



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Medicina Humana**

**Asociación entre hipotiroidismo y colestasis  
intrahepática gestacional en gestantes del  
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.  
Periodo 2021-2023**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Diego Enrique SUELDO ESPINOZA

**ASESOR**

Mg. José Luis PAZ IBARRA

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

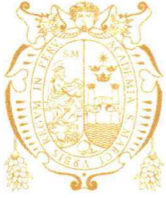
Sueldo, D. (2024). *Asociación entre hipotiroidismo y colestasis intrahepática gestacional en gestantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Periodo 2021-2023*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Medicina Humana]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Diego Enrique Sueldo Espinoza
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	70180158
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8230-7457">https://orcid.org/0000-0002-8230-7457</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	José Luis Paz Ibarra
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10587618
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-2851-3727">https://orcid.org/0000-0002-2851-3727</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	Santiago Guillermo Cabrera Ramos
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	08799819
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Mario Enrique Cuevas de la Cruz
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10123051
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Jorge Richard Calderón Ticona

Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	29718449
<b>Datos de investigación</b>	
Línea de investigación	No aplica.
Grupo de investigación	No aplica.
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Universidad Nacional Mayor de San Marcos Latitud -12.05819215 Longitud - 77.0189181894387
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Noviembre 2023 – Marzo 2024
URL de disciplinas OCDE	Obstetricia, Ginecología <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.02">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.02</a> Endocrinología, Metabolismo (incluyendo diabetes, hormonas <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18</a>



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA  
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



Firmado digitalmente por  
FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA  
Alicia Jesus FAU 20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 28.03.2024 12:09:32 -05:00

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD PRESENCIAL  
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 13:30 horas del veintisiete de marzo del año dos mil veinticuatro, en el aula 101 de la Sección Farmacología de la Facultad de Medicina, se reunió el Jurado integrado por los Doctores: Santiago Guillermo Cabrera Ramos (Presidente), Mario Enrique Cuevas de la Cruz (Miembro), Jorge Richard Calderón Ticona (Miembro) y José Luis Paz Ibarra (Asesor).

Se realizó la exposición de la tesis titulada: **“Asociación entre hipotiroidismo y colestasis intrahepática gestacional en gestantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Periodo 2021-2023”**, presentado por el Bachiller **Diego Enrique Sueldo Espinoza**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano habiendo obtenido el calificativo de DIECIOCHO.....( 18 ).

Mg. Santiago Guillermo Cabrera Ramos  
Presidente

ME. Mario Enrique Cuevas de la Cruz  
Miembro

ME. Jorge Richard Calderón Ticona  
Miembro

Mg. José Luis Paz Ibarra  
Asesor



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
Escuela Profesional de Medicina Humana

DRA. ANA ESTELA DELGADO VÁSQUEZ  
Directora



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América

**Vicerrectorado de Investigación y Posgrado**



## CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo **José Luis Paz Ibarra** en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N° **001157-2024-D-FM/UNMSM** de la tesis, cuyo título es "ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023", presentado por el bachiller **Diego Enrique Sueldo Espinoza** para optar el Título Profesional de Médico Cirujano.

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de <sup>8</sup> % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**. Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del título correspondiente.

Firma de Asesor \_\_\_\_\_

DNI: 10587618

**José Luis Paz Ibarra**

27/03/2024



Huella digital

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, quien ha sido mi soporte durante toda mi vida, así como la persona que me enseñó que la clave de una profesión de servicio al prójimo es el amor. Ella y mi abuela fueron mi inspiración para no rendirme y para escoger el camino de la medicina.

A la Sociedad Científica de San Fernando, por haberme generado grandes oportunidades para desarrollarme en el mundo de la investigación clínica y epidemiológica, y todas las habilidades que ello conlleva.

Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y cada uno de los internos, médicos residentes, asistentes, personal de salud en general que conocí allí. Este fue mi segundo hogar desde que cursé el curso de Semiología, donde conocí a mi maestro el Mg. José Paz Ibarra, quien me inculcó el gusto por la Endocrinología. Asimismo, este colosal hospital fue mi sede de internado, en cuya rotación de Ginecología y Obstetricia nació esta idea de investigación.



## **DEDICATORIA**

A mi madre Marcia y a mi hermano Jorge Alberto, que me han alentado a ser apasionado, resiliente y competitivo.

A mis abuelos Paulina y Alberto, que me inculcaron el amor y el don de gente.

A Miriam, que me acompaña desde mi preparación a EsSalud, y me inspira a seguir adelante.

A San Fernando, mi casa de estudios, que me dio grandes amigos y maestros. Lugar del cual ahora salgo como médico cirujano.

A mi querida Tarma, la tierra que me vio nacer, y a mis maestros del Colegio San Vicente de Paúl.

# ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
CAPÍTULO I.....	4
1.1 Planteamiento del problema.....	4
1.2 Delimitación del problema.....	5
1.3 Formulación del problema.....	5
1.4 Objetivos.....	5
1.4.1 <i>Objetivo General</i> .....	5
1.4.2 <i>Objetivos Específicos</i> .....	5
1.5 Justificación de la investigación.....	6
1.6 Limitaciones del estudio.....	7
CAPÍTULO II.....	8
2.1 Marco teórico.....	8
2.1.1 <i>Antecedentes</i> .....	8
2.1.2 <i>Bases teóricas</i> .....	12
2.1.3 <i>Marco conceptual</i> .....	17
2.2 Formulación de la hipótesis.....	17
2.3 Diseño metodológico.....	18
2.3.1 <i>Tipo de investigación</i> .....	18
2.3.2 <i>Población</i> .....	18
2.3.3 <i>Muestra</i> .....	19
2.3.4 <i>Operacionalización de variables</i> .....	21
2.3.5 <i>Técnicas e instrumentos de recolección de datos</i> .....	26
2.3.6 <i>Procedimiento para la recolección de datos</i> .....	26
2.3.7 <i>Análisis estadístico de los datos</i> .....	27
2.3.8 <i>Consideraciones éticas</i> .....	28
CAPÍTULO III.....	28
3.1 Resultados.....	28
3.2 Discusión.....	34
3.3 Conclusiones.....	38
3.4 Recomendaciones.....	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

<b>ANEXO</b> .....	45
<b>Anexo 1. Matriz de consistencia</b> .....	45
<b>Anexo 2. Ficha de recolección de datos</b> .....	46
<b>Anexo 3. Validación de la ficha de recolección de datos por juicio de expertos.</b> .....	47
<b>Anexo 4. Prueba piloto y validación de consistencia por el test de confiabilidad “Alfa de Cronbach”</b> .....	50
<b>Anexo 5. Resolución Decanal que aprueba la ejecución del proyecto de investigación</b> .....	51
<b>Anexo 6. Aprobación del Comité de Ética del HNERM</b> .....	52
<b>Anexo 7. Aprobación de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati</b> .....	53

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Características de pacientes con CIG y controles en el HNERM.....	30
Tabla 2. Proporción de pacientes con hipotiroidismo según severidad de CIG.....	31
Tabla 3. Variables bioquímicas de pacientes con CIG controles en el HNERM.....	31
Tabla 4. Características de pacientes con hipotiroidismo .....	32
Tabla 5. Riesgo de CIG según variable .....	33

## RESUMEN

**Introducción:** La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la enfermedad hepática más frecuente en el embarazo, cuya mayor prevalencia se registra en Sudamérica. Pocos trabajos muestran una asociación entre hipotiroidismo y CIG, sin embargo, la mayoría de los estudios son de origen transversal o no utilizan análisis estadísticos de riesgo. **Objetivo:** Determinar si el hipotiroidismo se asocia con el desarrollo de CIG, en pacientes hospitalizadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre 2021 y 2023. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles. Las variables independientes fueron el diagnóstico de hipotiroidismo y de hipotiroidismo pregestacional, la variable dependiente fue CIG. Se realizaron análisis univariado y bivariado de las variables de interés. Se realizó una razón de chances (odds ratio, OR) entre las variables independientes y CIG. Posteriormente se utilizó la regresión logística para estudiar la relación entre hipotiroidismo, o hipotiroidismo pregestacional con CIG. **Resultados:** La muestra final fue de 176 pacientes. Se formaron 2 grupos pareados de 88 pacientes en el grupo de casos y controles. La edad promedio fue de 32.2 años, mientras que la edad gestacional promedio fue de 33 6/7 semanas. La prevalencia global de hipotiroidismo fue de 5.68%, siendo de 9% en los casos y 2.3% en los controles. La OR de hipotiroidismo para desarrollar CIG fue de 4.3 (IC95%: 0.8-42) mientras que la OR de hipotiroidismo pregestacional fue de 8.7 (IC95%: 1.1-390). Al ajustar por multiparidad y multigravidez, según regresión logística, la OR fue de 8.1 (IC95%: 0.9-67). **Conclusiones:** se concluye que, después de ajustar por multiparidad y multigravidez, no hay asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y CIG.

**Palabras clave:** “hipotiroidismo”; “colestasis intrahepática gestacional”; “embarazo”, “levotiroxina”, “autoinmunidad”.

## ABSTRACT

**Introduction:** Gestational intrahepatic cholestasis (GIC) is the most common liver disease during pregnancy, with the highest prevalence in South America. Few studies demonstrate an association between hypothyroidism and GIC; however, most studies are cross-sectional or do not employ statistical risk analysis. **Objective:** To determine whether hypothyroidism is associated with GIC in patients hospitalized in the Department of Gynecology and Obstetrics at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital between 2021 and 2023. **Materials and methods:** An analytical observational study of cases and controls was conducted. The independent variables were the diagnosis of hypothyroidism and pregestational hypothyroidism, while the dependent variable was GIC. Univariate and bivariate analyses of the variables of interest were performed. An odds ratio (OR) analysis was conducted between the independent variables and GIC. Subsequently, logistic regression was employed to examine the relationship between hypothyroidism or pregestational hypothyroidism and GIC. **Results:** The final sample consisted of 176 patients. Two matched groups of 88 patients were formed in the case-control group. The mean age was 32.2 years, with a mean gestational age of 33 6/7 weeks. The overall prevalence of hypothyroidism was 5.68%, with rates of 9% in cases and 2.3% in controls. The OR for hypothyroidism to develop GIC was 4.3 (95% CI: 0.8-42), while the OR for pregestational hypothyroidism was 8.7 (95% CI: 1.1-390). When adjusted for multiparity and multigravidity using logistic regression, the OR ratio was 8.1 (95% CI: 0.9-67). **Conclusions:** It is concluded that, after adjusting by multiparity and multigravidity, there is non-significant statistic association between hypothyroidism and GIC.

**Keywords:** "hypothyroidism"; "gestational intrahepatic cholestasis"; "pregnancy", "levothyroxine", "autoimmunity".

# CAPÍTULO I

## 1.1 Planteamiento del problema.

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la enfermedad hepática más frecuente en el embarazo (1). Chile es el país con la mayor prevalencia de esta enfermedad (4-14%). En el Perú se han realizado estudios de tesis que muestran frecuencias de CIG entre 0.01 y 0.5% en el hospital Santa Rosa y Almenara, respectivamente (2,3).

La CIG se desarrolla en el segundo o tercer trimestre, lo que coincide con el incremento de estradiol y progesterona. El principal síntoma es el prurito, y se confirma el diagnóstico con niveles incrementados de ácidos biliares. El manejo consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico (AUDC) y la culminación de la gestación entre las semanas 36 y 37 (4,5)

Se ha encontrado un incremento de ácidos biliares en relación a las hormonas tiroideas(6), así como un incremento del riesgo de CIG en pacientes con enfermedades tiroideas, especialmente hipotiroidismo(7). En el estudio de Hamalainen, un 3.5% de pacientes con CIG tenía el diagnóstico de hipotiroidismo(8). Sin embargo, no es claro si es una asociación o si se trata de una relación causal, en la que el hipotiroidismo podría catalogarse como un factor de riesgo para el desarrollo de CIG.

Por ello, este estudio busca determinar si el hipotiroidismo se asocia con CIG, e incrementa la probabilidad de desarrollar dicha patología.

## **1.2 Delimitación del problema**

El estudio tiene lugar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, ubicado en Jesús María, Lima, Perú. Se eligió a este hospital por ser un establecimiento de referencia nacional, por lo tanto, tiene mayor capacidad resolutive y de generalización de resultados que otros establecimientos de menor nivel. Se seleccionarán las gestantes con diagnóstico de CIG hospitalizadas en los servicios de Enfermedades del Embarazo, Materno Fetal, Cuidados Críticos y Urgencias Obstétricas, del departamento de Ginecología y Obstetricia entre septiembre de 2021 y septiembre de 2023.

## **1.3 Formulación del problema**

¿El hipotiroidismo se asocia con colestasis intrahepática gestacional en pacientes hospitalizadas en el departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM?

## **1.4 Objetivos**

### ***1.4.1 Objetivo General***

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo y CIG, en pacientes hospitalizadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.

### ***1.4.2 Objetivos Específicos***

- Determinar la asociación entre hipotiroidismo subclínico o manifiesto y CIG, en pacientes hospitalizadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.



- Determinar la asociación entre hipotiroidismo pregestacional y CIG.
- Determinar la proporción de pacientes con hipotiroidismo según severidad de CIG.
- Determinar la asociación entre tratamiento de hipotiroidismo y CIG.
- Determinar la asociación entre hipotiroidismo no controlado y CIG.
- Determinar la asociación entre autoinmunidad tiroidea y CIG.
- Describir las medidas de tendencia central y dispersión de los principales valores bioquímicos en las pacientes que participen del estudio, comparando según grupo de casos y controles.

## **1.5 Justificación de la investigación**

La CIG es la enfermedad hepática más frecuente en gestantes. Sudamérica es la región con mayores tasas de prevalencia de CIG. Por otra parte, existe una frecuencia considerable de hipotiroidismo en el total de gestantes. Ambas patologías pueden generar complicaciones en la madre, y en el producto, ya sea en el periodo fetal o perinatal; por lo que es de vital importancia su abordaje precoz.

Además, diversos estudios han mostrado una posible asociación entre CIG e hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas y la TSH ejercen un efecto en el metabolismo de los ácidos biliares. Por eso es importante conocer la real asociación entre la disfunción tiroidea y la CIG.

Los estudios por lo general estudian la asociación entre hipotiroidismo y CIG de forma transversal, o sin controlar las variables intervinientes de forma exhaustiva. Además, hay algunos resultados discordantes respecto a la asociación entre CIG y enfermedades tiroideas, por lo que no hay suficiente consistencia cuando se discute sobre dicha asociación. Además, no hay estudios de este tipo en nuestro medio.

La presente investigación busca proporcionar información de utilidad para evaluar la asociación entre CIG e hipotiroidismo, sea subclínico o manifiesto, controlado o no controlado, o pregestacional y gestacional. Asimismo, se busca conocer la proporción de pacientes con hipotiroidismo en pacientes con CIG según gravedad. Ello permitirá reconocer la asociación entre hipotiroidismo y CIG, para así realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, con el fin de evitar complicaciones en la madre o el feto.

## **1.6 Limitaciones del estudio**

Un estudio longitudinal permite evaluar la temporalidad de la asociación. Sin embargo, un estudio de casos y controles tiene como desventaja el sesgo de selección, aunque permite estudiar asociaciones de enfermedades poco frecuentes optimizando recursos. Los datos que se encuentran en las historias clínicas son elaborados y registrados por médicos asistentes, residentes, internos, por lo que hay una gran variabilidad en la recolección de dicha información. Además, no todas las historias clínicas pueden contar con los datos que este estudio busca analizar, por ejemplo, no se toma pruebas de función tiroidea de rutina en las gestantes, o es probable que no todas las historias clínicas consignen el antecedente de hipotiroidismo; lo que genera un sesgo de investigador. Asimismo, los valores de laboratorio que se registren serán los que se verifiquen en la historia clínica durante la hospitalización de las pacientes, por lo que es probable que no haya un examen de hormonas tiroideas o ácidos biliares en el momento y con la frecuencia recomendada por las guías internacionales. Por último, solo sería extrapolable a pacientes afiliadas a EsSalud, que pertenezcan a la red Rebagliati; aunque el ser un hospital de referencia nacional puede incrementar la validez externa.

## CAPÍTULO II

### 2.1 Marco teórico

#### 2.1.1 Antecedentes

Pineda y colaboradores realizaron un estudio que fue publicado el año 2000. El estudio buscaba verificar si las pruebas de función tiroidea estaban alteradas en CIG u otra enfermedad hepática. El estudio fue transversal, en el cual se dosaron hormonas tiroideas y se realizó prueba de t de Student para datos no pareados. La muestra fue de 43 gestantes, siendo 26 de ellas pacientes con CIG. Hallaron que los niveles de triyodotironina (T3) fueron significativamente menores en embarazadas con CIG o hepatitis aguda respecto a las sanas. Esto podría deberse a anomalías en la 5-deyodasa, que convierte la tiroxina (T4) en T3; así como en la glutatión peroxidasa, que participa en la estabilización de los ácidos biliares en la vía biliar; ambas enzimas son dependientes de selenio, mineral que se encuentra disminuido en pacientes con CIG. Los investigadores concluyeron que “las anormalidades metabólicas durante la colestasis gravídica estarían afectadas por el metabolismo de las hormonas tiroideas”(9).

Turunen y cols, publicaron un estudio en 2012 cuyo objetivo fue establecer si la CIG se asocia con otras enfermedades durante la vida de la mujer. El estudio fue una cohorte prospectiva, en el cual se brindó un cuestionario de 85 ítems que mencionaban estado de salud, síntomas, enfermedades diagnosticadas por un doctor, hábitos de salud, uso de medicinas, historia obstétrica a las pacientes seleccionadas. El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario de Finlandia, en el cual participaron 544 mujeres diagnosticadas con CIG durante al menos un embarazo y 1235 controles, entre 1969 y 1988. Se encontró que 70% de los pacientes con historia de CIG mencionaba estar bien o casi bien de salud, mientras que el 72.27% de pacientes controles mencionaba ello. Por otra parte; 17.2% de pacientes con CIG presentó disminución de la función tiroidea, contra un 11.6% en pacientes del grupo control. Se discutió de que la disminución de la función tiroidea y la CIG podrían compartir un origen autoinmune o viral. Los

autores concluyeron que la CIG constituye una razón adicional para un tamizaje temprano de hipotiroidismo en pacientes gestantes(10).

Zheng y cols. publicaron un estudio en 2018, el cual buscaba explorar la correlación entre los cambios en los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y los anticuerpos antitiroperoxidasa (TPOAb) con la gravedad de la CIG. Realizaron un estudio de cohortes prospectivo en el cual midieron el nivel sérico de TSH, TPOAb y estradiol en las participantes. Utilizaron chi-cuadrado y coeficiente de Spearman para correlación. El estudio se llevó a cabo en el hospital de Yongjia, China, entre 2014 y 2017, allí participaron 77 pacientes con CIG (39 leves y 38 graves), así como 63 mujeres sanas como grupo control. Los autores hallaron que las pacientes con CIG leve tenían TSH en 3.24, TPOAb en 13.4, E2 en 235; la CIG severa TSH 4.5, TPOAb en 25.2, E2 en 303; y pacientes del grupo control TSH 2.19, TPOAb 9.6 y E2 151. Ello se debería a que el incremento de los niveles de estrógeno durante el segundo y tercer trimestre generaría una disminución en la síntesis de T4 libre, con incremento de TSH. Asimismo, el incremento de TPOAb explicaría un mecanismo inmunológico. Los autores concluyeron que “los niveles de TSH y TPOAb se correlacionan de manera significativa y positiva con la gravedad de la CIG y sus niveles tienden a disminuir con la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, la TSH y los TPOAb séricos pueden contribuir en el diagnóstico de CIG”(11).

Zhou y cols. publicaron un estudio en 2019 en el cual buscaron determinar disfunción tiroidea en gestantes y evaluar los efectos de suplementación con T4-L en los desenlaces y complicaciones. Realizaron una cohorte prospectiva en la cual clasificaron a las pacientes según pruebas de función tiroidea: hipotiroxinemia (TSH normal y T4-L <P5), hipotiroidismo (TSH >10 mUI/l y T4-L < límite inferior, hipotiroidismo subclínico (TSH >10mUI/l con T4-l normal), hipertiroidismo (TSH bajo y T4-L alto) e hipertiroidismo subclínico (TSH bajo y T4-L normal). Estas categorías se correlacionaron con desenlaces como diabetes gestacional, CIG, HIE, sufrimiento fetal, etc. En el estudio participaron 3501 pacientes del Departamento de Obstetricia del hospital de Xiangya en China, en cohortes del 2010 y 2014. Se halló los siguientes perfiles tiroideos en pacientes con CIG: normal 1.2%, hipotiroxinemia 2.4%, hipotiroidismo 4.6%,

hipotiroidismo subclínico 4%, hipertiroidismo 0, hipertiroidismo subclínico 0. La administración de levotiroxina disminuyó los desenlaces negativos. Los autores explicaron que las alteraciones en el metabolismo de las hormonas tiroideas incrementan el riesgo de complicaciones durante el embarazo, y concluyeron que el tamizaje temprano de enfermedades tiroideas puede permitir una intervención oportuna con levotiroxina para mejorar los niveles de hormonas tiroideas y disminuir complicaciones de la gestación(7).

Hamalainen y cols. publicaron un estudio en 2019 cuyo objetivo era investigar si el antecedente de CIG se asocia con una comorbilidad específica durante la vida. Utilizaron un diseño de cohorte prospectivo en el cual dosaron TGO, TGP, ácidos biliares. Realizaron un cuestionario sobre edad, nivel educativo, índice de masa corporal (IMC). Asimismo, se tomaron los diagnósticos de la data del Registro Finlandés de Altas Hospitalarias (1969-2013). El análisis estadístico consistió en chi-cuadrado y regresión logística para OR. Participaron 571 mujeres con CIG en al menos un embarazo, y 1333 gestantes sin CIG como grupo control en el Hospital de Tampere. Finlandia. Tras 44 años de seguimiento, encontraron que 50.4% de pacientes con CIG desarrollaron enfermedades digestivas, comparado con 34.4% de controles; asimismo, se registraron enfermedades tiroideas en 7% de pacientes con CIG comparado con 4.6% controles, y más específicamente hipotiroidismo en 3.5% de pacientes con CIG y 1.5% de controles, con un OR 2.38. Los autores mencionaron que dicha asociación podría tener una explicación autoinmune, aunque no analizaron el tiempo desde el episodio de CIG hasta el diagnóstico de hipotiroidismo. Los autores concluyeron que hubo un incremento en el riesgo de colelitiasis, colecistitis, enfermedades del páncreas e hipotiroidismo en pacientes con antecedente de CIG(8).

Golbasi y cols. publicaron un artículo en 2022 en el cual buscaron evaluar la relación entre los niveles de TSH, T4-L, ácidos biliares y resultados perinatales. Realizaron un diseño transversal en el cual midieron ácidos biliares, TSH, tiroxina libre (T4-L), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), bilirrubinas totales en el tercer trimestre. Se dividieron los casos de CIG según leve (10-40  $\mu\text{mol/L}$ ) y grave (>40  $\mu\text{mol/L}$ ). Asimismo, se

clasificaron las enfermedades tiroideas de la siguiente manera: hipotiroidismo manifiesto (TSH > 10mUI/L o TSH 3-10 mUI/L pero con T4-L <0.7 a 1.2 ng/dL), hipotiroidismo subclínico (TSH 3-10 mUI/L y T4-L normal), hipertiroidismo manifiesto (TSH <0.3 mUI/L y T4-L mayores a los valores de referencia), hipertiroidismo subclínico (TSH <0,3 mUI/L y T4-L normal), hipotiroxinemia aislada (TSH normal con una T4-L inferior al valor de referencia). Se comparó edad, grado de paridad, IMC, resultados perinatales, pruebas de función tiroidea y niveles de ácidos biliares del grupo CIG y control. Se utilizó chi-cuadrado y correlación de Spearman para el análisis estadístico. En el estudio participaron 126 mujeres con CIG y 126 controles del departamento de Perinatología del Hospital de la universidad de Tepecik, Turquía, entre 1 de enero de 2019 y 31 de diciembre de 2021. Los autores hallaron que no hubo diferencias significativas en TSH sérico entre ambos grupos. La T4-L tuvo mayores niveles en la CIG grave (1.46) que en la leve (1.21). Hubo una correlación directa significativa entre los niveles de ácidos biliares y la T4-L, y una correlación indirecta no significativa entre TSH y ácidos biliares. Se discutió que la hormona tiroidea permite la conversión de colesterol en ácidos biliares, y estimula a la enzima CYP7A1. En contraste, la TSH puede suprimir la actividad del CYP7A1 y hacer que disminuya la síntesis de ácidos biliares. Los autores concluyeron que un mayor nivel de T4-L se asoció con un mayor nivel de ácidos biliares, así como un mayor riesgo de CIG y la gravedad de la CIG, aunque la TSH no se asoció con mayor nivel de ácidos biliares ni mayor riesgo de CIG(6).

Li y cols. publicaron un estudio en 2022 con el objetivo de evaluar los efectos de tratamiento de levotiroxina en desenlaces maternos y perinatales en gestantes con hipotiroxinemia. Desarrollaron una cohorte prospectiva en la cual se clasificó los grupos según intervención con levotiroxina. Los desenlaces fueron aborto espontáneo, hipertensión inducida por el embarazo, placenta previa, colestasis gestacional, entre otros. Participaron 964 gestantes del Hospital de Tongji (China). 463 pacientes fueron asignados al grupo que recibió levotiroxina y 501 al grupo control. Los autores hallaron 1.2% de CIG en pacientes que recibieron levotiroxina, comparado en 1.3% en quienes no lo recibieron. Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas en la

incidencia de CIG entre los grupos que recibieron o no recibieron levotiroxina(12).

Yang y cols. publicaron un estudio en 2022 en el cual buscaron explorar la asociación de la función tiroidea con la concentración de ácidos biliares y el riesgo de CIG. Para ello realizaron un diseño de cohortes prospectivo en el cual midieron pruebas de función tiroidea y ácidos biliares durante las semanas gestacionales 9-13 y 32-36. Se utilizaron modelos de regresión logística. Los autores encontraron que un elevado nivel de T4-L durante el embarazo temprano y tardío se asoció con una mayor concentración de ácidos biliares y CIG. Un mayor nivel de TSH se asoció con mayor concentración de ácidos biliares en el embarazo temprano, pero menor en el tardío, no hubo asociación con CIG. El hipertiroidismo manifiesto en el embarazo tardío se asoció con un incremento de riesgo de incremento de ácidos biliares (CIG). Por ende, los autores concluyeron que el hipertiroidismo podría ser un factor de riesgo para CIG(13).

### **2.1.2 Bases teóricas**

#### **Colestasis intrahepática gestacional**

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la enfermedad hepática más frecuente en el embarazo(1). La prevalencia de esta patología varía entre las diferentes zonas geográficas. Por ejemplo, en Chile tiene una prevalencia de 4-14%; China, 2.3-6%; Europa del norte, 1-1.5%; Europa central, 0.4-1%(1,14). En el Perú, dos trabajos de tesis demuestran una prevalencia de CIG de 0.01% en el Hospital Santa Rosa(2), así como incidencia de 0.5% en el Hospital Guillermo Almenara(3).

Entre sus factores de riesgo están vivir en los andes, la infección por hepatitis C, embarazo múltiple, mayores de 35 años, consumo de anticonceptivos orales, niveles bajos de selenio y vitamina D, episodio previo de CIG, sobrepeso, multiparidad. Asimismo, se ha reportado que la mayoría de los casos se da en invierno. Por otra parte, también hay casos de CIG que se generan por mutaciones en genes vinculados con el transporte de ácidos biliares y fosfolípidos a las vías biliares(1,14).

La fisiopatología de esta enfermedad aún no ha sido entendida en su totalidad. El colesterol es degradado en el hepatocito por el CYP7A1 a ácidos biliares, los cuales, dependiendo de sus niveles intracelulares, se unen al receptor farnesilo (FXR) para formar un complejo que interactúa con elementos de respuesta para la traducción de proteínas de síntesis y reguladoras de la liberación de ácidos biliares. Los principales transportadores de elementos lipídicos e iónicos a las vías biliares son la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), que transporta ácidos biliares, la proteína multidrogo resistente tipo 3 (MDR3), que transporta fosfatidilcolina, lo que permite estabilizar a los ácidos biliares, de forma que evita el daño a la pared de la vía biliar. Durante el tercer trimestre del embarazo, se produce un incremento en los niveles de estrógeno y progesterona. El 17-B estradiol inhibe al FXR, generando la disminución de BSEP, con la consiguiente disminución del transporte de ácidos biliares a la vía biliar, lo que genera la colestasis. Metabolitos de la progesterona también tendrían un efecto colestásico(15).

Song en 2015, encontró una relación inversamente proporcional entre TSH y ácidos biliares en sangre. Utilizando modelos de ratas tiroidectomizadas, demostró que la TSH puede reprimir la síntesis hepática de ácidos biliares vía proteínas de unión a los elementos reguladores de esteroides (SREBP) mediante la PI3k/Akt, inhibiendo la CYP7A1, por lo que disminuye la conversión de colesterol a ácidos biliares, así como la formación de elementos transportadores(16). Por ello, concluyó que la TSH interviene en el metabolismo de los ácidos biliares, por lo que una afección en el eje tiroideo podría incrementar el riesgo de colestasis.

Los síntomas de la enfermedad inician durante el segundo o tercer trimestre. El principal síntoma es el prurito, aunque puede agregarse dolor abdominal, náuseas, vómitos, esteatorrea y sangrado (por déficit de vitamina D y K respectivamente). Las complicaciones que se pueden presentar son: parto pretérmino, sufrimiento fetal y óbito (mayor riesgo si los ácidos biliares superan los 100  $\mu\text{mol/L}$ )(1,4). Los criterios de diagnóstico son la presencia de prurito más la elevación de ácidos biliares(5). Según la Guía de Práctica Perinatal de Australia del Sur, la CIG se clasifica en leve ( $>10\text{-}39 \mu\text{mol/L}$ ), severa (40-99



$\mu\text{mol/L}$ ) y muy severa ( $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ )(5, 17). Otro estudio que puede contribuir con el control y seguimiento es el análisis de TGP, la cual se eleva 2-15 veces el valor límite en casos de CIG (4).

Hay diversas guías de manejo y tratamiento de CIG. Se recomienda realizar un seguimiento semanal de los niveles de ácidos biliares, transaminasas y perfil de coagulación. Asimismo, se debe realizar ecografía abdominal para evaluar el hígado, y ecografía obstétrica para evaluar el bienestar fetal. En cuanto al manejo, las distintas guías nacionales recomiendan el uso de ácido ursodesoxicólico (AUDC) a dosis que varían de 250mg tres veces al día hasta 600mg dos veces al día, o según el peso de la paciente, a 10-15mg/kg/día (5). Este fármaco desplaza los ácidos biliares y estimula su eliminación transplacentaria. Si bien mejora los síntomas, es controversial su utilidad en la disminución de resultados adversos perinatales(4,5). Se recomienda asimismo realizar maduración pulmonar y culminar el embarazo a las 36 o 37 semanas, especialmente si los niveles de ácidos biliares exceden los  $40 \mu\text{mol/L}$ (4,5).

### **Hipotiroidismo en la gestación**

Durante el embarazo ocurren una serie de cambios en la síntesis y demanda de hormonas tiroideas. Por lo tanto, las gestantes pueden ser susceptibles de padecer diversas enfermedades tiroideas. Por ejemplo, el hipertiroidismo manifiesto ocurre en un 0.2-0.7% de embarazos, el hipertiroidismo subclínico en un 0.8-1.7%, el hipotiroidismo manifiesto en 2-10 por 1000 embarazos, y el hipotiroidismo subclínico, en 2-5%(18). Los factores de riesgo para hipotiroidismo son tener una edad mayor de 30 años, historia de disfunción tiroidea, positividad de anticuerpos tiroideos, diabetes mellitus tipo 1 o enfermedades autoinmunes, radiación en cabeza o cuello, fármacos que alteran la función tiroidea, presencia de más de dos embarazos previos, antecedente familiar de enfermedad tiroidea, obesidad mórbida(19). Se recomienda el tamizaje de función tiroidea en pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea, DM1, sospecha clínica de enfermedad tiroidea, presencia de anticuerpos antitiroideos, antecedente de tiroidectomía o radioyodoterapia(18,20). Es recomendable evaluar a las pacientes cada 4 semanas durante el embarazo, aproximadamente(20). No se ha encontrado

diferencias significativas en cuanto a frecuencia de óbito, peso al nacer, parto prematuro en pacientes con hipotiroidismo pregestacional (diagnosticado antes del embarazo) o gestacional (debut durante el embarazo); aunque se encontró mayores niveles de TSH en 51% de pacientes con hipotiroidismo pregestacional al momento del parto(21).

### **Asociación entre hipotiroidismo y CIG**

Se ha realizado distintos estudios que correlacionan hipotiroidismo con CIG (7,9,11), además que un 7% de pacientes con CIG tenía algún trastorno tiroideo(8), o un 4.4% de pacientes con hipotiroidismo desarrollaba CIG(7). Se ha mencionado que la TSH y las hormonas tiroideas jugarían un papel importante en el control del metabolismo de los ácidos biliares(16), así como la CIG y las enfermedades tiroideas compartirían un origen autoinmune(8,10).

### **VARIABLES INTERVINIENTES**

Ambas patologías se asocian con distintas variables. Por ejemplo, se ha identificado que fármacos como amiodarona, litio, inhibidores tirosin-kinasa, anticonvulsivantes, antituberculosos de segunda línea incrementan el riesgo de hipotiroidismo primario; o la dopamina y glucocorticoides incrementan el riesgo de hipotiroidismo central(22). Asimismo, la azitromicina, clorpromazina, la metildopa y el uso de análogos de la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la hormona folículo estimulante (FSH) para la fertilización *in vitro* incrementan el riesgo de colestasis durante la gestación(23).

Se ha demostrado que pacientes con un mayor nivel de TSH tenían más riesgo de enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA); ya que la TSH promueve la lipogénesis hepática así como reduce la excreción de colesterol(24); por otra parte, Sarkar y cols. demostraron una OR de 2.1 de desarrollo de CIG al tener EHGNA(25). Asimismo, Monroe y cols., determinaron que las gestantes con CIG tenían diagnóstico de EHGNA en mayor proporción respecto a los controles(26). Esto demostraría que el hipotiroidismo es un factor de riesgo de EHGNA, y que la CIG y la EHGNA son variables relacionadas.

Se sabe que la DM1 es un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo(22). Además, un estudio de cohorte retrospectivo determinó que las pacientes con hipotiroidismo tienen un riesgo 11% más alto de desarrollar diabetes gestacional (DG) que las que no lo tienen(27). Asimismo, un metaanálisis concluyó que pacientes con CIG desarrollaron DG con más del doble de frecuencia de que quienes no tenían CIG(28). Esto podría deberse a que en la CIG hay una alteración en el FXR, el cual regula procesos metabólicos relacionados con el control de la glucosa, lo cual se ha demostrado en modelos murinos(29).

Se ha determinado que gestantes con CIG tienen un mayor riesgo de preeclampsia (OR 2.24) que las que no tienen CIG(30); esto se debería a que un nivel alto de ácidos biliares genera una vasoconstricción en los vasos coriónicos y genera estrés oxidativo, lo cual daña el endotelio vascular(30). De la misma manera, un metaanálisis de 19 estudios ha demostrado que pacientes con hipotiroidismo subclínico se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia (OR 1.53), lo que se debería a que una disminución en las hormonas tiroideas podría generar disfunción endotelial(31).

Por último, un metaanálisis de 11 estudios demostró que pacientes con CIG presentaban mayores niveles de triglicéridos, colesterol total, lipoproteína de baja densidad (LDL-c) y menores valores de lipoproteína de alta densidad (HDL-c). Sin embargo, no está clara la temporalidad de esta asociación (32). Por otra parte, el hipotiroidismo es una causa conocida de dislipidemia secundaria, dado que las hormonas tiroideas estimulan la degradación de LDL-c induciendo el receptor de LDL y la 7 alfa hidroxilasa, que permiten su metabolismo(33).

Con lo mencionado, se puede apreciar que la procedencia, edad cronológica, edad gestacional, deficiencia de selenio, consumo de fármacos, autoinmunidad, el antecedente de CIG y el IMC incrementan el riesgo de hipotiroidismo y CIG; por lo que serían variables intervinientes. Por otra parte, la dislipidemia, la diabetes gestacional, la preeclampsia son dependientes de la CIG y del hipotiroidismo, por lo que serían variables no observadas. Las demás variables se relacionan ya sea con hipotiroidismo como con CIG.

### **2.1.3 Marco conceptual**

- Colestasis intrahepática gestacional: es la principal enfermedad hepática durante la gestación, se produce por un incremento del nivel de ácidos biliares en sangre. Se diagnostica por la presencia de signos como el prurito y los ácidos biliares por encima de 10  $\mu\text{mol/L}$ .
- Caso: paciente con diagnóstico de CIG, el cual se determina por la aparición de prurito y tener ácidos biliares por encima de 10  $\mu\text{mol/L}$ .
- Control: paciente que no reúne los criterios de CIG, pero tiene similar edad gestacional, edad cronológica y comorbilidades.
- Hipotiroidismo: enfermedad producida por un déficit de hormonas tiroideas, con el incremento de la TSH.
- Hipotiroidismo pregestacional: diagnóstico de hipotiroidismo antes de la gestación. Las pacientes que ingresan al estudio y cuentan con antecedente de hipotiroidismo, tienen hipotiroidismo gestacional.
- Hipotiroidismo gestacional: diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación.
- Autoinmunidad tiroidea: pacientes con incremento en los valores de anticuerpos TPOAb y anti-tiroglobulina. Es requisito para los diagnósticos de enfermedad de Hashimoto (que produce hipotiroidismo) o enfermedad de Graves (que produce hipotiroidismo).
- Hipotiroidismo controlado: pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo pregestacional o gestacional, que cuenten con un tratamiento que haya normalizado los valores de las pruebas de función tiroidea.
- Multigravidez: haber tenido 2 a más gestaciones, incluyendo a la gestación actual.
- Multiparidad: haber tenido 2 a más partos previos a la gestación actual.

### **2.2 Formulación de la hipótesis**

Existe asociación entre hipotiroidismo y CIG en pacientes hospitalizadas en el departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.

## **2.3 Diseño metodológico**

### **2.3.1 Tipo de investigación**

Observacional analítico, de tipo casos y controles.

### **2.3.2 Población**

Historias clínicas de gestantes con diagnóstico de CIG, y sus controles, hospitalizadas en los servicios de Enfermedades de la Gestación (5A), Materno Fetal (5A 1), Cuidados Críticos (5B) y Urgencias Obstétricas (5C) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), diagnosticadas entre 2021 y 2023.

#### **2.3.2.1 Criterios de inclusión.**

- Historias clínicas de gestantes con diagnóstico de CIG (casos).
- Historias clínicas de gestantes cuya edad gestacional está calculada según ecografía de primer trimestre o una fecha de última regla confiable.
- Historias clínicas de gestantes a partir de las 25 semanas de edad gestacional.
- Historias clínicas de gestantes con una edad cronológica de 15 a 45 años.

#### **2.3.2.2 Criterios de exclusión.**

- Historias clínicas de gestantes que no cuenten con controles prenatales previos.
- Historias clínicas cuyas atenciones no aparezcan registradas en el registro de Essalud, Sistemas de Servicio Inteligente (ESSI) durante el periodo de seguimiento.
- Presencia de patologías que se relacionan con CIG: enfermedad de hígado graso no alcohólica; infección activa por de hepatitis A,

B o C; infección activa por virus de Epstein Barr o citomegalovirus, hepatitis autoinmune; cirrosis biliar primaria; hepatitis autoinmune; gestación múltiple, fertilización in vitro.

- Presencia de otra comorbilidad tiroidea: hipertiroidismo, cáncer de tiroides, TSH baja e hipotiroxinemia aislada.
- Pacientes que, previo a la aparición del prurito, hayan recibido fármacos como amiodarona, litio, inhibidores tirosin-kinasa, anticonvulsivantes, antituberculosos de segunda línea, dopamina, glucocorticoides, azitromicina, clorpromazina, metildopa, uso de análogos de hcG y FSH.
- Gestante con diagnóstico de óbito fetal.

### **2.3.3 Muestra**

Universo: gestantes hospitalizadas en los servicios de Enfermedades de la Gestación (5A), Materno Fetal (5A 1), Cuidados Críticos (5B) y Urgencias Obstétricas (5C) del departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.

Población: pacientes con diagnóstico de CIG (casos), y sus controles (no diagnóstico de CIG, pareados por edad cronológica, edad gestacional y comorbilidades), hospitalizadas en los servicios de Enfermedades de la Gestación (5A), Materno Fetal (5A 1), Cuidados Críticos (5B) y Urgencias Obstétricas (5C) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), diagnosticadas entre 2019 y 2023.

Los casos se definieron como pacientes con diagnóstico de CIG, el cual se determina por la aparición de prurito y los niveles ácidos biliares por encima de 10  $\mu\text{mol} / \text{L}$ . Los controles se definieron como pacientes que no cumplen con los criterios de CIG, pero tienen similar edad gestacional, edad cronológica y comorbilidades.

Muestra: para calcular el tamaño de muestra, se utilizó el programa EPIDAT 4.2

- 2 grupos de pacientes con CIG. Tomando como referencia la cohorte de Zhou y cols(7), las pacientes con diagnóstico de CIG tuvieron una proporción de 37% de hipotiroidismo, mientras que las que no tenían CIG tuvieron una proporción de 18%.

**[1] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos emparejados:**

**Datos:**

Proporción esperada en:	
Proporción de casos expuestos:	37,000%
Proporción de controles expuestos:	18,000%
Odds ratio a detectar:	2,675
Nivel de confianza:	95,0%

**Resultados:**

Potencia (%)	Número de pares
80,0	89

El cálculo de tamaño de muestra realizado en el programa “EPIDAT 4.2”, dio como resultado 178 gestantes participantes; de estas, 89 serán pacientes deberían ser asignadas al grupo de casos y 89, al de controles. Con ello, se obtiene una potencia estadística de 80% con un nivel de confianza del 95%.

Tipo de muestreo planteado: aleatorio estratificado por edad.

### 2.3.4 Operacionalización de variables

	Definición conceptual	Definición operacional	Categorías	Tipo de variable	Escala de medición	Fuente
<b>Epidemiológicas</b>						
Edad cronológica	Tiempo que ha vivido una persona	Años cumplidos	Edad expresada en años	Cuantitativa continua	Razón	Historia clínica - registro ESSI
Región de Procedencia	Región natural donde vive la paciente	Región natural según la residencia registrada en la hoja de filiación o el libro de ingresos	Costa Sierra Selva	Cualitativa politómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y la fecha del parto.	Tiempo de gestación al momento del ingreso al hospital, calculado por ecografía de primer trimestre o por fecha de última regla, confiable	Número de semanas de edad gestacional	Cuantitativa continua	Razón	Historia clínica - registro ESSI
Estación del año al diagnóstico	Períodos de tiempo en que se puede dividir un año, con una duración mayor que el mes, caracterizada por el comportamiento típico de alguna variable meteorológica	Periodo de tiempo del año en el cual la paciente es diagnosticada con colestasis gestacional. Se determina según la fecha de ingreso al hospital.	Verano Otoño Invierno Primavera	Cualitativa politómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
<b>Clínicas</b>						
Hipotiroidismo	Disminución de la actividad de la glándula tiroidea y los trastornos que origina, desde antes de la gestación	Presentar diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o manifiesto como antecedente pregestacional o debut durante la gestación	No Sí	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI



Hipotiroidismo pregestacional	Antecedente de hipotiroidismo previo a la gestación	Presentar diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o manifiesto como antecedente pregestacional	No Sí	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Hipotiroidismo pregestacional, según tipos	Antecedente de hipotiroidismo previo a la gestación	Presentar diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o manifiesto como antecedente pregestacional	No Subclínico Manifiesto	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica - registro ESSI
Hipotiroidismo gestacional	Diagnóstico de hipotiroidismo durante la gestación actual	Presentar diagnóstico de hipotiroidismo subclínico o manifiesto durante la gestación actual.	No Subclínico Manifiesto	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica - registro ESSI
Hipotiroidismo controlado	Paciente con diagnóstico de hipotiroidismo, el cual es tratado con levotiroxina, y tiene niveles normales de TSH y T4	Controlado • Diagnóstico de hipotiroidismo • Niveles normales de TSH y T4-L  No controlado • Diagnóstico de hipotiroidismo • TSH > 4mUI/L o T4-L < p2.5	Hipotiroidismo controlado Hipotiroidismo no controlado	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Multiparidad	Antecedente de dos a más partos previos	Registro de antecedente de dos a más partos previos	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Multigravidez	Antecedente de dos a más gestaciones previas	Registro de antecedente de dos a más gestaciones previas	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI

Antecedente de CIG	Episodio de CIG o prurito gestacional en embarazos previos	Registro de CIG en embarazos previos	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Diagnóstico actual de CIG	Hepatopatía que se produce por una alteración en la homeostasis de los ácidos biliares a nivel del hepatocito, lo que provoca una acumulación de los mismos y, como consecuencia, su elevación a nivel sérico	Presencia de prurito y ácidos biliares >10 UI/L	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI
Severidad de CIG	Grado de severidad de la CIG según nivel de ácidos biliares en sangre	-Leve: >10UI/L - <40 UI/L -Severa: ≥40UI/L- <100UI/L -Muy severa: ≥100UI/L	Leve Severa Muy severa	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica - registro ESSI
<b>Laboratorio</b>						
Autoinmunidad tiroidea	Presentar positividad para anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPOAb) o anti-tiroglobulina (TGAb), según los valores de referencia del hospital.	Positividad para anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPOAb) ≥ 35 UI/mL	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Hormona producida por la adenohipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides	Niveles de TSH en sangre, en uUI/mL	Niveles de TSH en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Tiroxina (T4-L)	Principal tipo de hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides	Niveles de T4-L en sangre, en ng/dL	Niveles de T4-L en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI

Triyodotironina (T3-L)	Forma activa de hormona tiroidea, que ingresa a los tejidos donde se necesita	Niveles de T3-L en sangre, en pg/mL	Niveles de T3-L en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Ácidos biliares	Moléculas anfipáticas producidas por los hepatocitos a partir del metabolismo de colesterol	Niveles de ácidos biliares en sangre, en $\mu\text{mol/L}$	Niveles de ácidos biliares en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Transaminasa glutámico-oxalásética (TGO)	Enzima aminotransferasa que cataliza la transferencia de un grupo amino desde el L-aspartato al 2-oxoglutarato. Se encuentra en el corazón, hígado y músculo	Niveles de TGO en sangre, en U/L	Niveles de TGO en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)	Enzima hepatoespecífica que cataliza la transferencia de un grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) de la alanina al ácido $\alpha$ -cetoglutarico dando lugar a piruvato y glutamato	Niveles de TGP en sangre, en U/L	Niveles de TGP en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Bilirrubina total (BT)	Pigmento biliar amarillento que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados	Niveles de BT en sangre, en mg/dL	Niveles de BT en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Bilirrubina directa (BD)	Bilirrubina unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis	Niveles de BD en sangre, en mg/dL	Niveles de BD en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Fosfatasa alcalina (FA)	Enzima hidrolasa que elimina grupos fosfatos de nucleótidos, proteínas y otros compuestos fosforilados. Se encuentra en hígado, placenta, intestino y riñón.	Niveles de fosfatasa alcalina en sangre, en U/L	Niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI

Gamma glutamil transpeptidasa (γ-GT)	Enzima que cataliza la transferencia de una porción de gamma-glutamil de glutatión a un aceptor que puede ser un aminoácido, un péptido o una molécula agua	Niveles de γ-GT en sangre, en U/L	Niveles de γ-GT en sangre	Cuantitativa continua	Razón	Examen de laboratorio registrado en ESSI
Manejo						
Tratamiento con levotiroxina	Medicamento indicado fundamentalmente para el tratamiento del hipotiroidismo, así como para trastornos en los que sea necesario suprimir la secreción de tirotrópina (TSH)	Registro de que la paciente recibe tratamiento con levotiroxina durante la gestación	Sí No	Cualitativa dicotómica	Nominal	Historia clínica - registro ESSI

### ***2.3.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos***

El marco muestral se obtuvo a partir de los libros de ingreso de los servicios dependientes del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Los datos de cada unidad muestral se obtuvieron a partir de la revisión de historias clínicas en el ESSI de gestantes que hayan sido diagnosticadas de CIG entre setiembre de 2021 y setiembre de 2023. El periodo de seguimiento abarca desde la primera toma de pruebas de función tiroidea durante la gestación, o el ingreso de la paciente al servicio de hospitalización hasta el diagnóstico de CIG o el parto. Se registraron los valores de laboratorio durante el diagnóstico de CIG o durante la hospitalización.

Se realizó el método del pareamiento para alcanzar la mayor homogeneidad posible entre los casos y controles. Para ello se seleccionaron pacientes sin diagnóstico de CIG como controles potenciales. Se identificaron criterios de pareamiento que incluyeron edad cronológica; edad gestacional y comorbilidades relacionadas con el embarazo, como la preeclampsia, la diabetes gestacional, la ruptura prematura de membranas, entre otras. De esta manera, se emparejaron los controles con los casos según la edad cronológica, edad gestacional más cercanas y la presencia o ausencia de comorbilidades. Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los registros electrónicos para garantizar que los controles emparejados fueran lo más similares posible a los casos en términos de edad cronológica, edad gestacional y comorbilidades.

### ***2.3.6 Procedimiento para la recolección de datos***

Se acudió a cada servicio de Ginecología y Obstetricia para revisar los libros de ingreso, previo permiso del Jefe de Departamento. Se seleccionó a las gestantes que cumplan con los criterios de inclusión, y se clasificó a los grupos de casos y controles. Posteriormente, utilizando el ESSI, se registraron los datos de las pacientes seleccionadas en el programa Microsoft Excel, donde se realizó una limpieza de la base de datos. Al culminar, se realizó el análisis estadístico en el paquete STATA 14.2.

### **2.3.7 Análisis estadístico de los datos**

Se realizó inicialmente un análisis descriptivo de los datos. Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias absolutas y relativas; mientras que las cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central y dispersión.

Posteriormente, se realizó un análisis bivariado para la relación entre hipotiroidismo y CIG. En primer lugar, se realizaron análisis de asociación de variables cualitativas, tomando al diagnóstico de CIG como variable dependiente. Se realizó la prueba de Mc Nemar, por ser grupos dependientes, ya que están pareados. Sin embargo, para aquellas variables que tengan más de dos categorías, como la estación climática, se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson, en caso sus valores esperados fueran más de 5 en el 80% de los casos; de lo contrario, se realizó la prueba exacta de Fisher. Aquellas variables que tuvieron una asociación estadísticamente significativa pasaron a un análisis de OR. Se considerará las pruebas como significativas si  $p < 0.05$ .

Para el control de las variables confusoras y modificadoras de efecto, se excluyó a pacientes con embarazo múltiple; enfermedades tiroideas; hipotiroxinemia aislada o disminución de TSH; y las que consuman fármacos estabilizadores del ánimo, anticonvulsivantes, inhibidores tirosin-kinasa, amiodarona, antibióticos, metildopa, dopamina o glucocorticoides. Los grupos de casos y controles fueron pareados según edad cronológica, edad gestacional y comorbilidades. Posteriormente, se aplicó la regresión logística para controlar las variables confusoras, las cuales deben haber tenido una significancia estadística en el análisis bivariado, y tener al menos un caso en el grupo de casos y en el de controles, para poder establecer el OR. La variable dependiente fue el diagnóstico de CIG, mientras se determinó como las principales variables independientes al diagnóstico de hipotiroidismo (gestacional y pregestacional), así como al hipotiroidismo pregestacional.

### **2.3.8 Consideraciones éticas**

El proyecto de investigación se presentó al Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Se veló por la confidencialidad de los datos obtenidos. La base de datos se llenó en un archivo Excel con clave de seguridad para apertura.

## **CAPÍTULO III**

### **3.1 Resultados**

Si bien la intención fue realizar un muestreo aleatorio estratificado, al momento de seleccionar los casos según los criterios de diagnóstico, se obtuvo a 90 pacientes, de las cuales 2 tenían criterios de exclusión, una por ser seropositiva para antígeno de superficie, y la otra por tener diagnóstico de EHGNA, quedando 88 casos elegibles. Por lo tanto, ingresaron al estudio un total de 176 participantes que cumplieron con los criterios de selección, con una media de edad de 32.21 años, ( $\pm 5.52$  años), la edad gestacional promedio fue de 33  $\frac{6}{7}$  semanas ( $\pm 2 \frac{6}{7}$  semanas). Del total, 10 pacientes tuvieron diagnóstico de hipotiroidismo, sea pregestacional o gestacional; siendo 9 de estas pacientes con hipotiroidismo pregestacional (Ver tabla 1).

En el grupo de controles, se halló a 2 pacientes con hipotiroidismo manifiesto, una de ellas pregestacional, y la otra, gestacional. En el grupo de casos, se halló a 8 pacientes con hipotiroidismo pregestacional, siendo una de ellas una paciente con hipotiroidismo subclínico. De estas pacientes, 4 tenían CIG leve y 4 tenían CIG severa, siendo una proporción del 7.69% y el 12.1% en estos grupos, respectivamente (Ver tabla 2). Al comparar estas frecuencias

mediante el test exacto de Fisher, se determina que esta diferencia es estadísticamente no significativa ( $p = 0.78$ ).

En cuanto a las variables bioquímicas, se realizó la prueba de t de Student para comparar las variables de edad cronológica, edad gestacional, TSH, T4-L, T3-L y fosfatasa alcalina, por tener una distribución normal. En dicha prueba solo hubo diferencias significativas para la variable fosfatasa alcalina. Asimismo, se realizó la prueba de Wilcoxon para las variables TGO, TGP, bilirrubina total y bilirrubina directa, y se encontró que las medias de todas estas variables eran mayores en el grupo de casos que en el grupo control, de manera estadísticamente significativa (ver tabla 3). Por otra parte, no se pudo aplicar pruebas de comparación para las variables ácidos biliares ni GGT, dado que no se realizaron mediciones de estos parámetros en el grupo control.



**Tabla 1. Características de pacientes con CIG y controles en el HNERM**

<b>Característica</b>	<b>Caso (n=88) n (%)</b>	<b>Control (n=88) n (%)</b>	<b>Total (n=176) n (%)</b>	<b>Análisis bivariado (valor p)</b>
<b>Región</b>				0.719 †
Costa	79 (89.77)	82 (93.18)	161 (91.48)	
Sierra	4 (4.55)	3 (3.41)	7 (3.98)	
Selva	5 (5.68)	3 (3.41)	8 (4.55)	
<b>Estación del año al diagnóstico</b>				0.068 ‡
Verano	21 (23.86)	15 (17.05)	36 (20.45)	
Otoño	13 (14.77)	26 (29.55)	39 (22.16)	
Invierno	26 (29.55)	28 (31.82)	54 (30.68)	
Primavera	28 (31.82)	19 (21.59)	47 (26.7)	
<b>Hipotiroidismo</b>	8 (9.09)	2 (2.27)	10 (5.68)	<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Hipotiroidismo pregestacional</b>	8 (9.09)	1 (1.14)	9 (5.11)	<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Hipotiroidismo pregestacional, según tipos</b>				<b>0.034 †</b>
No	80 (90.91)	87 (98.86)	167 (94.89)	
Subclínico	1 (1.14)	0 (0)	1 (0.57)	
Manifiesto	7 (7.95)	1 (1.14)	8 (4.55)	
<b>Hipotiroidismo gestacional</b>				0.5 †
No	88 (100)	87 (98.86)	175 (99.43)	
Subclínico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Manifiesto	0 (0)	1 (1.14)	1 (0.57)	
<b>Multigravidez</b>	60 (68.18)	72 (81.82)	132 (75)	<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Multiparidad</b>	19 (21.59)	29 (32.95)	48 (27.27)	<b>0.0001 *</b>
<b>Antecedente de CIG</b>	12 (13.64)	0	12 (6.82)	<b>&lt;0.0001 *</b>
<b>Control de hipotiroidismo</b>				0.4142 *
Controlado	4 (4.54)	0	4 (2.2)	
No controlado	1 (1.14)	2 (2.27)	3 (1.7)	
<b>Autoinmunidad tiroidea</b>	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (2.2)	1 *
<b>Tratamiento con levotiroxina</b>	7 (7.95)	0 (0)	7 (3.98)	<b>&lt;0.0001 *</b>

† Test exacto de Fisher; ‡ Chi-cuadrado; \* Mc Nemar. Se determinó el 0.05 como nivel de significancia.

**Tabla 2. Proporción de pacientes con hipotiroidismo según severidad de CIG**

Severidad de CIG	Eutiroideas	Hipotiroideas	Porcentaje (%)	Total	Análisis bivariado (valor p)
Leve	48	4	7.69	52	0.78†
Severa	29	4	12.1	33	
Muy severa	3	0	0	3	
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>8</b>	<b>9.09</b>	<b>88</b>	

**Leyenda.** CIG, colestasis intrahepática gestacional; † Test exacto de Fisher

**Tabla 3. Variables bioquímicas de pacientes con CIG controles en el HNERM**

Variable	Casos (n=88) Media ± DE	Controles (n=88) Media ± DE	valor p
Edad cronológica (años)	32.11 ± 5.66	32.46 ± 5.40	0.6733†
Edad gestacional (semanas)	33 5/7 ± 2 6/7	34 ± 2 6/7	0.547†
TSH	2.31 ± 2.31	5.46 ± 5.20	0.1899†
T4-L	0.92 ± 0.21	0.79 ± 0.20	0.3236†
T3-L	3.67	3.35	†
Ácidos biliares	39.20 ± 26.56		‡
TGO	78.30 ± 59.96	21.19 ± 13.38	<0.0001‡
TGP	131.23 ± 126.4	19.23 ± 15.17	<0.0001‡
BT	0.68 ± 0.51	0.46 ± 0.18	0.0025‡
BD	0.28 ± 0.33	0.11 ± 0.63	<0.0001‡
FA	274.74 ± 88.19	176.36 ± 92.51	<0.0001‡
GGT	23.67 ± 17.89		†

**Leyenda.** DE, desviación estándar; † t-student; ‡ Wilcoxon; CIG, colestasis intrahepática gestacional

De las pacientes con hipotiroidismo, 4 tenían hipotiroidismo controlado y 1 no controlado en el grupo de casos, mientras que, en el grupo de controles, 2 pacientes tenían hipotiroidismo no controlado. Respecto a la autoinmunidad tiroidea, se tomaron los valores de TPOAb en 4 pacientes del grupo de casos, 3 de ellas tuvieron anticuerpos por encima del nivel superior de TPOAb, y a su vez, 2 de estas pacientes tenían hipotiroidismo. En el grupo de controles, 1 de 2 pacientes cursó con autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo. Asimismo, 7 pacientes recibían tratamiento con levotiroxina, todas ellas del grupo de hipotiroidismo (Ver tabla 4).

**Tabla 4. Características de pacientes con hipotiroidismo**

<b>Característica</b>	<b>Hipotiroidismo y CIG (n=8) n</b>	<b>Hipotiroidismo sin CIG n</b>	<b>Total (n=10) n</b>
<b>Control de hipotiroidismo</b>			
No se ha determinado control	3	0	3
Controlado	4	0	4
No controlado	1	2	3
<b>Autoinmunidad tiroidea</b>	2	1	3
<b>Tratamiento con levotiroxina</b>	7	0	7

**Leyenda.** CIG, colestasis intrahepática gestacional

Se examinó el diagnóstico de CIG según la presencia de hipotiroidismo y otras variables. Para la variable estación del año al diagnóstico se realizó la distribución de chi-cuadrado de Pearson, determinando que la estación del año no se asocia significativamente con el diagnóstico de CIG. Se realizó la prueba exacta de Fisher para las variables región, hipotiroidismo pregestacional e hipotiroidismo gestacional, en la cual se determinó que solo el hipotiroidismo pregestacional se asociaba de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de CIG. Se realizó la prueba de Mc Nemar para las demás variables, y se halló que el hipotiroidismo pregestacional, el hipotiroidismo, la multiparidad, la multigravidez, el antecedente de CIG y el tratamiento con levotiroxina se

asociaban de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de CIG (ver tabla 1).

Posteriormente se realizó el cálculo de la OR a todas las variables categóricas que tuvieron asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado. Se excluyó a las variables antecedente de CIG y tratamiento con levotiroxina por no tener exposición en los controles. Por lo tanto, se realizó OR para multiparidad, de 0.4 (0.1-1.6), hipotiroidismo pregestacional 8.7 (1.1-390.2) e hipotiroidismo 3.82 (0.8-42.4). El hipotiroidismo pregestacional generó una chance de 8.7 de tener diagnóstico de CIG, de forma estadísticamente significativa. Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística, analizando por separado la asociación entre hipotiroidismo pregestacional e hipotiroidismo con CIG. Ajustando por multiparidad, que es la variable que se encontró en la literatura, la asociación entre hipotiroidismo pregestacional y CIG es de 8.6 (1.05-71.3), con un valor p de 0.04, es decir, estadísticamente significativa. Ajustando por multiparidad, la asociación entre hipotiroidismo y CIG es de 4.19 (0.85-20.4) con un valor p de 0.07, siendo estadísticamente no significativa. Ajustando por multigravidez y multiparidad, las pacientes con hipotiroidismo pregestacional tienen una chance de 8.1 (0.970-67.3) de desarrollar CIG en comparación a quienes no lo tienen, aunque no es estadísticamente significativa (ver tabla 5).

**Tabla 5. Riesgo de CIG según variable**

Característica	Caso	Control	Total	OR (95% CI)	p	RL (95% CI)	p
	(n=88) n (%)	(n=88) n (%)	(n=176) n (%)				
<b>Multiparidad</b>	19 (21.6)	29 (32.9)	48 (27.3)	0.6 (0.3 - 1.2)	0.06		
<b>Multigravidez</b>	60 (68.2)	72 (81.9)	132 (75)	0.4 (0.2-1.01)	0.02		
<b>Hipotiroidismo pregestacional</b>	8 (9.1)	1 (1.1)	9 (5.1)	8.7 (1.1-390)	0.02	8.1 (0.9-67)	0.05
<b>Hipotiroidismo</b>	8 (9.1)	2 (2.2)	10 (5.7)	4.3 (0.8 - 42)	0.049	3.9 (0.8-19)	0.09

**Leyenda.** CIG, colestasis intrahepática gestacional; OR, odds ratio; RL, regresión logística

## 3.2 Discusión

De acuerdo con la literatura revisada, este es el primer estudio que busca asociar el antecedente de hipotiroidismo con el diagnóstico de CIG, dándole un carácter retrospectivo.

Según el actual trabajo, el hipotiroidismo pregestacional genera una chance de 8.7 veces de padecer CIG que las pacientes sin dicho antecedente. Esto se condice con el estudio de Granese y cols, de 2023, quienes compararon a 129 pacientes con CIG y 84 controles, y determinaron que las pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo tenían una chance de desarrollar CIG que las que no lo tenían de 11.7 (3.48 a 39.3). Para dicho estudio, los investigadores excluyeron a las pacientes que tenían prurito pero con ácidos biliares normales, y seleccionaron grupos sin diferencias en paridad, cesáreas previas o antecedentes de CIG(34). En contraste, el estudio de Yadav y cols, determinó que no había una asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y CIG, aunque los autores utilizaron un menor número de muestra, con 105 pacientes con CIG y 59 controles(35).

Si bien el hipotiroidismo pregestacional se asoció de forma estadísticamente significativa con CIG, el hipotiroidismo tuvo una asociación no estadísticamente significativa. Esto fue porque una de las pacientes del grupo control presentó hipotiroidismo gestacional, algo que no se observó en el grupo de casos. Según el estudio de Kaduskar, no hay diferencias significativas en desenlaces perinatales entre grupos de hipotiroidismo gestacional o pregestacional, sin embargo, hay mayores niveles de TSH en pacientes con hipotiroidismo pregestacional(21). Esto se podría explicar por la interacción con la TSH y la SRBEP, que impide la liberación de los ácidos biliares y sus proteínas de transporte, lo que afecta el metabolismo de estas moléculas(16). Por lo tanto, el hipotiroidismo pregestacional podría tener una mayor asociación con CIG que el hipotiroidismo propiamente dicho.

La asociación entre hipotiroidismo pregestacional y CIG se mantuvo al ajustar por multiparidad; sin embargo, cuando se agrega el ajuste por multigravidez, esta asociación se vuelve estadísticamente no significativa. Por otra parte, el hipotiroidismo no se asocia de forma significativamente con CIG, ni ajustando por multigravidez o multiparidad. Ambas variables se asociaron de forma significativa a CIG en el análisis bivariado mas no en el OR; e influyeron en el análisis multivariado. La multiparidad es reconocida generalmente como un factor de riesgo de CIG, sin embargo; Chen y colaboradores demostraron en un estudio de 39 244 pacientes que la multiparidad y la multigravidez serían factores protectores de CIG, con OR de 0.757 y 0.721, respectivamente(36). En contraste, He y colaboradores no encontraron diferencias significativas en cuanto a paridad y gravidez entre pacientes con CIG y sin este diagnóstico(37). Por lo tanto, la multiparidad y la multigravidez serían factores para tomar en cuenta al estudiar la asociación entre CIG e hipotiroidismo. Aunque los resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo pregestacional y CIG luego del ajuste, no se puede descartar por completo la posibilidad de una asociación real. Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para investigar a fondo esta relación.

En cuanto a la severidad, 52 pacientes tenían CIG leve, de los cuales 4 tenían hipotiroidismo (7.69%), mientras que 33 pacientes tenían CIG severa, de los cuales 4 tenían hipotiroidismo (12.1%). No existen estudios que determinen la relación entre el antecedente o diagnóstico de hipotiroidismo con la severidad de CIG. Sin embargo, el estudio de Golbasi asoció los niveles de hormonas tiroideas con el nivel de ácidos biliares, y determinó que la T4-L tiene una relación directa significativa con el nivel de ácidos biliares, mientras que la TSH tiene una relación inversa no significativa(6). Por lo tanto, si bien no hay asociación en cuanto al diagnóstico, las pruebas de función tiroidea podrían asociarse con el nivel de ácidos biliares, y por ende, la severidad de CIG.

El tratamiento con levotiroxina se asoció de forma estadísticamente significativa con CIG; sin embargo, no hubo un solo caso de tratamiento con

levotiroxina en pacientes hipotiroideas del grupo control. No se ha estudiado previamente la relación entre el tratamiento o control de hipotiroidismo con el desarrollo de CIG, sin embargo, sí se ha estudiado con otros resultados gestacionales. En el estudio de Zhou se demostró que el tratamiento con levotiroxina prevenía el desarrollo de hipertensión gestacional, nacimiento prematuro y bajo peso al nacer(7). En contraste, el control de hipotiroidismo no se asoció significativamente con CIG. Sin embargo, se observó que, en el grupo de controles, la paciente con hipotiroidismo pregestacional no tenía tratamiento regular, y mostraba valores alterados de pruebas de función tiroidea. Zhou y colaboradores determinaron que no había diferencias en el desarrollo de hipertensión gestacional, diabetes gestacional, parto prematuro u otros desenlaces entre los grupos con hipotiroidismo controlado o no controlado, salvo en el grupo de hipotiroidismo subclínico(7). Por lo tanto, el tratamiento con levotiroxina, además de controlar el metabolismo tiroideo, podría modificar el riesgo de CIG, dependiendo de si el hipotiroidismo es subclínico o manifiesto.

La autoinmunidad tiroidea no se asoció de forma estadísticamente significativa con el diagnóstico de CIG. Sin embargo, en el estudio de Wu, que comparó a 90 pacientes con CIG y controles, se determinó que el nivel de anti TPO era mayor en el grupo de pacientes con CIG severa ( $25.87 \pm 4.63$ ) ng/L, comparado con CIG leve ( $16.38 \pm 3.71$ ) ng/L y los controles ( $9.75 \pm 2.36$ ) ng/L(38). Asimismo, se encontraron mayores valores de TGP, FA y ácidos biliares en el grupo de pacientes con mayores niveles de TPOAb. Wilkstrom y colaboradores determinaron que la CIG se asociaba con enfermedades autoinmunitarias, como diabetes, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedades tiroideas(39). Esto podría reforzar la teoría de que la CIG y el hipotiroidismo podrían compartir un origen autoinmune(10), aunque todavía no se ha encontrado un alelo del tipo antígeno leucocitario humano (HLA) que se relacione con mayor susceptibilidad para CIG(39). Se ha identificado positividad para anticuerpos antitiroideos entre 18 y 20% de embarazos(18,20). La ACOG desaconseja el dosaje de anticuerpos antitiroideos durante la gestación, ya que no se ha demostrado una relación entre el tratamiento de reemplazo hormonal y el estatus de anticuerpos tiroideos ni sus complicaciones(18).

Respecto a los valores bioquímicos, las pruebas de función hepática (TGO, TGP, FA, BD, BT) fueron mayores en los casos que en los controles, de manera estadísticamente significativa. Esto se condice con lo descrito por estudios previos que mostraron mayores niveles de bilirrubina total y transaminasas en el grupo de casos(6,35).

El presente estudio presenta fortalezas, como el diseño longitudinal, que permite darle el criterio de temporalidad a la asociación entre hipotiroidismo y CIG. Asimismo, presentamos métodos de control de variables confusoras, como la exclusión, el pareamiento y la regresión logística; lo que incrementa la validez interna del estudio. Sin embargo, también presenta importantes limitaciones, como la naturaleza retrospectiva del estudio; lo que implica registrar los datos en base a los libros de ingreso y el ESSI, lo cual puede generar un sesgo de información, al haber probables imprecisiones en dicha data. Por ejemplo, no hay un registro de pruebas de función tiroidea en todas las gestantes del estudio. Según la ACOG y la ATA, no se recomienda tomar pruebas de función tiroidea a todas las gestantes(18,20). Asimismo, se tuvo que excluir el estado nutricional y el uso de anticonceptivos orales, que son probables variables intervinientes, por presentar un registro incompleto de los datos en las historias clínicas. Por otra parte, se excluyeron dos casos de pacientes con CIG por presentar seropositividad a antígeno de superficie de hepatitis B y EHGNA, lo cual implicó disminuir la validez externa por mantener la validez interna del estudio. Además, las pacientes de este estudio pertenecen a la Red Rebagliati, y vienen principalmente de la costa peruana, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a toda la población peruana.



### 3.3 Conclusiones

Con las condiciones del estudio, se concluye que en pacientes con diagnóstico de CIG, de un hospital de referencia nacional de Lima, Perú, durante el periodo de septiembre de 2021 a septiembre de 2023:

- No hay diferencia estadísticamente significativa de la proporción de pacientes con hipotiroidismo en el grupo de CIG severo respecto al CIG leve.
- El tratamiento con levotiroxina se asocia estadísticamente con el diagnóstico de CIG.
- El control de hipotiroidismo no se asocia estadísticamente con el diagnóstico de CIG.
- La autoinmunidad tiroidea no se asocia estadísticamente con el diagnóstico de CIG.
- El grupo de pacientes con CIG mostró mayores valores de pruebas de función hepática en comparación con el grupo control.
- Después del ajuste por multiparidad y multigravidez, se observó que no hay asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo pregestacional y CIG.
- Después del ajuste por multiparidad y multigravidez, se observó que no hay asociación estadísticamente significativa entre hipotiroidismo y CIG.

### 3.4 Recomendaciones

En caso de futuros estudios epidemiológicos que estudien esta asociación se recomienda:

- Realizar estudios prospectivos. Esto permitiría seleccionar a las pacientes de mejor manera, al registrar de manera estandarizada las variables que intervienen en la asociación entre hipotiroidismo y CIG. Asimismo, se podría realizar exámenes de laboratorio en momentos determinados por el autor.
- Medir las pruebas de función tiroidea y los ácidos biliares a todas las gestantes participantes. Esto permitiría hacer más fiable la asignación de diagnósticos en todas las gestantes.
- Se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para tener resultados con mayor significancia estadística.
- Realizar estudios multicéntricos, para seleccionar pacientes de todas las regiones naturales, de manera que esta asociación se pueda extrapolar a la población peruana.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yanque-robles OF. Colestasis Intrahepática gestacional. 2020. Rev. peru. investig. salud. 2020;4(1):37-42. DOI : 10.35839/repis.4.1.608.
2. Pacheco A. Prevalencia de colestasis intrahepática gestacional en el Hospital Santa Rosa, durante el periodo 2013-2015 . [Tesis para el título de médico cirujano]. Universidad Ricardo Palma; 2016. 58 p. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/573>.
3. Condezo Apelo LK. Resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – La Victoria, 2015 – 2017. [Tesis para el título de segunda especialidad en emergencias y alto riesgo obstétrico]. Universidad San Martín de Porres; 2019. 71 p.
4. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: Review of the literature. J Clin Med. 2020;9(5). DOI:10.3390/jcm9051361.
5. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;231:180–7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.
6. Golbasi C, Golbasi H, Bayraktar B, Omeroglu I, Ekin A. Asociación de los niveles de ácidos biliares y hormonas tiroideas en la colestasis intrahepática del embarazo. Rev Peru Ginecol Obs. 2022;68(3):1–8. DOI: 10.31403/rpgo.v68i2428.
7. Zhou M, Wang M, Li J, Luo X, Lei M. Effects of thyroid diseases on pregnancy outcomes. Exp Ther Med. 2019;1807–15. DOI: 10.3892/etm.2019.7739.
8. Hämäläinen ST, Turunen K, Mattila KJ, Kosunen E, Sumanen M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and comorbidity: A 44-year follow-up study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98(12):1534–9. DOI: 10.1111/aogs.13695.

9. Pineda G, Aguayo J, Ribalta J, Gonzalez M, Reyes H. Thyroid function tests in normal pregnancies (third trimester) and in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy or with acute hepatitis in pregnancy. *Rev Med Chil.* 2000;128(1):35-43. DOI: 10.4067/S0034-98872000000100005.
10. Turunen K, Mölsä A, Helander K, Sumanen M, Mattila KJ. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jun;91(6):679–85. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2012.01403.x.
11. Zheng HZ CX. Correlation between changes of serum levels of TSH and TPOAb and severity of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Chin. J Dig.* 2018;26(5):318-24. DOI: 10.11569/wcjd.v26.i5.318.
12. Li G, Liu Y, Su X, Huang S, Liu X, Du Q. Effect of Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Pregnant Women With Hypothyroxinemia: An Interventional Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:874975. DOI: 10.3389/fendo.2022.874975. eCollection 2022.
13. Yang X, Zhang C, Williamson C, Liu Y, Zhou Y, Liu C, et al. Association of Maternal Thyroid Function with Gestational Hypercholanemia. *Thyroid.* 2022;32(1):97–104. DOI: 10.1089/thy.2021.0242.
14. Gao XX, Ye MY, Liu Y, Li JY, Li L, Chen W, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–7. DOI: 10.1038/s41598-020-73378-5.
15. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(2):141–53. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.008.
16. Song Y, Xu C, Shao S, Liu J, Xing W, Xu J, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF4 $\alpha$ /CYP7A1 axis. *J Hepatol.* 2015;62(5):1171–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.006.
17. Hague B, Jeffries B, Chenia F, Parange A, Wilkinson C. South Australian Perinatal Practice Guideline. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Dep Heal Wellbeing, Gov South Aust.* 2021;1–14.

18. ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists). Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):261–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003893
19. Okosieme OE, Lazarus JH. Hypothyroidism in Pregnancy. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279154/>
20. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
21. Kaduskar P, Dharmalingam M, Kalra P. Prepregnancy hypothyroidism versus gestational hypothyroidism: A comparative study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(5):660–4. DOI: 10.4103/ijem.IJEM\_158\_17.
22. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
23. Kamath P, Kamath A, Ullal S. Liver injury associated with drug intake during pregnancy. *World J Hepatol.* 2021;13(7):747–62. DOI: 10.4254/wjh.v13.i7.747.
24. Bikeyeva V, Abdullah A, Radivojevic A, Abu Jad AA, Ravanavena A, Ravindra C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypothyroidism: What You Need to Know. *Cureus.* 2022;14(8):8–12. DOI: 10.7759/cureus.28052.
25. Sarkar M, Grab J, Irani RA. Reply to: “Intrahepatic cholestasis of pregnancy: An under recognised complication of maternal NAFLD?” *J Hepatol.* 2021;74(3):752–3. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.022.
26. Monroe E, Ramirez Zamudio, Andres Aristide A, Navalurkar R, Bedekar R, Ferrara L, Kushner T. 3555 Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) is associated with higher prevalence of NAFLD: a case-control study. *J Clin Transl Sci.* 2019;3(s1):148. DOI: 10.1017/cts.2019.337.

27. Moosazadeh M, Bahar A, Sarhangi RY, Aarabi M, Khademloo M. Relationship between hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa*. 2023;28(1):29–33. DOI: 10.1080/16089677.2022.2109856.
28. Mohan M, Prabhu SS, Pullattayil AK, Lindow S. A meta-analysis of the prevalence of gestational diabetes in patients diagnosed with obstetrical cholestasis. *AJOG Glob Reports* [Internet]. 2021;1(3):100013. DOI: 10.1016/j.xagr.2021.100013.
29. Bellafante E, McIlvride S, Nikolova V, Fan HM, Manna LB, Chambers J, et al. Maternal glucose homeostasis is impaired in mouse models of gestational cholestasis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-020-67968-6.
30. Liu C, Gao J, Liu J, Wang X, He J, Sun J, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia. *Ann Transl Med*. 2020;8(23):1574–1574. DOI: 10.21037/atm-20-4879.
31. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova P V., Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):243–52. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00007-9.
32. Zhan Y, Xu T, Chen T, Wang X. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and maternal dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(7):719–27. DOI: 10.1111/aogs.14380.
33. Yanai H, Yoshida H. Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Heal Med*. 2021;3(1):15–23. DOI: 10.35772/ghm.2020.01078.
34. Granese R, Calagna G, Alibrandi A, Martinelli C, Romero P, Filomia R, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J Clin Med*. 2023;12(4407):1–10. DOI: 10.3390/jcm12134407.
35. Yadav S, Goel A, Lingaiah R, Pradhan M, Katiyar H, Aggarwal R. Serum

- Bile Acid Levels in Women With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):379–83. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.07.008.
36. Chen Y, Zhang H, Ning W, Chen Y, Wen C. The impact of intrahepatic cholestasis on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(16):1–11. DOI: 10.1186/s12876-023-02652-3.
  37. He Y, Zhang X, Shao Y, Xu B, Cui Y, Chen X, et al. Recognition of asymptomatic hypercholanemia of pregnancy: Different clinical features, fetal outcomes and bile acids metabolism from intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2021;1868(1):1–9. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166269.
  38. Wu T, Xu X, Zheng L. Clinical value of serum TPOAb and 25- (OH) D3 combined detection in patients with intrahepatic cholestasis during pregnancy. *Chinese Hepatol.* 2022;27(9):1025–9.
  39. Wikström Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015;63(2):456–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.010.

## ANEXO

### Anexo 1. Matriz de consistencia

#### Asociación entre hipotiroidismo y colestasis intrahepática gestacional en gestantes del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Periodo 2021-2023


PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEÓRICO	HIPÓTESIS/VARIABLE	METODOLGÍA
<p><b>Problema</b> ¿El hipotiroidismo se asocia con colestasis intrahepática gestacional?</p>	<p><b>Objetivo General</b> - Determinar la asociación entre hipotiroidismo y CIG, en pacientes hospitalizadas en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> - Determinar la asociación entre hipotiroidismo subclínico o manifiesto y CIG. - Determinar la asociación entre hipotiroidismo pregestacional y CIG. - Determinar la proporción de pacientes con hipotiroidismo según severidad de CIG. - Determinar la asociación entre tratamiento de hipotiroidismo y CIG. -Determinar la asociación control de hipotiroidismo y CIG. -Determinar la asociación entre autoinmunidad tiroidea y CIG. -Describir las medidas de tendencia central y dispersión de los valores bioquímicos.</p>	<p><b>Antecedentes</b> -Pineda 2000 -Turunen 2012 -Zheng 2018 -Zhou 2019 -Hamalainen 2019 -Golbasi 2022 -Li 2022 -Yang 2022</p> <p><b>Bases teóricas</b> -Colestasis intrahepática gestacional: factores de riesgo, fisiopatología, clínica, diagnóstico, tratamiento -Hipotiroidismo durante el embarazo -Relación entre las hormonas tiroideas y el metabolismo de los ácidos biliares -Asociación entre hipotiroidismo, CIG y otras variables</p>	<p><b>Hipótesis general</b> Existe asociación entre antecedente de hipotiroidismo y diagnóstico de CIG en pacientes hospitalizadas en el departamento de Ginecología y Obstetricia del HNERM.</p> <p><b>Variables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Independiente -Hipotiroidismo: subclínico y manifiesto</li> <li>• Dependiente -Colestasis intrahepática gestacional</li> <li>• Intervenientes -Procedencia -Edad -Autoinmunidad -Estación del año -Multiparidad -Multigravidez</li> </ul>	<p><b>Tipo de investigación</b> Observacional analítico</p> <p><b>Diseño</b> Casos y controles</p> <p><b>Población y muestra</b> <b>Población</b> Gestantes del Servicio de Ginecología y Obstetricia del HNERM <b>Muestra:</b> 176 pacientes, 88 con CIG, 88 sin CIG.</p> <p><b>Muestreo:</b> aleatorio estratificado por edad</p> <p><b>Técnicas de recolección de datos</b> Revisión de historias clínicas y registro electrónico de Essalud</p> <p><b>Análisis estadístico</b> Frecuencias, chi-cuadrado, odds ratio, regresión logística.</p>



## Anexo 2. Ficha de recolección de datos

VARIABLES		DATO
<b>EPIDEMIOLOGICAS</b>		
Código de paciente	Número natural, dispuesto en orden creciente	
Fecha de nacimiento	Día / Mes / Año	
Región de Procedencia	0 = Costa   1 = Sierra   2 = Selva	
Edad gestacional	Número de semanas de edad gestacional, expresado en fracciones	
Estación climática	0 = Verano   1 = Otoño   2 = Invierno   3 = Primavera	
<b>CLÍNICAS</b>		
Hipotiroidismo	0 = No   1 = Sí	
Hipotiroidismo pregestacional	0 = No   1 = Sí	
Hipotiroidismo pregestacional, según tipos	0 = Ninguna 1 = Hipotiroidismo subclínico 2 = Hipotiroidismo manifiesto	
Hipotiroidismo gestacional	0 = No 1 = Hipotiroidismo subclínico 2 = Hipotiroidismo manifiesto	
Hipotiroidismo controlado	0 = Hipotiroidismo controlado 1 = Hipotiroidismo no controlado	
Multiparidad	0 = No   1 = Sí	
Multigravidez	0 = No   1 = Sí	
Antecedente de CIG	0 = No   1 = Sí	
Diagnóstico actual de CIG	0 = No   1 = Sí	
Severidad de CIG	0 = Leve   1 = Severa   2 = Muy severa	
<b>LABORATORIO</b>		
Autoinmunidad tiroidea	0 = No   1 = Sí	
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Niveles de TSH en sangre	
Tiroxina (T4-L)	Niveles de T4-L en sangre	
Triyodotironina (T3-L)	Niveles de T3-L en sangre	
Ácidos biliares	Niveles de ácidos biliares en sangre	
Transaminasa glutámico- oxalásética (TGO)	Niveles de TGO en sangre	
Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP)	Niveles de TGP en sangre	
Bilirrubina total (BT)	Niveles de BT en sangre	
Bilirrubina directa (BD)	Niveles de BD en sangre	
Fosfatasa alcalina (FA)	Niveles de fosfatasa alcalina en sangre	
Gamma glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ -GT)	Niveles de $\gamma$ -GT en sangre	
<b>MANEJO</b>		
Tratamiento con levotiroxina	0 = No   1 = Sí	

**Anexo 3. Validación de la ficha de recolección de datos por juicio de expertos.**

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	SALAS RODRIGUEZ, KARLA CAROLINA
<b>FECHA DE LA VALIDACIÓN (día, mes, año)</b>	15-02-24
<b>FIRMA</b>	 DR. CAROLINA SALAS RODRIGUEZ ENDOCRINOLOGIA C.M.P. 64108 R.N.E. 41299

	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	DEFICIENTE
VALIDEZ DEL CONTENIDO DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		X		

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	RAFAEL MUCHA, GLADYS PATRICIA
<b>FECHA DE LA VALIDACIÓN (día, mes, año)</b>	29-02-24
<b>FIRMA</b>	 DR. GLADYS PATRICIA RAFAEL MUCHA COORDINADORA DE CENTRO OBSTÉTRICO C.M.P. 32929 R.N.E. 14526


	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	DEFICIENTE
VALIDEZ DEL CONTENIDO DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	X			

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	ARCE VILLAVICENCIO, RONALD EFRAÍN
<b>FECHA DE LA VALIDACIÓN (día, mes, año)</b>	29-02-24
<b>FIRMA</b>	

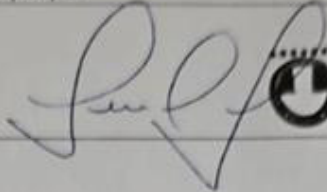
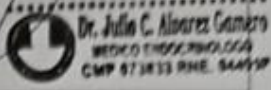
  
**Dr. Ronald Arce Villavicencio**  
 Médico Ginecologo-Obstetra  
 Especialista Medicina Fetal  
 CMP 59224- RNE 31097

	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	DEFICIENTE
VALIDEZ DEL CONTENIDO DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	X			

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	González Morales Angélica Karina
<b>FECHA DE LA VALIDACIÓN (día, mes, año)</b>	13/03/2024
<b>FIRMA</b>	

  
**Dra. Angélica K. González Morales**  
 CMP 42622- RNE 21914  
 GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	DEFICIENTE
VALIDEZ DEL CONTENIDO	X			

APELLIDOS Y NOMBRES	Julio César Alvarez Gamero
FECHA DE LA VALIDACIÓN (día, mes, año)	17/03/24
FIRMA	 

	EXCELENTE	BUENA	REGULAR	DEFICIENTE
VALIDEZ DEL CONTENIDO DE LA FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	X			

#### Anexo 4. Prueba piloto y validación de consistencia por el test de confiabilidad “Alfa de Cronbach”.

Código	V1	V2	V3	V4	V5	V6
8	24	0	0	0	1	0
16	27	0	1	1	0	0
22	28	0	1	0	0	0
24	29	0	1	0	0	0
32	30	0	0	0	1	0
40	32	0	0	0	0	0
44	33	0	1	0	0	0
48	35	0	1	1	0	0
56	36	0	1	1	0	0
64	37	0	1	0	0	0
66	37	0	1	0	0	0
72	39	0	1	0	0	0
80	41	0	1	0	0	0
88	31	0	1	0	0	0
87	30	0	1	0	1	0
96	25	0	0	0	.	0
104	26	0	0	0	.	0
110	26	0	1	0	.	0
112	27	0	1	0	.	0
120	31	0	1	0	.	0
128	29	0	1	0	.	0
132	33	0	1	1	.	0
136	36	0	1	1	.	0
144	36	0	1	0	.	0
152	39	0	1	1	.	0
154	39	0	1	1	.	0
160	39	0	1	1	.	0
168	38	0	1	0	.	0
175	29	0	1	0	.	0
176	32	0	0	0	.	0





Mediante la aplicación del Alfa de Cronbach en STATA 14.2, se obtuvo un coeficiente de 0.725, es decir, aceptable

```
. alpha edad_cronol antec_hipot mg mp sev_cig tto_ltx, std item detail
antec_hipot tto_ltx constant in analysis sample, dropped from analysis

Test scale = mean(standardized items)
```

Item	Obs	Sign	item-test correlation	item-rest correlation	average interitem correlation	alpha
edad_cronol	30	+	0.7917	0.5713	0.3591	0.6270
mg	30	+	0.7596	0.4980	0.3752	0.6430
mp	30	+	0.7045	0.4270	0.4916	0.7437
sev_cig	15	-	0.8275	0.6410	0.3744	0.6423
Test scale					0.3972	0.7250

## Anexo 5. Resolución Decanal que aprueba la ejecución del proyecto de investigación

  <small>Firmado digitalmente por GAVILANO Luis Enrique FAU 20148092282.pdf Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 04.03.2024 13:33:44 -05:00</small>					
<b>UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS</b> Universidad del Perú. Decana de América <b>FACULTAD DE MEDICINA</b> DECANATO					
Lima, 04 de Marzo del 2024					
<b>RESOLUCIÓN DECANAL N° 001157-2024-D-FM/UNMSM</b>					
Visto el expediente digital N° UNMSM-20240008388, de fecha 22 de enero de 2024 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis					
<b>CONSIDERANDO:</b>					
Que, mediante Resolución Decanal N° 002373-2023-D-FM/UNMSM de fecha 19 de junio de 2023 se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su <b>Capítulo V. DE LA PLANIFICACION, Art. 8:</b> establece que: <i>“La tesis (T) podrá ser individual o grupal (máximo tres), compartiéndose las responsabilidades de la elaboración.”</i> así mismo, en su <b>Capítulo VI: Del Asesoramiento aprobación e inscripción del proyecto de tesis:</b> Art. 23 establece que: <i>“Con la aprobación del proyecto por parte del Comité de Investigación correspondiente y, de un Comité de Ética en Investigación, la Dirección de la EP solicitará al Vicedecanato Académico la Resolución Decanal de la aprobación del proyecto, y el tesista podrá iniciar la ejecución de su proyecto de tesis.”;</i>					
Que, mediante Oficio N°000427-2024-EPMH-FM/UNMSM, la Directora de la Escuela Profesional de Medicina Humana; eleva el Informe de la ME. Gloria Tarcila Larrabure Torrealva, docente asociada del Departamento Académico de Medicina Humana y <u>Jurado informante</u> del Proyecto de Tesis titulado <b>“ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023”</b> , presentado por el Bachiller Diego Enrique Sueldo Espinoza, con código de matrícula 17010254, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano; informa que el Proyecto de Tesis mencionado se encuentra APTO para ser ejecutado; por lo que, solicita autorizar la emisión de la Resolución de Decanato respectiva incluyendo el nombre del asesor de la tesis Mg. José Luis Paz Ibarra con código 0A2227, docente asociado del Departamento Académico de Medicina Humana; y,					
Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;					
<b>SE RESUELVE:</b>					
1° <b>Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:</b>					
<table border="1"><tr><td><b>Bachiller:</b> Diego Enrique Sueldo Espinoza Código de matrícula N° 17010254 E.P. de Medicina Humana</td><td><b>Título del Proyecto de Tesis:</b> “ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023”</td></tr><tr><td><b>Asesor:</b> Mg. José Luis Paz Ibarra Código: 0A2227</td><td></td></tr></table>	<b>Bachiller:</b> Diego Enrique Sueldo Espinoza Código de matrícula N° 17010254 E.P. de Medicina Humana	<b>Título del Proyecto de Tesis:</b> “ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023”	<b>Asesor:</b> Mg. José Luis Paz Ibarra Código: 0A2227		
<b>Bachiller:</b> Diego Enrique Sueldo Espinoza Código de matrícula N° 17010254 E.P. de Medicina Humana	<b>Título del Proyecto de Tesis:</b> “ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023”				
<b>Asesor:</b> Mg. José Luis Paz Ibarra Código: 0A2227					
2° Encargar a la Escuela Profesional de Medicina Humana el cumplimiento de la presente resolución.					
Regístrese, comuníquese, archívese.					
 <small>Firmado digitalmente por FERNÁNDEZ GIUSTI VDA DE PELLA Alicia Justa FAU 20148092282.pdf Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 04.03.2024 11:25:37 -05:00</small>	<b>DRA. ALICIA J. FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA</b> VICEDECANO ACADÉMICA				
	<b>DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO</b> DECANO				
Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <a href="https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do">https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do</a> e ingresando el siguiente código de verificación: <b>WKNNUSD</b>					
					

## Anexo 6. Aprobación del Comité de Ética del HNERM

 **EsSalud**

*"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"  
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración  
de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"*

**COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL  
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS**

**CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN ÉTICA**

**AUT. N° 042 -CE-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2024**

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, a fin de comunicarle que el Comité de Ética que represento, en la sesión realizada el 7 de marzo de 2024, acordó aprobar el proyecto de investigación titulado **"ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023"**, presentado por el alumno **Diego Enrique Sueldo Espinoza**, como investigador principal y el **Dr. José Luis Paz Ibarra** como co-investigador responsable.

El investigador deberá hacer llegar al Comité de Ética un informe de avance del estudio en forma anual.

**FECHA:** 8 de marzo de 2024

**FIRMA :**





  
**Dr. GADWYN SANCHEZ FELIX**  
C.M.P. 12384  
COMITÉ DE ÉTICA  
PRESIDENTE

GSF/nrv  
(CEI 1821)  
NIT: 832-2024-112

[www.essalud.gob.pe](http://www.essalud.gob.pe) | Av. Rebagliati N° 490  
Jesús María  
Lima 11 - Perú  
Tel.: 265-4901

## Anexo 7. Aprobación de la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati

 <b>PERÚ</b> Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo Seguro Social de Salud EsSalud							
<p>"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres" "Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho"</p>							
<p>CARTA N° <b>135</b> -GRPR-ESSALUD-2024</p>							
<p>Lima, <b>14 MAR 2024</b></p>							
<p>Alumno de la Facultad de Medicina - UNMSM <b>DIEGO ENRIQUE SUELDO ESPINOZA</b> Investigador Principal</p>							
<p>Señor Doctor <b>JOSÉ LUIS PAZ IBARRA</b> Co Investigador Responsable Presente.-</p>							
<p>Asunto: <b>APROBACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN</b></p>							
<p>De mi consideración:</p>							
	<p>La presente tiene el objeto dar respuesta a su solicitud de revisión y aprobación del Proyecto de Investigación observacional titulado: "<b>ASOCIACIÓN ENTRE HIPOTIROIDISMO Y COLESTASIS INTRAHEPÁTICA GESTACIONAL EN GESTANTES DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. PERIODO 2021-2023</b>".</p>						
<p>Al respecto, manifestarle que el presente proyecto ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, el cual vela por el cumplimiento de las directrices metodológicas y éticas correspondientes, y por la Directiva N°03-IETSI-ESSALUD-2019 "Directiva que Regula el Desarrollo de la Investigación en Salud".</p>							
<p>En ese sentido, la Gerencia de la Red Prestacional Rebagliati, manifiesta su <b>Aprobación y Autoriza la Ejecución</b> del presente proyecto de investigación en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Así mismo, una vez ejecutado y concluido el proyecto, deberá presentar el Informe Final, a la Oficina de Investigación y Docencia, para conocimiento y fines correspondientes.</p>							
<p>Sin otro en particular, quedo de usted.</p>							
<p>Atentamente,</p>							
 <p>EsSalud RED PRESTACIONAL REBAGLIATI Dr. FRANCISCO ZAMBRANO REYNA CMP. 15620 RNE. 7419 GERENTE</p>							
<p>FZR/rgp/rdm C.c. Archivo</p>							
<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"><thead><tr><th>Área</th><th>Año</th><th>Correlativo</th></tr></thead><tbody><tr><td>832</td><td>2024</td><td>112</td></tr></tbody></table>		Área	Año	Correlativo	832	2024	112
Área	Año	Correlativo					
832	2024	112					
<p>www.essalud.gob.pe</p>	<p>Av. Rebagliati N° 490 Jesus Maria Lima 11 - Perú Tel: 265-4901</p>						
