relativo, para determinar la asociación de las variables.

		HEMORRAGIA POSTPARTO	
		SI	NO
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL	SI	A	B
	NO	C	D

$$RR: \frac{a/(a+c)}{c/(c+d)}$$

2.8 Consideraciones éticas

El estudio contó con la autorización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La presente investigación se llevará a cabo sobre con una revisión retrospectiva de los datos existentes en el libro de emergencia del tópico de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren y posteriormente con la adquisición de los datos obtenidos de las historia clínicas, por lo que se coordinó con el jefe de dicho servicio.

Como tal no requerirá consentimiento informado específico y se mantendrá plena confidencialidad de la paciente a los largo del estudio. A demás se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales 11, 12,14, 15, 22 y 23) y la Ley General de Salud (D.S. 017-2006 y D. S. 0006-2007-SA).

III.- RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de las pacientes incluidos en el estudio realizado en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren del Callao durante el período 2015 – 2016:

CARACTERISTICAS GENERALES	COHORTE 1	COHORTE 2	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA
	CON COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL (n=72)	SIN COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL (n=144)	
EDAD MATERNA			
• Promedio	31	31	T: -0.330
• Ds	+/-8	+/-7	P=0.742
• Rango	16-48	15-48	
NUMERO DE PARIDAD			
• Promedio	2	3	T:-2.469
• Ds	+/-1	+/-1	P=0.14
• Rango	1-7	1-7	
IMC			
• Promedio	27.75	30.33	T:-4.085
• Ds	+/- 3,61	+/-4.71	P<0.005
• Rango	21,71-35,17	21,64-50,71	
TIPO DE GESTACION			
• UNICA	71	144	T: 2.009
• MULTIPLE	1	0	P=0,156

EDAD GESTACIONAL	36,3	37,6	T: -2,604
• Promedio	+/-1,98	+/- 2,37	P=0.01
• Ds	31,14-39,86	29 – 41.29	
• Rango			
TRATAMIENTO			
• UDSA			X ² =170.013
SI	61	0	P<0.005
NO	11	144	
• VITAMINA K			
SI	0	0	
NO	72	144	
TIPO DE PARTO			X ² =0.313
VAGINAL	16 (22.2%)	37 (25,3%)	P=0.576
CESAREA	56 (77,8%)	107 (74,3%)	
PSc			
• Promedio	818.6	404.26	T: 8.326
• Ds	+/-506	+/-225	P<0.000
• Rango	51-2247	18-1084	

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

Ds: Desviación estándar, UDSA: Acido ursodexosicólico, PSc: pérdida sanguínea calculada, T: T STUDENT, X²: CHI CUADRADO

La incidencia de pacientes con colestasis intrahepática en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 es de 33.3%.

TABLA N°2: Proporción de paciente con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional con hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

	Hemorragia posparto		Total
	Si	No	
Colestasis intrahepática gestacional (COHORTE 1)	12 (16.7%)	60 (83.3%)	72

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

La proporción de pacientes con hemorragia posparto que presentan diagnóstico de colestasis intrahepática es de 12/72 (16.7%).

GRAFICO N°1: PROPORCION DE PACIENTES CON COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL CON Y SIN HEMORRAGIA POSPARTO. HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2015-2016.

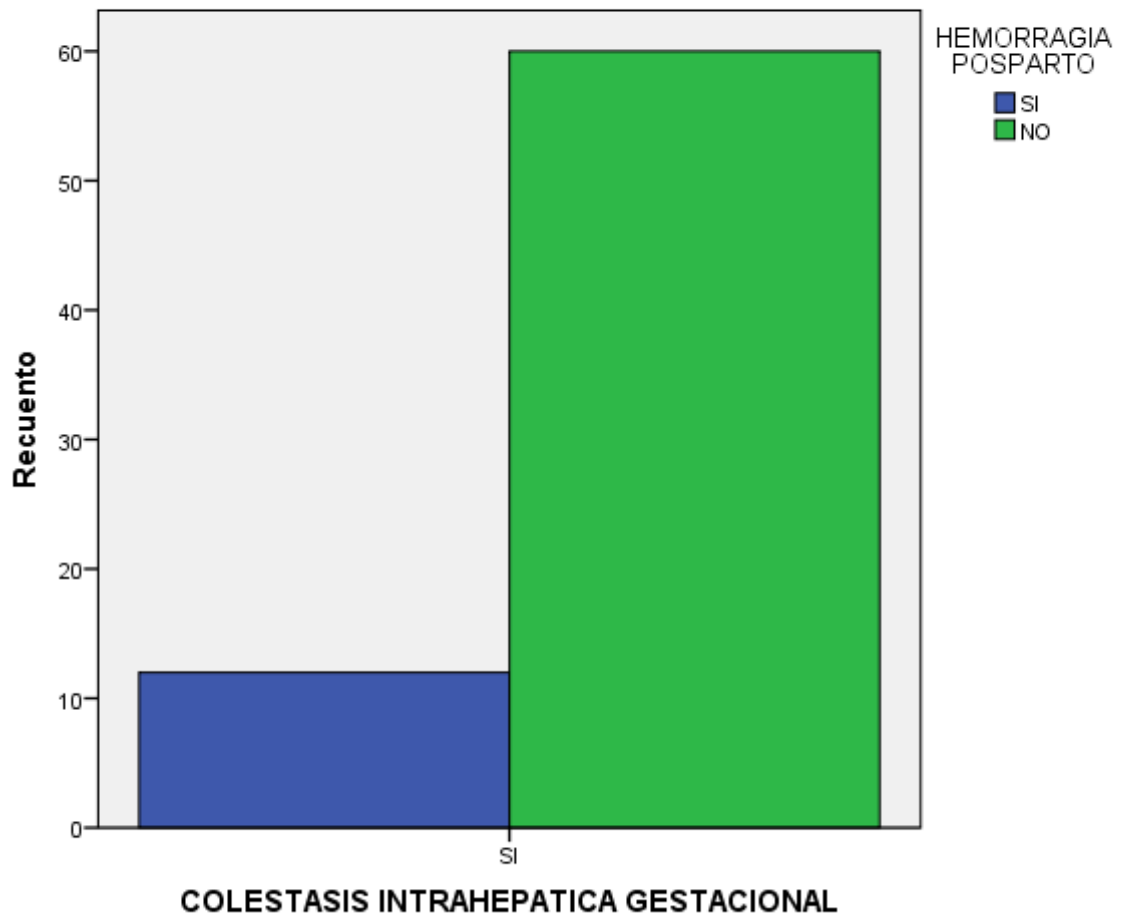


TABLA N°3: Proporción de paciente sin diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional con desarrollo de Hemorragia Posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

	Hemorragia posparto		TOTAL
	Si	No	
Sin Colestasis intrahepática gestacional (COHORTE 2)	5 (3,5%)	139(96,5%)	144 (100)%

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

La proporción de pacientes con hemorragia posparto sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional es de 5/144 (3.5%).

Gráfico N°3: Proporción de paciente sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional con desarrollo de hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016

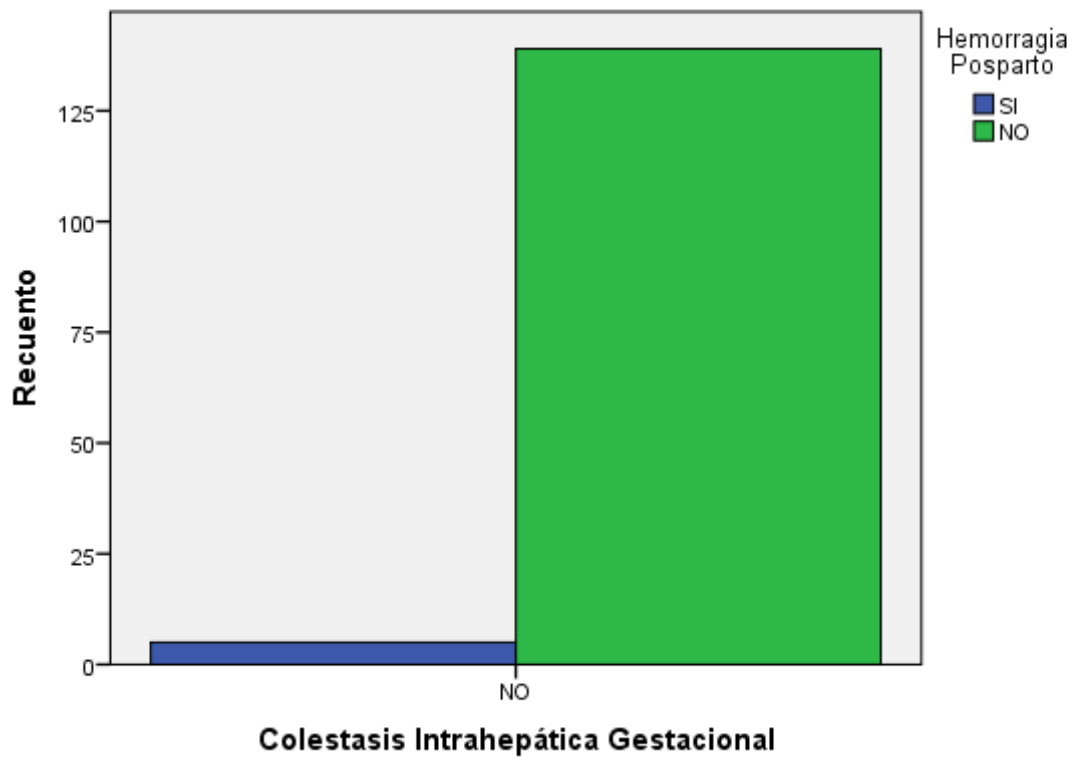


TABLA N°4: Comparación de los pacientes con y sin diagnóstico de Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015 –2016.

Colestasis intrahepática gestacional	Hemorragia Posparto				Total
	Si		No		
	Nro	%	Nro	%	
Si	12	16,7	60	83,3	72 (100%)
No	5	3,5	139	96,5	144 (100%)
Total	17		199		216

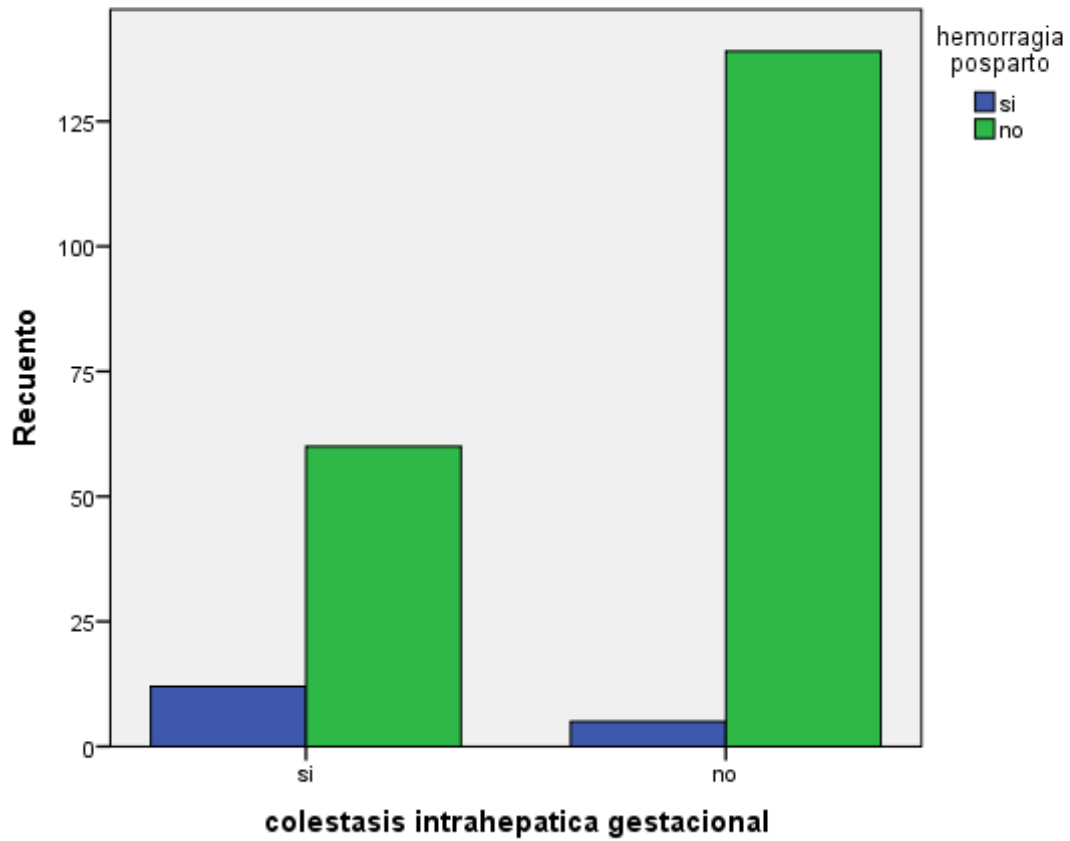
FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

$$X^2=11,525 \quad p=0.001.$$

$$RR=5.56 \text{ IC } 95\%[1.876-16.476]$$

En el análisis se observa que los pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional expresa riesgo en el desarrollo de hemorragia posparto a nivel muestral lo que se traduce en un riesgo relativo >1, con un intervalo de confianza al 95 % y con significancia estadística p=0.001.

GRAFICO N°2: Colestasis intrahepatica gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. 2015-2016.



IV. DISCUSIÓN

En la presente investigación de los 117 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional encontrados, el estudio está comprendido por 72 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y 144 pacientes sin el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

En la tabla N° 1 Podemos observar los datos de las características generales de las cohortes establecidas como: la edad materna respecto a ella encontramos que esta característica presentó una distribución uniforme en ambas cohortes lo que se pone de manifiesto al observar los promedios de 31 años, una situación similar se verifica en relación el número de paridad de las gestantes observando que en la cohorte 1 fue de 2 y en la cohorte 2 fue de 3, ambas características sin significancia estadística. En cuanto a la edad gestacional por fecha de última regla para término la gestación es de 36.3 para el primer grupo y de 37.6 para la segunda cohorte y en relación al Índice de Masa Corporal (IMC) en la cohorte 1 y 2 son 27.75 y 30.32 kg/m² respectivamente, dichas variables presentaron $p < 0.05$. En la mayoría de los participantes el término de gestación para las dos cohortes fue por vía cesárea con productos únicos, sin encontrar significancia estadística para dichas características. Además se observa que en ninguna de las cohortes se utilizó la vitamina K como parte del tratamiento. En la mayoría de las características se expresa una condición de uniformidad entre las cohortes de estudio lo que representa un contexto apropiado para efectuar las comparaciones y de esta manera minimizar la posibilidad de sesgos.

En la tabla N° 2 observamos la proporciones de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que desarrollaron hemorragia posparto fue de 16.7% .

En la tabla N° 3 observamos la proporciones de las pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que desarrollaron hemorragia posparto fue de 3.5%.

Esta diferencia entre las tablas N° 2 y N° 3 expresa una tendencia general en la muestra que nos da una idea de la presencia del desarrollo de la enfermedad en estudio ante el factor de riesgo expuesto en los grupos.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de **Dodampahala S et al** en el hospital de la maternidad De Soyza - Colombo Sri Lanka en Asia en el 2016 con 100 participantes de los cuales 24 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional concluyeron que el 29.6% desarrollo hemorragia posparto frente al 2.9% en el grupo sin colestasis intrahepática. $P= 0.005$ (44) .

En este caso el estudio de referencia es una publicación contemporánea que emplea una estrategia de análisis común pero que sin embargo incluye a un número menor de individuos en la muestra. En cuanto a la asociación de interés verificamos coincidencia al reconocer la influencia de la colestasis intrahepática gestacional en la aparición de hemorragia posparto al igual que en nuestro análisis.

Describimos también los hallazgos encontrados por **Dang et al** en el hospital de Sant Parmanand en la India desde Enero de 1997 hasta Agosto del 2008, con una muestra de 5947 pacientes de los cuales 47 presentaron colestasis intrahepática gestacional donde se evidenció que el 29.8% de las pacientes con dicha patología desarrolló hemorragia posparto frente al 9.28 % de los controles. $P<0.05\%$ (41)

En este referente se aprecia un número considerablemente mayor de individuos en el tamaño muestral pero menor casos de colestasis intrahepática gestacional en relación al estudio presentado, pero de igual forma se reconoce la asociación de la colestasis intrahepática gestacional y la hemorragia posparto con significancia estadística.

En la tabla N°4 Se compara a los pacientes para cumplir con el objetivo principal, hallando que riesgo relativo es de 5.56; traduce que aquellas pacientes con el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional tienen aproximadamente seis veces más riesgo de desarrollar

hemorragia posparto. Esta asociación muestral fue verificada a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p < 0.05$) lo que implica que si desarrollamos un estudio similar en otra muestra de la misma población.

Consideramos también el trabajo descrito por **Puljic et al** en un estudio de cohorte prospectivo cuyos datos fueron tomados del registro de nacimientos de California durante el periodo del 2005-2008 con 2,250,129 embarazos de los cuales 8.047 fueron complicados por la colestasis intrahepática gestacional. Encontrándose que el 5.28% desarrollaron hemorragia posparto frente al 2.80% en la cohorte no expuesta, $p < 0.001$ OR 1.88 IC 95%. (1.68-2.11) (45)

En este caso el estudio en mención resulta de interés ya que se puede verificar que la hemorragia posparto como factor de riesgo para hemorragia postparto, a pesar de que el método utilizado es el mismo del estudio, el estadígrafo es diferente y con un menor valor.

Según los hallazgos de **Ken Yon** en su estudio de análisis prospectivo en mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y el uso de vitamina k se encuentra que la hemorragia posparto es más común en aquellas que no habían tomado vitamina k frente a sus controles (45% en comparación a 12%). (26,36)

En este caso el estudio en mención resulta de interés ya que se observa en la tabla 1 que en ningún paciente se utilizó vitamina k por lo que podría explicar el mayor porcentaje de casos encontrados en el presente estudio en relación a los expuestos anteriormente.

V. CONCLUSIONES

1. La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.
2. La incidencia de colestasis intrahepática en la muestra es de 33.3%.
3. La frecuencia de pacientes con hemorragia posparto que presentaron diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional es de 16.7%.
4. La frecuencia de pacientes con hemorragia posparto con ausencia del diagnóstico de colestasis intrahepática es de 5.3%.
5. Las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional tienen 5.56 veces más probabilidad de presentar hemorragia posparto en comparación con las pacientes que no presentaron dicho diagnóstico en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el período comprendido 2015-2016.

VI. RECOMENDACIONES

- Dada la importancia de confirmar las asociaciones descritas en la presente investigación en otras poblaciones de nuestra localidad se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para la muestra y de tipo prospectivos.
- La presencia de las asociaciones encontradas entre la colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto debieran ser tomados en cuenta en la práctica clínica diaria por el personal médico pertinente al decidir la estrategia del tratamiento como el uso de vitamina k.
- Fomentar el llenado correcto de las historias clínicas de los distintos centros hospitalarios para evitar pérdida de casos en los futuros trabajos de investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Smith L. Postpartum Hemorrhage: Background, Problem, Epidemiology. Medscape. 2017.
2. Cabrera S. Hemorragia Posparto. Rev Per Ginecol Obstet. 2010.
3. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2012.
4. Dirección General de Epidemiología. Situación Epidemiológica de la Muerte Materna en Perú. Boletín Epidemiológico Lima-Perú. Enero 2016.
5. Clachar G. Araque B. Hemorragia Posparto. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (609) 79 - 84. 2014.
6. Lam et al. Cohort study of suspected obstetric cholestasis -what have we learned. HKJGOM. 2014.
7. Rubio et al. Validity of visual estimation of blood loss as diagnostic tool in severe post partum hemorrhage in an university hospital. Bogotá. 2007.
8. Vizarrata et al. Correlación entre la pérdida sanguínea estimada y la pérdida sanguínea calculada, en partos vaginales en nulíparas. Rev Per Ginecol Obstet. 2010.
9. Casquerro et al. Correlación entre la pérdida sanguínea estimada y la pérdida sanguínea calculada, por cesárea en nulíparas. Rev Per Ginecol Obstet. 2012.
10. Ononge S, Mirembe F, Wandabwa J, Campbell OMR. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. Reprod Health. 2016;13:38.
11. Pavord S, Maybury H. How I treat postpartum hemorrhage. Blood. 2015 Apr 30;125(18):2759–70.
12. Rivero, et al. Hemorragia postparto: incidencia, factores de riesgo y tratamiento. 2005.
13. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynaecol. 2016 Oct 1;18(4):273–81.
14. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Jul;124(1):120–33.
15. Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JFR, Chan W-S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With a Multiple Pregnancy: An Analysis of Risks and Pregnancy Outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Nov;30(11):1008–13.
16. Wikstrom. Clinical and Pathophysiological Aspects of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Karolinska Institutet. 2012.

17. Alokanda et al. Cholestasis of Pregnancy. *J Obstet Gynecol India* Vol. 55, No. 3 : May/June 2005.
18. Poma PA. Colestasis del embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2013 Oct 5;59(3):213–24.
19. Pacheco E. Prevalencia de Colestasis Intrahepatica Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015. Universidad Ricardo Palma. Lima. 2016.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Fetal Outcomes: A Meta-Analysis Including Non-Randomized Studies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jul 1;36(7):632–41.
21. Obstetric cholestasis Clinical Guideline. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 19 April 2016.
22. Alakananda. Bhattacharya. Kavita. Feto -maternal Outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS).* 2016.
23. Ghosh S, Chaudhuri S. Intra-hepatic Cholestasis of Pregnancy: A Comprehensive Review. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):327.
24. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG.* 2015 Jun 21;21(23):7134–41.
25. Lata I. Hepatobiliary diseases during pregnancy and their management: An update. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(3):175–82.
26. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. May 2011.
27. Brouwers et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* JANUARY 2015.
28. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, Fehm T, Mayatepek E, Köhrer K, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2016 Dec;54(12):1327–33.
29. Ea et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):456–61.
30. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. *PLoS ONE.* 2012.
31. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, Williamson C, Seed PT, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med.* 2010 Mar;3(1):25–9.

32. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2014 Jan;31(01):001–8.
33. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, Narang S, McCarthy RJ, Wong CA. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth*. 2014 Dec;26(8):623–7.
34. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* Baltim Md. 2014 Apr;59(4):1482–91.
35. Soto et al. Guía clínica de la colestasis intrahepática. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Salamanca. 2014.
36. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe R m., Shennan A h. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Mar 1;109(3):282–8.
37. Wikström Shemer EA, Thorsell M, Marschall H-U, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives*. 2013 Mar;4(1):17–22.
38. Furrer et al. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis og Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. november. 2016.
39. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. *Twin Res Hum Genet*. 2016 Dec;19(6):697–707.
40. Liu X, Lynch C, Cheng WW, Landon M. 245: Increased risk of maternal and infant adverse outcomes in the coexistence of pre-eclampsia and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1, Supplement):S132.
41. Dang A, Agarwal N, Bathla S, Sharma N, Balani S. Prevalence of liver disease in pregnancy and its outcome with emphasis on obstetric cholestasis: An Indian scenario. *J Obstet Gynecol India*. 2010 Oct 1;60(5):413.
42. Hamed HO, Al Shobaili HA, Al Robae A, Alzolibani AA, Aminand Salah Roshdy AF. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Health Sci*. 2011 Jul;5(2 Suppl 1):35–6.
43. Bannister-Tyrrell M, Ford JB, Morris JM, Roberts CL. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with stillbirth in an Australian maternity population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 May;176:204–5.

44. Dodampahala SH, Pieris H, Chandrasena LG, Jayakody S, Gunathilaka C, Wijyaratne CN, et al. Presence of Obstetrics Cholestasis in Mothers Presenting with Pruritus in Pregnancy: In a Low Resource South Asian Setting. *Adv Reprod Sci.* 2016 Mar 31;04(02):37.
45. Puljic A, Kim E, Esakoff T, Lacoursiere D, Shaffer B, Caughey A. 446: Maternal pregnancy complications associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy in a population-based cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan 1;212(1):S230.

VIII. ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO
PARA HEMORRAGIA POSPARTO EN HOSPITAL NACIONAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN 2015-2016

EDAD: _____ No DE PARIDAD: _____ PESO: _____
GESTACION: UNICA MULTIPLE TALLA: _____
DIAGNOSTICO COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL: SI

TRATAMIENTO:
ACIDO URSODESOXICOLICO VITAMINA K

TIPO DE PARTO
 VAGINAL CESAREA

VOLUMEN SANGRADO VISUAL ESTIMADO: _____

VOLUMEN SANGRADO CALCULADO: _____

HEMATOCRITO: PRE ____ g/dl POS ____ g/dl diferencial HTO ____

EDAD GESTACIONAL DE PARTO: _____

DIAGNOSTICO HEMORRAGIA POSPARTO:
 SI
 NO

DEDICATORIA

Dedico este proyecto de tesis a Dios, a mis padres, maestros y amigos.

A Dios porque ha estado conmigo a cada paso que doy, colocando a cada una de las personas que forman parte de mi camino.

A mis padres, por los valores inculcados, por el apoyo constante, depositando su entera confianza en cada reto, es por ellos que soy lo que soy ahora.

A mis maestros que compartieron sus experiencias en formarme como una persona de bien y preparado para los retos que pone la vida.

A las personas que han estado en estos años compartidos en la universidad y especialmente a aquellos que estuvieron presente durante el internado.

AGRADECIMIENTOS

El agradecimiento de mi tesis es principalmente a Dios quien me ha guiado y me ha dado la fortaleza de seguir adelante.

A mi familia por su esfuerzo, cariño y apoyo en cada momento de mi vida porque son mi fortaleza y la razón por ser cada día mejor hija.

A mis amigos por los momentos compartidos, buenos y malos, porque sin su amistad no me habría puesto de pie.

ÍNDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
ÍNDICE.....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	41

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.

Material y métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo de cohortes, con base poblacional de quienes fueron hospitalizadas en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en la provincia del Callao durante el período 2015 al 2016. La población de estudio está constituida para la cohorte 1 por 72 pacientes y en la cohorte 2 se incluyeron a 144 pacientes sin el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: La cohorte 1 presento hemorragia posparto en 16,7% y la cohorte 2 en 3,5%. RR: 5,56 IC 95% [1,876-16,476], estadísticamente significativo ($p=0,001$), X^2 : 11,525.

Conclusiones: La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia postparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en el período 2015 – 2016.

Palabras Clave: Colestasis intrahepática gestacional, hemorragia posparto.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that intrahepatic gestational cholestasis is a risk factor for postpartum hemorrhage at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital during the period 2015-2016.

Material and methods: An observational, descriptive, retrospective cohort study was conducted with a population base who were hospitalized at the Alberto Sabogal Sologuren National Hospital in the province of Callao during the period 2015 to 2016. The study population is constituted for the cohort 1 of 72 patients and in the cohort 2 included 144 pregnant women without the diagnosis of intrahepatic cholestasis fulfilling the inclusion and exclusion criteria.

Results: Cohort 1 presented postpartum hemorrhage in 16, 7 % and cohort 2 in 3,5 %. RR: 5,56 95% CI [1,876-16,476], statistically significant ($p = 0,001$), X²: 11,525.

Conclusions: Gestational intrahepatic cholestasis is a risk factor to postpartum hemorrhage at the Sologuren Alberto Sabogal National Hospital in the period 2015 - 2016.

Keywords: Gestational intrahepatic cholestasis, postpartum hemorrhage.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Marco Teórico

La hemorragia posparto (PPH) constituye la principal causa de mortalidad materna(1) y en especial en los países pobres.(2) PPH afecta aproximadamente al 2% de todas las mujeres que dan a luz.(3) La Organización Mundial de la Salud indican que el 25% de las muertes maternas se deben a la PPH, en el Boletín de la práctica del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras su estimación es de 140.000 muertes maternas por año o 1 mujer cada 4 minutos.(1) En el Perú, sigue siendo la principal causa de muerte materna, con 36.5% en el año 2015.(4)

La hemorragia posparto es una emergencia obstétrica que puede presentarse luego del parto vaginal o cesárea.(5) La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Hemorragia postparto como la pérdida de sangre de > 500 ml en los partos vaginales y > 1000 ml en partos por cesárea.(6,7) El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) en el año 1998, estableció la definición de hemorragia postparto como la caída de más de 10 puntos en el hematocrito en sangre periférica.(7) La definición clínica es la condición cuando la pérdida sanguínea es de tal magnitud que produce cambios hemodinámicos que hacen necesario transfundir sangre.(2)

La medición objetiva del sangrado no es fácil ni se hace en forma rutinaria. La cuantificación del sangrado intraparto ha sido un reto clínico y existe una gran divergencia entre los valores considerados.(7) En la práctica clínica, la cantidad de sangre perdida durante el parto es usualmente estimada de manera visual por la persona encargada. Esto sigue realizándose a pesar de estudios repetitivos que demuestran las limitaciones y las inexactitudes de la pérdida sanguínea estimada visualmente (PSev), tanto para partos vaginales como cesáreas, cuando es comparada con otros métodos como: la pérdida sanguínea calculada (PSc), recolección directa y la fotospectometría.(8)

La PSc se obtiene multiplicando el volumen sanguíneo materno calculado por el porcentaje de sangre perdido, siendo el volumen sanguíneo materno = $0,75 \times ((\text{estatura materna en pulgadas} \times 50) + (\text{peso materno en libras} \times 25))$ y el porcentaje de volumen de sangre perdida = $((\text{hematocrito preparto} - \text{hematocrito posparto}) / \text{hematocrito preparto})$. (9)

La PPH complica entre el 4-5% de todos los partos. Específicamente afecta en un 4% de los partos vaginales y 6% de los partos por cesárea.(5)

La atonía uterina es su causa más común, pero el trauma del tracto genital (es decir, laceraciones vaginales o cervicales), ruptura uterina, retención de tejido placentario o trastornos de la coagulación materna también pueden resultar en PPH. (10,11) Aunque la mayoría de las mujeres que experimentan complicaciones por la PPH no tienen factores de riesgo clínicos o antecedentes identificables, la gran multiparidad y la gestación múltiple se asocian con un mayor riesgo de sangrado después del nacimiento y ésta puede ser agravada por la anemia preexistente, en tales casos la pérdida de un pequeño volumen de sangre puede resultar en secuelas clínicas adversas.(3)

La prevención de la hemorragia posparto así como la identificación de factores de riesgo y su manejo son motivo de múltiples estudios de investigación, criterios de medicina basados en la evidencia y de revisiones bibliográficas mientras aún no exista consenso sobre las distintas maniobras y fármacos adecuados a utilizarse ante esta complicación llevará en muchos casos al uso irracional de medicamentos.(12)

Muchos clínicos abogan por el uso de suplementos orales de vitamina K en mujeres con esteatorrea o un tiempo prolongado de protrombina para reducir el riesgo de hemorragia postparto. (13)

La colestasis intrahepática gestacional también conocida como colestasis obstétrica (OC), es la enfermedad hepática específica más común del embarazo.(14,15)

Su incidencia muestra grandes variaciones entre los diferentes países y poblaciones, (14–16) cuenta con una prevalencia entre 0.2% y 2%, siendo más común en América del Sur y el norte de Europa.(13) Una alta incidencia de 4 -14% en Chile se ha reportado,(17) en EE UU la incidencia varía entre 0,32% y 5,6% y en Bolivia la prevalencia en general es 9,2%. Además se ha visto cierta predisposición según la raza: en mujeres aimaras 13,8%, en quechuas 4,3% y en blancas 7,8%.(18) En Perú, en un estudio durante el periodo 2013 – 2015 en Hospital Santa Rosa de Lima encontraron la prevalencia de 0.01%.(19)

La colestasis intrahepática gestacional se define como prurito generalizado a predominio de palmas y de plantas, siendo mucho peor por la noche y perturbando el sueño de la gestante. Por lo general comienza en la segunda mitad del embarazo (especialmente en el tercer trimestre) (20,21) y resuelve después del parto, pudiéndose repetirse en un futuro embarazo. (22) Además se acompaña de elevadas concentraciones séricas de enzimas hepáticas y ácidos biliares ($> 10 \mu\text{mol/L}$). (20)

La colestasis obstétrica tiene una etiología compleja incluyendo factores genéticos, ambientales y endocrinológicas. (21,23) La etiología y la patogénesis aún no se conocen y los riesgos y el manejo adecuado es un intenso debate. (16)

Existen varios estudios donde han identificado la variación genética responsable de los genes que codifican las proteínas de transporte biliares y del principal receptor de ácido biliar, conocido como receptor farnesoid X.(14,24)

El estrógeno es una de las hormona más involucrada porque la colestasis obstétrica suele aparecer cuando la síntesis de estrógenos placentaria está en su nivel más alto que es en el tercer trimestre, (21) causando una reducción en la expresión de las proteínas de transporte biliar hepáticas y en la internalización de la bomba de exportación de la sal biliar del transportador de ácido biliar. (14)

Además del estrógeno, estudios más recientes han establecido que los metabolitos de progesterona sulfatada son agonistas parciales del receptor farnesoid X, lo que perjudica la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos al reducir la función del receptor hepático del ácido biliar principal.(14,23)

La colestasis intrahepática del embarazo sea visto que es más común en algunos países durante el invierno, cuando los niveles de selenio natural son más bajos. Éste es el momento en que probablemente los niveles de vitamina D sean más bajos, y se reporta la deficiencia de estas vitaminas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.(14)

Existe una mayor incidencia de colestasis intrahepática del embarazo en mujeres con embarazo múltiple, en las mujeres que han concebido después del tratamiento de fecundación in vitro y en las mujeres mayores de 35 años.(14,25)

El marcador más sensible y específico para el diagnóstico y pronóstico es el nivel sérico de ácido biliar. Si se miden las sales biliares individuales, la colestasis intrahepática del embarazo se asocia con un aumento de las sales biliares primarias conjugadas, en particular los tauroconjugados del ácido cólico y quenodesoxicólico.(13)

Si la medición del ácido biliar sérico no está disponible, las directrices del Colegio Real Británico de Obstetras y Ginecólogos recomiendan actualmente que la colestasis intrahepática del embarazo puede ser diagnosticada en una mujer con prurito típico y pruebas anormales de función hepática con resolución de ambos después del parto.(14,26)

Existen tres grupos de gravedad según el valor de los ácidos biliares (BA) : leve, BA 10-39 mmol / L, moderado, BA 40-99 mmol / L y severo, BA 100mmol / L) (27)

Las mujeres con colestasis intrahepática gestacional tienen una mayor incidencia de varias enfermedades hepáticas, biliares, pancreáticas, metabólicas e inmunológicas en un futuro como Cirrosis hepática no alcohólica, colelitiasis, colecistitis, colangitis y pancreatitis así como diabetes mellitus y enfermedad de la tiroides. (28,29) Un estudio reciente también encontró un aumento significativo en el cáncer hepatocelular y biliar en mujeres que desarrollaron la patología gestacional. (28)

Se ha asociado con varias complicaciones materno-fetales como el parto prematuro, tinción de meconio del líquido amniótico, asfixia fetal y la hemorragia postparto.(30,31)

La colestasis obstétrica produce la reducción de la absorción de grasas dietéticas debido al fracaso de la excreción de sales biliares en el tracto gastrointestinal y la formación reducida de micelas. El aumento de la excreción de grasa en las mujeres con colestasis obstétrica puede ser subclínico (pero demostrable en el análisis de grasa fecal) o clínicamente aparente como esteatorrea, y ambos se han notificado para afectar la absorción de vitaminas liposolubles, incluida la vitamina K, necesaria para la fabricación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.(26) Como resultado de una reducción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares y, por lo tanto, una reducción de la captación en el íleon terminal.(13,32)

La colestasis intrahepática podría además podría alterar el valor del tiempo de protrombina, especialmente en los casos grave.(21,33) Estudios pequeños (≤ 100 personas) examinaron la incidencia de coagulopatía, evaluadas por un tiempo de protrombina prolongado (PT) mostrando resultados contradictorios, pero la incidencia de las pruebas de coagulación anormales ha sido tan alta como en el 20%.(33)

Aunque los datos sobre el riesgo de hemorragia intraparto y postparto en la colestasis intrahepática del embarazo son limitados, el Congreso Americano de Ginecología y Obstetricia y las guías clínicas recomiendan tratar a todas las mujeres con vitamina K

para protegerse contra este riesgo aunque no se dispone aún de ensayos controlados aleatorios para apoyar o refutar dicha práctica.(34)(14,35)

1.2. Antecedentes

Ken yon et al en Londres. Su estudio de análisis prospectivo en mujeres diagnosticadas con colestasis obstétrica y manejo activo (ácido ursodesoxicólico y vitamina k) realizado en una población de tres hospitales entre agosto del 1999 y abril del 2001. Encontró que la hemorragia posparto fue más común en aquellas mujeres que no habían tomado vitamina frente a los controles (45% en comparación con 12%). (26,36)

Wikstrom Shemer en el Hospital Danderyd, Estocolmo, Suiza durante el periodo de 2002-2006 en su estudio de 25870 mujeres con gestación única, incluía 333 (1,3%) con diagnósticos de colestasis intrahepática gestacional reporta que la proporción de hemorragia fue significativamente diferente en gestante con OC mas inicio espontaneo labor espontaneo de parto (14%) comparado con los controles con trabajo de parto inducido (7,6%) (OR 2,65; 95% CI 1,19–5,95) p=0,013.(16,26,37)

Furrer et al en Hospital Zurich, Suiza. Se realizó estudio retrospectivo de casos y controles, con el objetivo de evaluar la pérdida de sangre postparto en mujeres con colestasis intrahepática gestacional tratada, se analizaron 15083 partos, incluidos 348 mujeres con colestasis intrahepática del embarazo (2,3%), entre 2004 y 2014 y no hubo correlación entre la pérdida sanguínea estimada o el diferencial de la hemoglobina pre y posparto y la gravedad de la colestasis intrahepática del embarazo.(38)

Brouwers et al en Paises Bajos. Se realizó un estudio retrospectivo en tres hospitales, con datos de enero de 2005 hasta Agosto 2012 con el objetivo principal de Correlacionar el resultado del embarazo y los niveles de ácido biliar en embarazos que fueron afectados por colestasis intrahepática gestacional. Se observaron cifras similares para la aparición de hemorragia postparto (PPH) en 7,4% de todos los casos con el

mayor porcentaje en el grupo moderado de ácidos biliares.(OR 1,02; 95% IC 0,96-1,09)
p=0.912.(27)

Shan et al en el Hospital Universitario en Chengdu, China. De enero de 2013 a mayo de 2015 realizo cohorte retrospectivo con el objetivo de Determinar los resultados maternos y fetales de la colestasis intrahepática del embarazo en embarazos gemelos encontrándose con una población 1472 embarazos gemelos, de los cuales 362 fueron pacientes con colestasis y 677 fueron concebidos por tecnología reproductiva asistida (ART), obteniendo los siguientes resultados en el grupo de las pacientes con colestasis intrahepática desarrollaron hemorragia posparto (RR 1,24 IC95% 0,82-1,86). En las pacientes de colestasis intrahepática gestacional más ART 11,5% de las pacientes desarrollaron hemorragia posparto frente al control 6,2% con un IC 95% OR 1,99 [1,30 - 3,00]. (39)

Liu et al. China en un estudio retrospectivo de cohorte de partos por cesárea con el objetivo de describir los resultados maternos y perinatales de embarazos complicados por la preeclampsia combinada y Colestasis intrahepática gestacional. De las atención prenatal recibida entre 2006 y 2012 en pacientes con colestasis intrahepática gestacional, presentaron un mayor riesgo de hemorragia materna [RR = 4,21; 95% CI (1,38- 12,84)]. (40)

Dang et al Hospital Sant Parmanand, India. En un estudio realizado en el desde Enero de 1997 hasta Agosto de 2008, se encontró que el 29,8 % de las pacientes con colestasis intrahepática gestacional desarrollo hemorragia pos parto frente al 9,28% de los controles. P=0,0004. (41)

Hamed et al en la región de Qassim de Arabia Saudita desarrollo una cohorte prospectiva con el objetivo de Determinar la incidencia, obstetricia y las tasas de complicaciones fetales de colestasis intrahepática del embarazo (PIC) en los pacientes con manejo expectante a las 40 semanas de gestación, de un total de 21960 mujeres

embarazadas, 76 pacientes tuvieron el diagnóstico de colestasis intrahepática en el cual hallaron que el 5,2% desarrollaron hemorragia posparto frente al 4,5% del grupo control.(42)

Banniester et al, Australia, durante el periodo del 2001-2011, cuyo estudio de cohortes incluyeron 975240 pacientes de las cuales 1870 presentaban colestasis intrahepática gestacional. El estudio demostró alta paridad OR =1,36, IC 95% (1,17-1,59) y hemorragia posparto en pacientes con colestasis intrahepática en 10,4% frente al grupo sin colestasis intrahepática gestacional en 7,4% OR=1,26 p=0,0025 CI(1,09-1,47).(43)

De León en Chicago, EEUU tiene un estudio de cohorte retrospectiva 2005-2009 incluyó a 319 parturientes cuyo objetivo fue estimar la incidencia de coagulopatía en pacientes con colestasis intrahepática. La incidencia de hemorragia posparto fue de 4 de 208 (2,4%) en dichas pacientes después del parto vaginal y 7 de 111 (6,3%) pacientes después de la cesárea $p>0,05$. (26,33)

1.3 Justificación

Una de las ocho metas de desarrollo del milenio es evitar la muerte materna. La hemorragia posparto es su principal causa en el mundo, se ha identificado la dificultad en el diagnóstico y tratamiento oportuno para el cumplimiento de esta meta.

La colestasis intrahepática gestacional tiene tendencia a aumentar en los últimos años con controversias sobre el manejo de dicha patología.

Existen diversos estudios contradictorios sobre la asociación de Colestasis intrahepática gestacional y la presencia de hemorragia posparto y considerando que no se han encontrado referentes similares en nuestro medio, es por ello la importancia de la realización del presente estudio.

1.4 Problema científico

¿Es la colestasis intrahepática gestacional un factor de riesgo para la hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren?

1.5 Hipótesis

1.5.1 Hipótesis alterna (Ha):

La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto.

1.5.2 Hipótesis nula (Ho):

La colestasis intrahepática gestacional no es un factor de riesgo hemorragia posparto.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo General

Demostrar que la colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.

1.6.2 Objetivos Específicos

Determinar la incidencia de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren Enero 2015- Diciembre 2016.

Determinar la proporción de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

Determinar la proporción de pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

Comparar la proporción de pacientes con y sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren en Enero 2015 - Diciembre 2016.

II. MATERIAL Y MÉTODOS:

2.1 Población

2.1.1. Población Universo

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

2.1.2. Población Diana

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

2.1.3 Población de Estudio:

Pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional cuyo parto se dio en el Servicio de Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el período enero 2015 a diciembre 2016 que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

2.2 Criterios de selección: Inclusión y exclusión

Cohorte1

Criterios de Inclusión

- Mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.
- Mujeres con parto por vía vaginal
- Mujeres con parto por vía cesárea.
- Paciente mujer que tenga valor de hematocrito pre y post parto
- Paciente mujer que cuenten con dato de altura y peso.

Cohorte2

Criterios de Inclusión

- Mujeres sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.
- Mujeres con parto por vía vaginal
- Mujeres con parto por vía cesárea.
- Paciente mujer que tenga valor de hematocrito pre y post parto.
- Paciente mujer que cuenten con dato de altura y peso.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes mujeres con patología hepática previa.
- Pacientes mujeres con trastorno hematológico previo.
- Pacientes que presentaron hemorragia del segundo trimestre.
- Pacientes que sufrieron atonía uterina.
- Pacientes que presentaron trauma del tracto genital.
- Pacientes que presentaron acretismo placentario.
- Pacientes con historias clínicas incompletas

2.3 Muestra

2.3.1 Unidad de Análisis

Mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que dieron parto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 seleccionadas según los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.2 Unidad de muestreo

La Historia clínica de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que dieron parto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 seleccionadas según los criterios de inclusión y exclusión.

2.3.3 Tamaño muestral

El número para la cohorte expuesta (con colestasis intrahepática gestacional) será todas las pacientes al 100% de los registros.

El número para la cohorte no expuesta (sin colestasis intrahepática gestacional) será en el doble al número de la cohorte expuesta.

2.4 Diseño del estudio

2.4.1 Tipo de Estudio

2.4.1.1 Observacional: no se manipula la variable independiente, sólo se observa la interacción natural que ocurre en la variable dependiente.

2.4.1.2 Analítico: estudia las relaciones que ocurren entre la variable independiente y la variable dependiente.

2.4.1.3 Retrospectivo: los datos ya existen y no pertenecen a nuestra realidad actual, sino al pasado.

Notación de Campbell:

		G1	O1
P	NR		
		G2	O1

P: población

NR: no randomizado

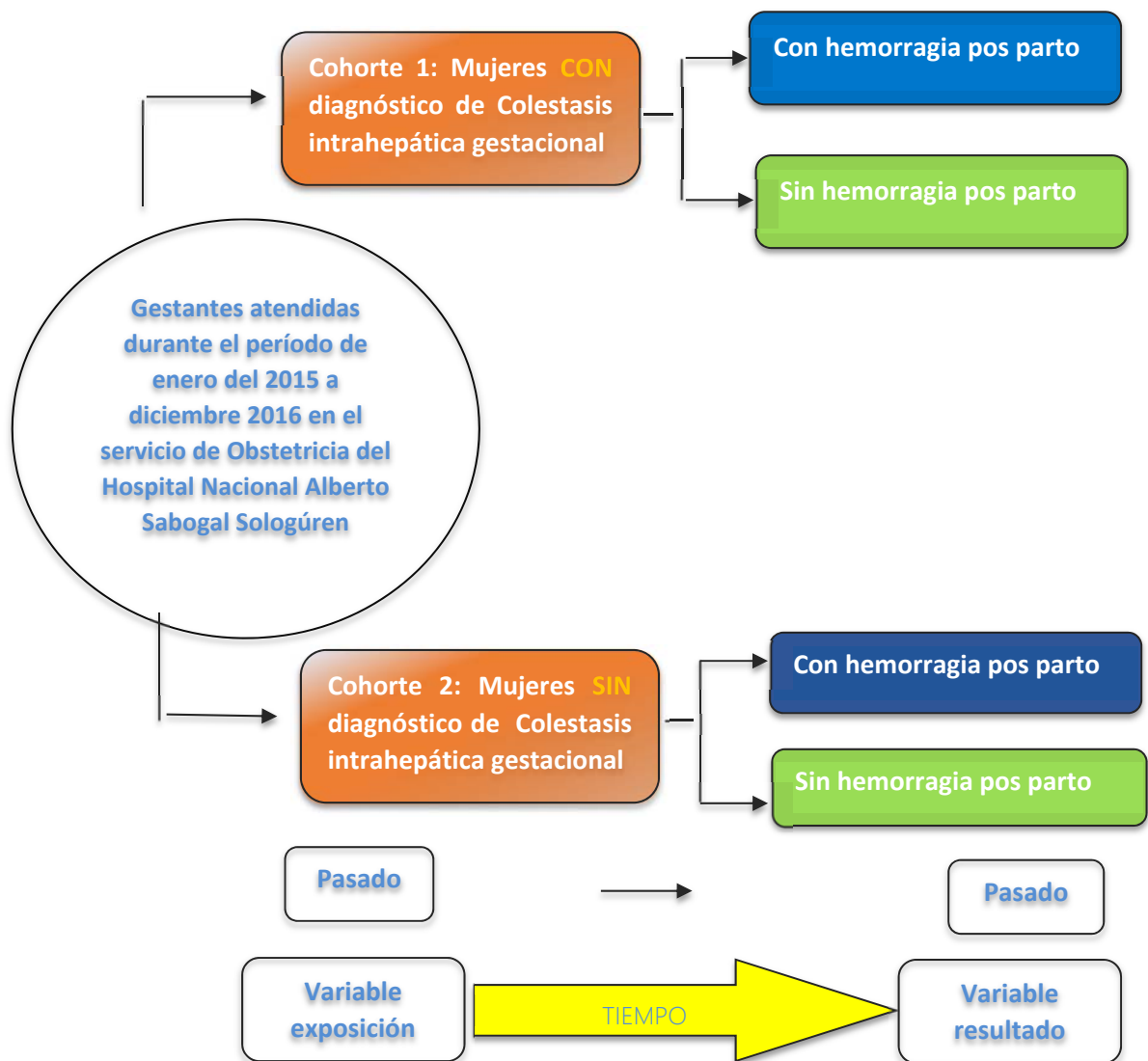
G1: pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

G2: pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional.

O1: desarrollo de hemorragia pos parto.

2.4.2 Diseño Específico

El diseño de estudio es de cohorte con base poblacional hospitalaria.



2.5 Variables y Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
INDEPENDIENTE: Colestasis intrahepática gestacional	Cualitativa	Nominal	Paciente de la segunda mitad del embarazo con prurito a predominio de palmas y plantas, elevación ácidos biliares (>10 umol/L) y/o alteración de las transaminasas	Sí No
DEPENDIENTE: Hemorragia posparto	Cualitativa	Nominal	Disminución del hematocrito > 10% en el posparto.	Sí No
INTERVINIENTE: EDAD MATERNA	Cuantitativa	Discreta	Registro en la Historia Clínica	Años

2.5.1 Definiciones Operacionales

2.5.1.1 Colestasis Intrahepática Gestacional: mujer en el tercer trimestre de gestación con prurito generalizado a predominio de palmas y de las plantas con elevación ácidos biliares (>10 umol/L) y/ o alteración en los niveles de transaminasas.(23)

2.5.1.2 Hemorragia Posparto: Disminución del hematocrito mayor a 10 puntos en sangre periférica en el posparto.(7)

2.6 Procedimiento

Se solicitó autorización al Director del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Del libro de registro de emergencia del tópico Gineco-Obstetricia se registraron los números de historias clínicas de las pacientes con y sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional entre el 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016 y posteriormente se solicitó su historia clínica del archivo central del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren para la toma de los datos y se seleccionaron a las pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos por este estudio.

Se seleccionaron los grupos de cohorte 1 (con colestasis intrahepática gestacional) y cohorte 2 (sin colestasis intrahepática gestacional). El grupo de la cohorte 1 se tomó al 100% de las historias clínicas que cumplan con los criterios mencionados de inclusión y exclusión, y se tomó de forma aleatoria el grupo cohorte 2, en relación 1:2.

Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaron en la hoja de recolección de datos (ANEXO 2)

Los datos obtenidos se ingresaron en un archivo Excel 2015.

Luego los datos fueron trasladados a una base de datos del SPSS v22.0 para su procesamiento.

2.7 Procesamiento y Análisis estadístico

El procesamiento de la información será automático y se utilizará una laptop Packard Bell con Windows 7 y el Paquete estadístico SPSS v.22. Los datos obtenidos desde las hojas de recolección serán pasados a una base de datos del programa SPSS v.22 para el análisis estadístico.

2.7.1 Estadística Descriptiva:

La variable colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto son cualitativas, por lo que obtendremos la frecuencia y porcentajes de cada una de ellas y serán representadas mediante un gráfico de barras para las dos primeras variables.

2.7.2 Estadística Inferencial

Se hizo uso de la prueba estadística chi cuadrado para las variables cualitativas; para verificar la significancia estadística de las asociaciones encontradas con los desenlaces en estudio; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0,05$).

2.7.3 Estadígrafos de estudio

Dado que es un estudio de cohorte, el estadígrafo a emplear es el riesgo relativo, para determinar la asociación de las variables.

		HEMORRAGIA POSTPARTO	
		SI	NO
COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL	SI	A	B
	NO	C	D

$$RR: \frac{a/(a+c)}{c/(c+d)}$$

2.8 Consideraciones éticas

El estudio contó con la autorización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La presente investigación se llevó a cabo sobre con una revisión retrospectiva de los datos existentes en el libro de emergencia del tópico de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren y posteriormente con la adquisición de los datos obtenidos de las historia clínicas, por lo que se coordinó con el jefe de dicho servicio. Como tal no se necesitó el consentimiento informado específico y se mantuvo plena confidencialidad de la paciente a los largo del estudio. Además se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales 11, 12,14, 15, 22 y 23) y la Ley General de Salud (D.S. 017-2006 y D. S. 0006-2007-SA).

III.- RESULTADOS

Tabla N° 01. Características de las pacientes incluidos en el estudio realizado en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren del Callao durante el período 2015 – 2016:

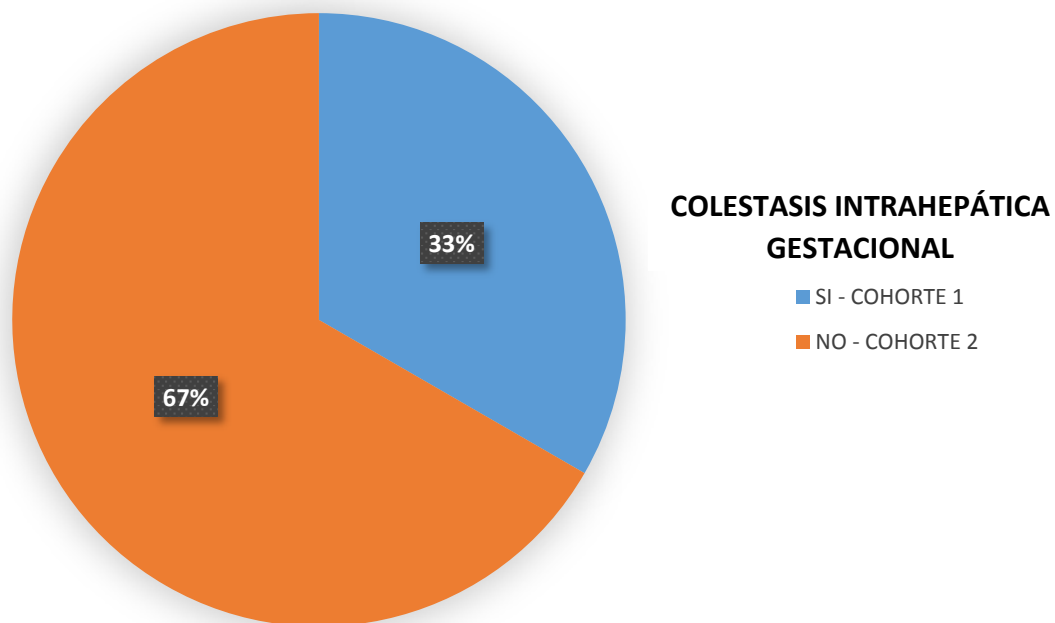
CARACTERÍSTICAS GENERALES	COHORTE 1	COHORTE 2	SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA
	CON COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL (n=72)	SIN COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL (n=144)	
EDAD MATERNA			
• Promedio	31	31	T: -0,330
• Ds	+/-8	+/-7	P=0,742
• Rango	16-48	15-48	
NÚMERO DE PARIDAD			
• Promedio	2	3	T:-2,469
• Ds	+/-1	+/-1	P=0,14
• Rango	1-7	1-7	
IMC			
• Promedio	27.75	30.33	T:-4,085
• Ds	+/- 3,61	+/-4.71	P<0,005
• Rango	21,71-35,17	21,64-50,71	
TIPO DE GESTACIÓN			
• ÚNICA	71	144	T: 2,009
• MÚLTIPLE	1	0	P=0,156
EDAD GESTACIONAL			
• Promedio	36,3	37,6	T: -2,604
• Ds	+/-1,98	+/- 2,37	P=0,01
• Rango	31,14-39,86	29 – 41.29	
TRATAMIENTO			
• UDSA			X ² =170,013
SI	61	0	P<0,005
NO	11	144	
• VITAMINA K			
SI	0	0	
NO	72	144	

TIPO DE PARTO			$X^2=0,313$
VAGINAL	16 (22,2%)	37 (25,3%)	$P=0,576$
CESAREA	56 (77,8%)	107 (74,3%)	
PSc			
• Promedio	818,6	404,26	T: 8,326
• Ds	+/-506	+/-225	$P<0,005$
• Rango	51-2247	18-1084	

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

Ds: Desviación estándar, UDSA: Acido ursodexosicólico, IMC: Índice de masa corporal
PSc: pérdida sanguínea calculada, T: T STUDENT, X^2 : CHI CUADRADO

GRAFICO N°1: Pacientes incluidos en el estudio realizado en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren del Callao durante el período 2015 – 2016



La incidencia de pacientes con Colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015-2016 es de 33,3%.

TABLA N°2: Proporción de paciente con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional con hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

	Hemorragia posparto		Total
	Si	No	
Colestasis intrahepática Gestacional (COHORTE 1)	12 (16,7%)	60 (83,3%)	72

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

La proporción de pacientes con hemorragia posparto que presentan diagnóstico de Colestasis intrahepática gestacional es de 12/72 (16,7%).

GRÁFICO N° 2: Proporción de paciente con diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional y Hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015-2016.

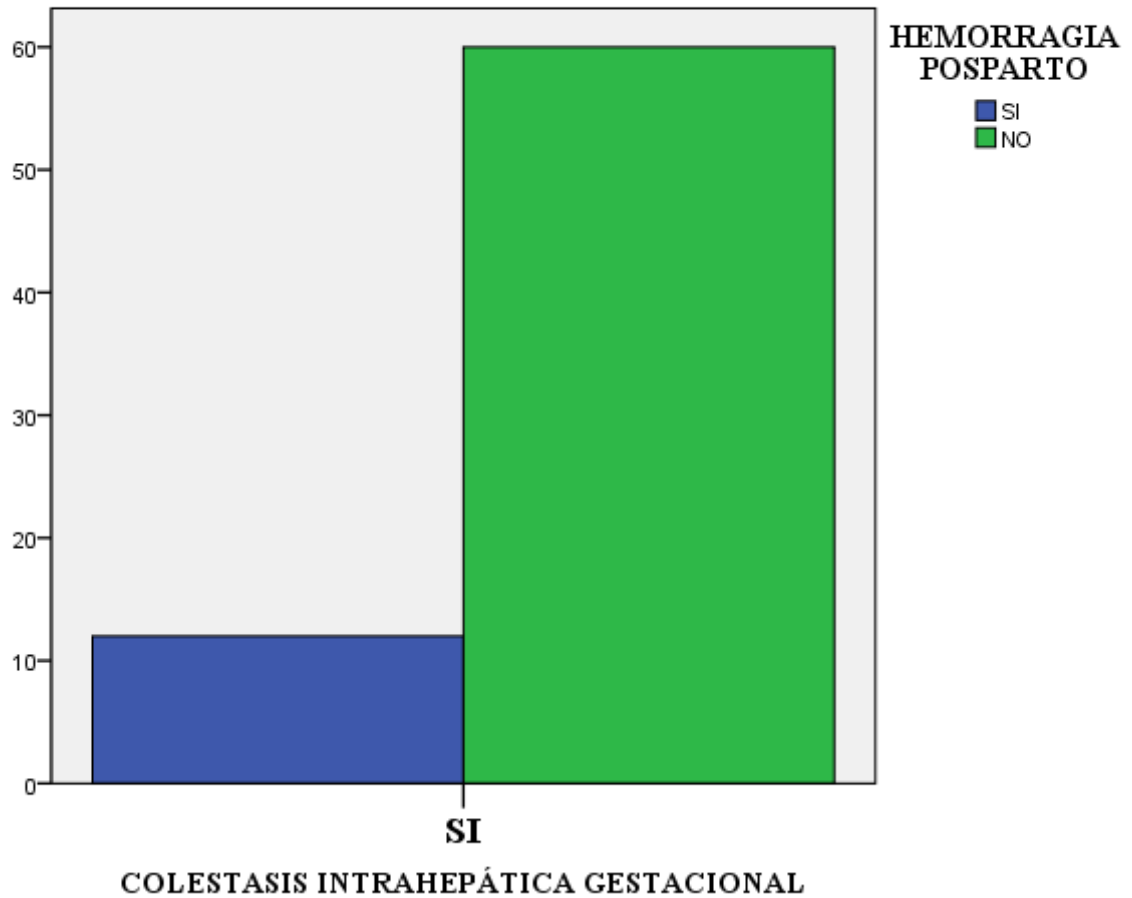


TABLA N°3: Proporción de paciente sin diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional con desarrollo de Hemorragia Posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

	Hemorragia posparto		TOTAL
	Si	No	
Sin Colestasis intrahepática gestacional (COHORTE 2)	5 (3,5%)	139(96,5%)	144 (100)%

FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

La proporción de pacientes con hemorragia posparto sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional es de 5/144 (3,5%).

GRÁFICO N° 3: Proporción de paciente sin diagnóstico de Colestasis Intrahepática Gestacional con desarrollo de Hemorragia Posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015-2016.

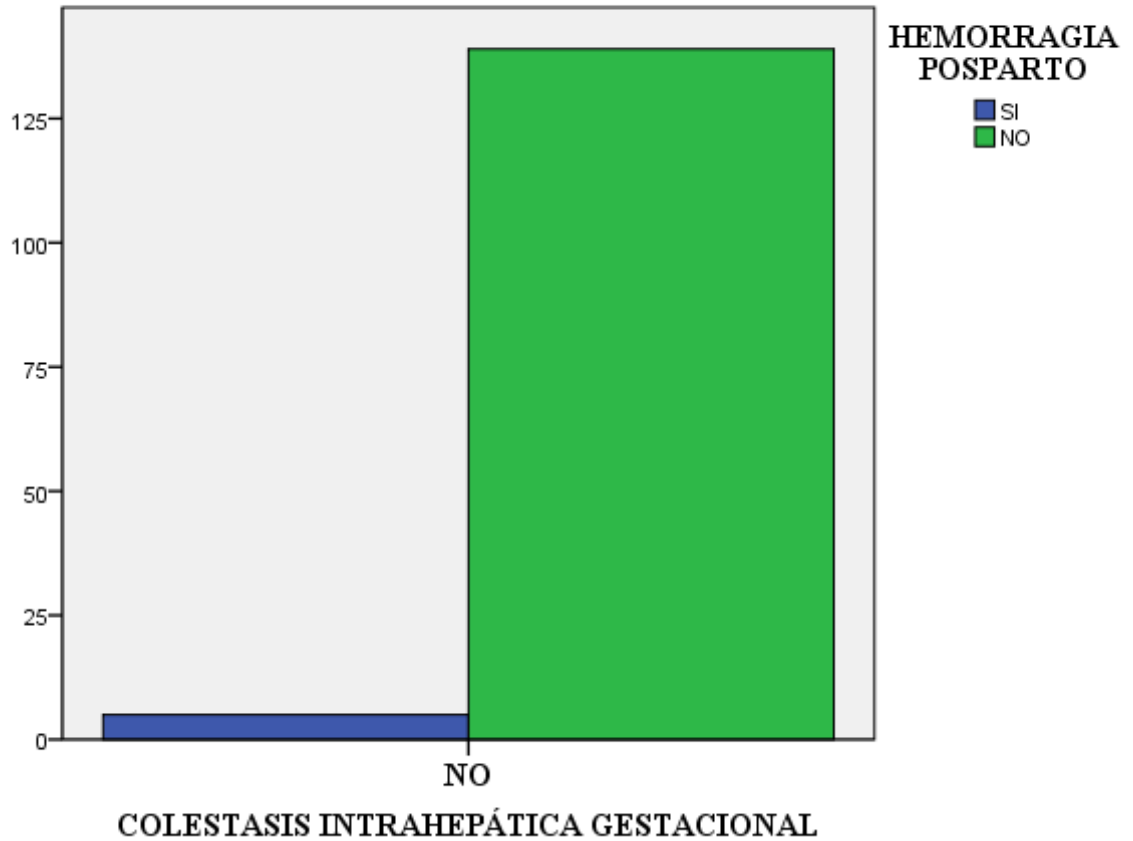


TABLA N°4: Comparación de los pacientes con y sin diagnóstico de Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren 2015 –2016.

Colestasis intrahepática gestacional	Hemorragia Posparto				Total
	Si		No		
	Nro	%	Nro	%	
Si	12	16,7	60	83,3	72 (100%)
No	5	3,5	139	96,5	144 (100%)
Total	17		199		216

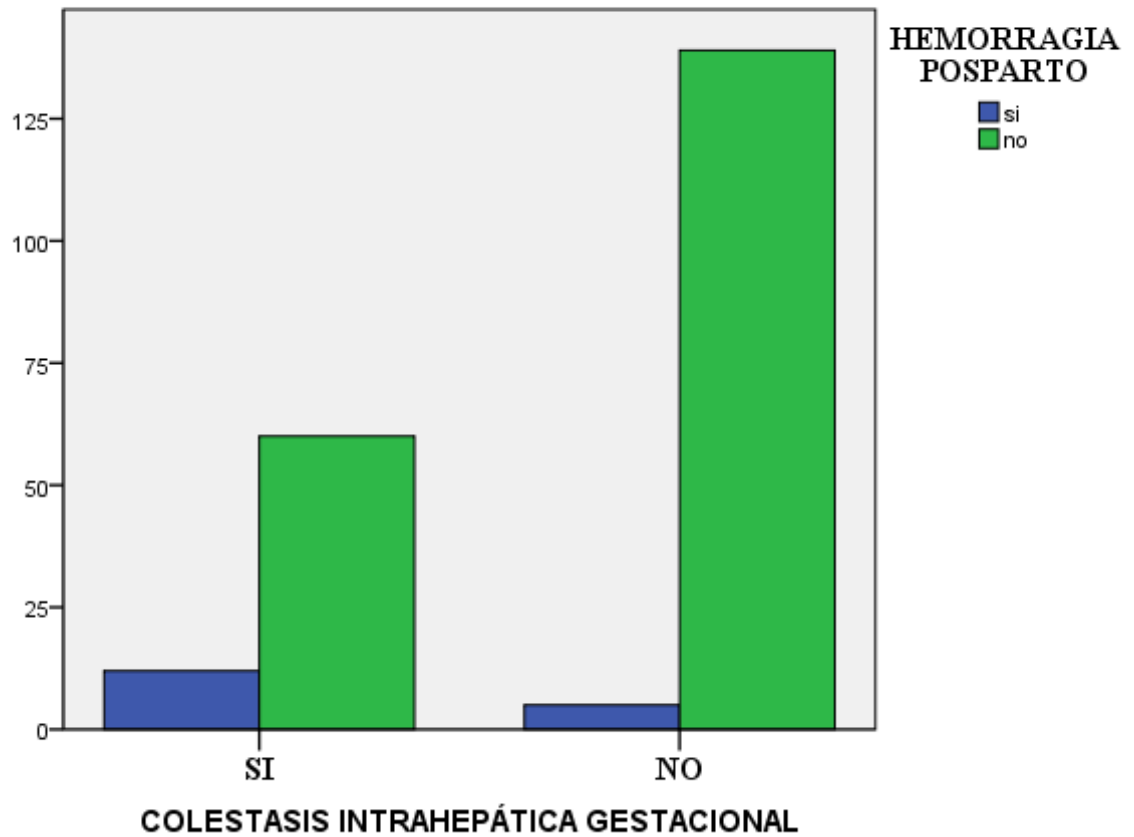
FUENTE: Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren. Archivo de historias 2015-216.

$$X^2=11,525 \quad p=0,001.$$

$$RR=5,56 \text{ IC } 95\% [1,876-16,476]$$

En el análisis se observa que los pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional expresa riesgo en el desarrollo de hemorragia posparto a nivel muestral lo que se traduce en un riesgo relativo >1, con un intervalo de confianza al 95 % y con significancia estadística p=0,001.

Grafico N° 4: Comparación de los pacientes con y sin diagnóstico de Colestasis intrahepática gestacional como factor de riesgo para hemorragia posparto en Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2015 –2016.



IV. DISCUSIÓN

En la presente investigación de los 117 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional encontrados, el estudio está comprendido por 72 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y 144 pacientes sin el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

En la tabla N° 1 Podemos observar los datos de las características generales de las cohortes establecidas como: la edad materna respecto a ella encontramos que esta característica presentó una distribución uniforme en ambas cohortes lo que se pone de manifiesto al observar los promedios de 31 años, una situación similar se verifica en relación al número de paridad de las gestantes observando que en la cohorte 1 fue de 2 y en la cohorte 2 fue de 3, ambas características sin significancia estadística. En cuanto a la edad gestacional por fecha de última regla para término la gestación es de 36,3 para el primer grupo y de 37,6 para la segunda cohorte y en relación al Índice de Masa Corporal (IMC) en la cohorte 1 y 2 son 27,75 y 30,32 kg/m² respectivamente, dichas variable presentaron $p < 0.05$. En la mayoría de los participantes el término de gestación para las dos cohortes fue por vía cesárea con productos únicos, sin encontrar significancia estadística para dichas características. Además se observa que en ninguna de las cohortes se utilizó la vitamina k como parte del tratamiento. En la mayoría de las características se expresa una condición de uniformidad entre las cohortes de estudio lo que representa un contexto apropiado para efectuar las comparaciones y de esta manera minimizar la posibilidad de sesgos.

En la tabla N° 2 observamos la proporciones de las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que desarrollaron hemorragia posparto fue de 16,7% .

En la tabla N° 3 observamos la proporciones de las pacientes sin diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que desarrollaron hemorragia posparto fue de 3,5%.

Esta diferencia entre las tablas N° 2 y N° 3 expresa una tendencia general en la muestra que nos da una idea de la presencia del desarrollo de la enfermedad en estudio ante el factor de riesgo expuesto en los grupos.

Dentro de los antecedentes encontrados tenemos el estudio de **Dodampahala S et al** en el Hospital de la maternidad De Soyza - Colombo Sri Lanka en Asia en el 2016 con 100 participantes de los cuales 24 pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional concluyeron que el 29,6% desarrollo hemorragia posparto frente al 2,9% en el grupo sin colestasis intrahepática gestacional. $P= 0.005$ (44) .

En este caso el estudio de referencia es una publicación contemporánea que emplea una estrategia de análisis común pero que sin embargo incluye a un número menor de individuos en la muestra. En cuanto a la asociación de interés verificamos coincidencia al reconocer la influencia de la colestasis intrahepática gestacional en la aparición de hemorragia posparto al igual que en nuestro análisis.

Describimos también los hallazgos encontrados por **Dang et al** en el Hospital de Sant Parmanand en la India desde Enero de 1997 hasta Agosto del 2008, con una muestra de 5947 pacientes de los cuales 47 presentaron colestasis intrahepática gestacional donde se evidenció que el 29.8% de las pacientes con dicha patología desarrolló hemorragia posparto frente al 9,28 % de los controles. $P<0,05\%$ (41)

En este referente se aprecia un número considerablemente mayor de individuos en el tamaño muestral pero menor casos de colestasis intrahepática gestacional en relación al estudio presentado, pero de igual forma se reconoce la asociación de la colestasis intrahepática gestacional y la hemorragia posparto con significancia estadística.

En la tabla N°4 Se compara a los pacientes para cumplir con el objetivo principal, hallando que riesgo relativo es de 5,56; traduce que aquellas pacientes con el diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional tienen aproximadamente seis veces más riesgo de desarrollar

hemorragia posparto. Esta asociación muestral fue verificada a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado suficiente para poder afirmar que la misma tiene significancia estadística ($p < 0,05$).

Consideramos también el trabajo descrito por **Puljic et al** en un estudio de cohorte prospectivo cuyos datos fueron tomados del registro de nacimientos de California durante el periodo del 2005-2008 con 250129 embarazos de los cuales 847 fueron complicados por la colestasis intrahepática gestacional. Encontrándose que el 5,28% desarrollaron hemorragia posparto frente al 2,80% en la cohorte no expuesta, $p < 0,001$ OR 1,88 IC 95%. (1,8-2,11) (45)

En este caso el estudio en mención resulta de interés ya que se puede verificar que la hemorragia posparto como factor de riesgo para hemorragia postparto, a pesar de que el método utilizado es el mismo del estudio, el estadígrafo es diferente y con un menor valor.

Según los hallazgos de **Ken Yon** en su estudio de análisis prospectivo en mujeres con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional y el uso de vitamina k se encuentra que la hemorragia posparto es más común en aquellas que no habían tomado vitamina k frente a sus controles (45% en comparación a 12%). (26,36)

En este caso el estudio en mención resulta de interés, se observa en la tabla 1 que en ningún paciente se utilizó vitamina k por lo que podría explicar el mayor porcentaje de casos encontrados en el presente estudio en relación a los expuestos anteriormente.

V. CONCLUSIONES

1. La colestasis intrahepática gestacional es un factor de riesgo para hemorragia posparto en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el periodo 2015 -2016.
2. La incidencia de colestasis intrahepática gestacional en la muestra es de 33,3%.
3. La frecuencia de pacientes con hemorragia posparto que presentaron diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional es de 16,7%.
4. La frecuencia de pacientes con hemorragia posparto con ausencia del diagnóstico de colestasis intrahepática es de 5,3%.
5. Las pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional tienen 5,56 veces más probabilidad de presentar hemorragia posparto en comparación con las pacientes que no presentaron dicho diagnóstico en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologúren durante el período comprendido 2015-2016.

VI. RECOMENDACIONES

- Dada la importancia de confirmar las asociaciones descritas en la presente investigación en otras poblaciones de nuestra localidad se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para la muestra y de tipo prospectivos.
- La presencia de las asociaciones encontradas entre la colestasis intrahepática gestacional y hemorragia posparto debieran ser tomados en cuenta en la práctica clínica diaria por el personal médico pertinente al decidir la estrategia del tratamiento como el uso de vitamina k.
- Fomentar el llenado correcto de las historias clínicas de los distintos centros hospitalarios para evitar pérdida de casos en los futuros trabajos de investigación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith L. Postpartum Hemorrhage: Background, Problem, Epidemiology. Medscape. 2017.
2. Cabrera S. Hemorragia Posparto. Rev Per Ginecol Obstet. 2010.
3. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization. 2012.
4. Dirección General de Epidemiología. Situación Epidemiológica de la Muerte Materna en Perú. Boletín Epidemiológico Lima-Perù. Enero 2016.
5. Clachar G. Araque B. Hemorragia Posparto. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI (609) 79 - 84. 2014.
6. Lam etall. Cohort study of suspected obstetric cholestasis -what have we learned. HKJGOM. 2014.
7. Rubio et al. Validity of visual estimation of blood loss as diagnostic tool in severe post partum hemorrhage in an university hospital. Bogotá. 2007.
8. Vizarrata et al. Correlación entre la pérdida sanguínea estimada y la pérdida sanguínea calculada, en partos vaginales en nulíparas. Rev Per Ginecol Obstet. 2010.
9. Casquerro et al. Correlación entre la pérdida sanguínea estimada y la pérdida sanguínea calculada, por cesárea en nulíparas. Rev Per Ginecol Obstet. 2012.
10. Ononge S, Mirembe F, Wandabwa J, Campbell OMR. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. Reprod Health. 2016;13:38.
11. Pavord S, Maybury H. How I treat postpartum hemorrhage. Blood. 2015 Apr 30;125(18):2759–70.
12. Rivero, et al. Hemorragia postparto: incidencia, factores de riesgo y tratamiento. 2005.
13. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynaecol. 2016 Oct 1;18(4):273–81.
14. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol. 2014 Jul;124(1):120–33.
15. Lausman AY, Al-Yaseen E, Sam D, Nitsch R, Barrett JFR, Chan W-S. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With a Multiple Pregnancy: An Analysis of Risks and Pregnancy Outcomes. J Obstet Gynaecol Can. 2008 Nov;30(11):1008–13.
16. Wikstrom. Clinical and Pathophysiological Aspects of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Karolinska Institutet. 2012.

17. Alokanda et al. Cholestasis of Pregnancy. *J Obstet Gynecol India* Vol. 55, No. 3 : May/June 2005.
18. Poma PA. Colestasis del embarazo. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2013 Oct 5;59(3):213–24.
19. Pacheco E. Prevalencia de Colestasis Intrahepatica Gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015. Universidad Ricardo Palma. Lima. 2016.
20. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Fetal Outcomes: A Meta-Analysis Including Non-Randomized Studies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Jul 1;36(7):632–41.
21. Obstetric cholestasis Clinical Guideline. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 19 April 2016.
22. Alakananda. Bhattacharyya. Kavita. Feto -maternal Outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS).* 2016.
23. Ghosh S, Chaudhuri S. Intra-hepatic Cholestasis of Pregnancy: A Comprehensive Review. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):327.
24. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol WJG.* 2015 Jun 21;21(23):7134–41.
25. Lata I. Hepatobiliary diseases during pregnancy and their management: An update. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(3):175–82.
26. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. May 2011.
27. Brouwers et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* JANUARY 2015.
28. Keitel V, Dröge C, Stepanow S, Fehm T, Mayatepek E, Köhrer K, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP): case report and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2016 Dec;54(12):1327–33.
29. Ea et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015 Aug;63(2):456–61.
30. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Northern California Cohort. *PLoS ONE.* 2012.
31. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, Williamson C, Seed PT, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med.* 2010 Mar;3(1):25–9.

32. Diken Z, Usta IM, Nassar AH. A Clinical Approach to Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2014 Jan;31(01):001–8.
33. DeLeon A, De Oliveira GS, Kalayil M, Narang S, McCarthy RJ, Wong CA. The incidence of coagulopathy in pregnant patients with intrahepatic cholestasis: should we delay or avoid neuraxial analgesia? *J Clin Anesth*. 2014 Dec;26(8):623–7.
34. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* Baltim Md. 2014 Apr;59(4):1482–91.
35. Soto et al. Guía clínica de la colestasis intrahepática. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Salamanca. 2014.
36. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe R m., Shennan A h. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Mar 1;109(3):282–8.
37. Wikström Shemer EA, Thorsell M, Marschall H-U, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc Off J Swed Assoc Midwives*. 2013 Mar;4(1):17–22.
38. Furrer et al. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. november. 2016.
39. Shan D, Hu Y, Qiu P, Mathew BS, Chen Y, Li S, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy. *Twin Res Hum Genet*. 2016 Dec;19(6):697–707.
40. Liu X, Lynch C, Cheng WW, Landon M. 245: Increased risk of maternal and infant adverse outcomes in the coexistence of pre-eclampsia and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1, Supplement):S132.
41. Dang A, Agarwal N, Bathla S, Sharma N, Balani S. Prevalence of liver disease in pregnancy and its outcome with emphasis on obstetric cholestasis: An Indian scenario. *J Obstet Gynecol India*. 2010 Oct 1;60(5):413.
42. Hamed HO, Al Shobaili HA, Al Robaee A, Alzolibani AA, Aminand Salah Roshdy AF. Obstetrical and fetal outcomes of a new management strategy in patients with intra-hepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Health Sci*. 2011 Jul;5(2 Suppl 1):35–6.
43. Bannister-Tyrrell M, Ford JB, Morris JM, Roberts CL. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is not associated with stillbirth in an Australian maternity population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 May;176:204–5.

44. Dodampahala SH, Pieris H, Chandrasena LG, Jayakody S, Gunathilaka C, Wijyaratne CN, et al. Presence of Obstetrics Cholestasis in Mothers Presenting with Pruritus in Pregnancy: In a Low Resource South Asian Setting. *Adv Reprod Sci.* 2016 Mar 31;04(02):37.
45. Puljic A, Kim E, Esakoff T, Lacoursiere D, Shaffer B, Caughey A. 446: Maternal pregnancy complications associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy in a population-based cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan 1;212(1):S230.

VIII. ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL COMO FACTOR DE RIESGO
PARA HEMORRAGIA POSPARTO EN HOSPITAL NACIONAL ALBERTO
SABOGAL SOLOGUREN 2015-2016

EDAD: _____ No DE PARIDAD: _____ PESO: _____
GESTACION: UNICA MULTIPLE TALLA: _____
DIAGNOSTICO COLESTASIS INTRAHEPATICA GESTACIONAL: SI

TRATAMIENTO:
ACIDO URSODESOXICOLICO VITAMINA K

TIPO DE PARTO
 VAGINAL CESAREA

VOLUMEN SANGRADO VISUAL ESTIMADO: _____

VOLUMEN SANGRADO CALCULADO: _____

HEMATOCRITO: PRE ____ g/dl POS ____ g/dl diferencial HTO ____

EDAD GESTACIONAL DE PARTO: _____

DIAGNOSTICO HEMORRAGIA POSPARTO:
 SI
 NO

