

Colestasis intrahepática del embarazo y síndrome de *dificultad* respiratoria neonatal

Enrico Zecca, Daniele de Luca, Marco Marras, Alessandro Caruso*, Tommaso Bernardini* y Constantino Romagnoli

OBJETIVOS: Verificar la asociación entre colestasis intrahepática materna del embarazo (CIE) y síndrome de dificultad respiratoria (SDR) neonatal y determinar cómo los valores de los ácidos biliares modifican el riesgo de desarrollar un SDR neonatal.

MÉTODOS: De nuestra base de datos de la división extrajimos los datos de todos los neonatos nacidos en los años 2000-2004. Comparamos los 77 neonatos nacidos de embarazos complicados por CIE con 427 recién nacidos de la misma gama de edad gestacional, frutos de embarazos no complicados. Estudiamos los valores de los ácidos biliares maternos inmediatamente antes del parto en las madres con CIE y medimos los valores de los ácidos biliares de sus hijos durante las primeras 24 horas de vida.

RESULTADOS: La incidencia de SDR en los neonatos de embarazos colestáticos fue el doble que la de la población de referencia (28% frente a 14%, $p < 0,001$). El análisis multivariado demostró que el riesgo de SDR en estos neonatos fue unas 2,5 veces mayor que en los niños de control ($p = 0,001$). En el grupo de CIE, los valores maternos y neonatales de los ácidos biliares de los recién nacidos afectados de SDR no fueron significativamente mayores que los de los neonatos sanos. El análisis multivariado demostró que el factor de riesgo más importante fue la corta edad gestacional ($p = 0,014$), aunque la probabilidad de SDR también aumentó en un 2% por cada μmol adicional del término de interacción "valor neonatal de ácidos biliares por ácidos biliares maternos" ($p = 0,042$).

CONCLUSIÓN: La CIE materna se asocia significativamente con la aparición de SDR en el neonato. Nuestra hipótesis es que los ácidos biliares pueden provocar la depleción de surfactante en los alvéolos al revertir la reacción de la fosfolipasa A_2 . Esta hipótesis podría confirmarse mediante el estudio del lavado broncoalveolar.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es un síndrome clínico de fisiopatología desconocida, caracterizado por prurito generalizado y colestasis bioquímica, que aparece durante la segunda mitad del embarazo y persiste hasta el parto¹. La incidencia de CIE varía en Europa, Norteamérica y Australia entre el 0,1% y el 1,5% de los embarazos, y en los países sudamericanos como Bolivia y Chile entre el 9,2% y el 15,6%². La CIE puede alterar en gran medida la aclaramiento placentario de los ácidos biliares (AB) fetales, lo que desemboca en la peligrosa acumulación de estos compuestos en el feto y el recién nacido³. El parámetro bioquímico más adecuado para diagnosticar la CIE es el aumento de los AB séricos maternos⁴. Este síndrome se ha asociado con aumento del malestar fetal, parto prematuro, mortalidad y morbilidad perinatal, pero no se han notificado resultados adversos en el neonato, aparte de la muerte de un recién nacido durante la primera hora de vida a causa de asfixia¹⁻⁴. Hace poco hemos descrito tres casos de SDR en recién nacidos casi a término, en los que se excluyeron las etiologías más frecuentes y se supuso un papel causal de los AB, lo que motivó el diagnóstico de "neumonía por ácidos biliares"⁵. En nuestro trabajo supusimos que la CIE y los valores anormalmente elevados de AB podrían haber revertido la acción de la fosfolipasa A_2 en los alvéolos de nuestros niños, provocando la degradación de las fosfatidilcolinas a lisofosfatidilcolinas, con carencia relativa de actividad tensioactiva y el consiguiente SDR⁵.

Por ello realizamos este estudio retrospectivo a fin de establecer la incidencia de SDR neonatal tras embarazos complicados por la CIE y de aclarar si el SDR neonatal se asocia con la CIE materna. El objetivo secundario de este estudio fue investigar si el SDR neonatal está relacionado con los valores de AB en la madre, del recién nacido, o de ambos.

MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de cohorte tomando de nuestra base de datos los datos de todos los neonatos de embarazos complicados por CIE y nacidos durante los años 2000-2004. El grupo de control constó de niños nacidos de mujeres sin signos de CIE. Los casos y los controles estuvieron igualados por edad gestacional (diferencia menor de una semana) y por la fecha de parto (diferencia menor de 3 meses). Los crite-

Department of Pediatrics, Division of Neonatology, y *Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italia.

rios de exclusión fueron la rotura prematura de las membranas, la diabetes y la eclampsia. También excluimos a los neonatos con puntuación de Apgar inferior a 7 a los 5 minutos, con evidencia de hepatopatía o con graves malformaciones congénitas. La estimación de la edad gestacional se basó en la fecha de la última regla, corregida por los hallazgos ecográficos al principio del embarazo. El diagnóstico de CIE consistió en la asociación de una concentración plasmática de AB $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ con prurito difuso durante la segunda mitad del embarazo y en ausencia de otras alteraciones médicas conocidamente asociadas con prurito⁶. Todas las mujeres diagnosticadas de CIE recibieron tratamiento con S-adenosil-L-metionina (Samyr, Abbot Laboratories, Chicago-IL, Estados Unidos). Cuando el valor de AB fue $> 20 \mu\text{mol/l}$ se añadió ácido ursodesoxicólico (Deursil, Sanofi-Synthelabo, Milán, Italia) al tratamiento⁷⁻⁹. Los valores de AB se determinaron semanalmente, y el último de ellos detectado antes del parto fue el utilizado en este estudio. Se tomó una muestra sanguínea de los recién nacidos del estudio antes de las 24 horas de vida, en la que se midió el valor de AB. Los AB plasmáticos totales fueron analizados con un método enzimático colorimétrico (Enzabile, Biostat Diagnostic Systems, Stockport, Reino Unido).

La administración prenatal de corticoides tuvo la forma de una dosis intramuscular de 12 mg de betametasona, seguida de una segunda dosis al cabo de 24 horas, cuando se esperaba el parto antes de las 34.^a semana de embarazo. La definición de SDR neonatal constó de signos clínicos de dificultad respiratoria con necesidad de oxígeno y de presión positiva continua nasal o de ventilación mecánica y el aspecto radiológico típico¹⁰.

Las proporciones se compararon mediante el análisis de χ^2 , y las variables continuas con el test t de Student. La edad gestacional se comparó con el test U de Mann Whitney porque su distribución no fue normal. La correlación entre los valores maternos y neonatales de AB se estimó con la técnica de Pearson. Los factores que modificaron la incidencia de SDR neonatal en la población global fueron analizados mediante regresión logística gradual retrógrada. Las variables incluidas en el modelo fueron la edad gestacional, los corticoides prenatales, el sexo y el diagnóstico de CIE. Los factores que pudieron modificar la aparición de SDR en los neonatos de CIE también fueron analizados mediante regresión logística gradual retrógrada. En este caso, las variables incluidas en los modelos fueron la edad gestacional, los corticoides prenatales, el sexo y el término de interacción "valor neonatal de AB por valor materno de AB", que equivale al producto del valor neonatal de AB multiplicado por el valor materno de AB. Los datos fueron analizados con SPSS para Windows, versión 11.01 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos) y los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

La prevalencia de CIE en las pacientes que parieron en nuestra institución durante el período de estudio fue del 0,8%. El estudio incluyó a 77 neonatos de madres con CIE y 427 de control. Las indicaciones de cesárea fueron: cardiocografía no tranquilizadora (CIE 46%, controles 60%), cesárea anterior (CIE 26%, controles 21%) y patología materna (CIE 8%, controles 19%). Ocho cesáreas (20%) del grupo CIE fueron realizadas electivamente a causa de una colestasis intensa.

La tabla 1 muestra las características generales de los dos grupos. Los neonatos de control tuvieron menor edad gestacional y peso al nacer, mientras que no hubo diferencia en la incidencia de varones, de cesárea y de tratamiento prenatal con corticoides. El porcentaje de neonatos nacidos con < 34 semanas de edad gestacional fue del 22,4% en el grupo CIE y del 18,7% en el grupo de control. La incidencia de SDR fue significativamente mayor en los hijos de madre con CIE (28,6% frente a

14,1%, $p = 0,001$). Se administró surfactante al 24,6% de los neonatos del grupo CIE y al 12,2% de los del grupo de control ($p = 0,001$). La media del valor de AB detectado antes del parto en las mujeres con CIE fue de $25,0 \pm 17,8 \mu\text{mol/l}$, mientras que no se midió en la población de madres y neonatos no afectados. Desgraciadamente, el intervalo entre el último valor materno de ácidos biliares y el parto tuvo un amplio margen, entre un día y una semana.

La tabla 2 muestra el análisis multivariado de los factores que modifican la aparición de SDR en la población global del estudio. Entre los factores estudiados, los corticoides prenatales no alcanzaron el umbral de significación, mientras que la regresión logística confirmó que los hijos de madre con CIE tienen un riesgo de aparición de SDR significativamente mayor que los niños de control ($p = 0,001$). La edad gestacional ($p = 0,024$) y el sexo masculino ($p = 0,037$) también mostraron una significativa asociación con la aparición de SDR.

Veintidós neonatos del grupo de CIE resultaron afectados por el SDR. Tuvieron menor media de edad gestacional que los neonatos sanos ($34,2 \pm 1,6$ frente a $36,2 \pm 2,2$ semanas, $p < 0,01$), aunque la tasa de tratamiento prenatal con corticoides no fue diferente (31% frente a 26%).

En la búsqueda de factores que pudieran modificar la aparición de SDR en los hijos de madre con CIE, el análisis univariado demostró que las madres de los niños posteriormente afectados por SDR mostraron valores de AB que no fueron significativamente superiores a los de las madres que tuvieron niños sanos ($29,6 \pm 21,5$ frente a $23,5 \pm 16,2 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,157$) y que los neonatos afectados por SDR tuvieron valores de AB que no fueron significativamente superiores a los de los niños sanos ($52,5 \pm 38,5$ frente a $44,8 \pm 35,2 \mu\text{mol/l}$, $p = 0,450$). Además, la correlación entre los valores maternos y neonatales de AB fue mala ($r = 0,195$, $p = 0,278$).

TABLA 1. Características iniciales de los dos grupos

	CIE (n = 77)	Controles (n = 427)	p
Edad gestacional (semanas)	35,6 (33-37)	35,1 (33-36)	0,012
Peso al nacer (g)	2.620 (675)	2.300 (527)	< 0,001
Varones	43 (55,8)	202 (47,3)	0,17
Corticoides prenatales	21 (27,3)	88 (20,6)	0,19
Cesárea	39 (50,6)	214 (50,1)	0,931
SDR	22 (28,6)	60 (14,1)	0,001

Los datos muestran el número y el porcentaje o la media y la desviación estándar, excepto en la edad gestacional, que se ofrece como mediana y rango intercuartil. CIE: colestasis intrahepática del embarazo; SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

TABLA 2. Factores que pueden modificar la aparición de SDR en los neonatos estudiados

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
CIE	2,578 (1,445-4,600)	0,001
Edad gestacional	0,826 (0,700-0,975)	0,024
Varones	1,682 (1,031-2,743)	0,037
Corticoides prenatales	1,368 (0,683-2,740)	0,377

Bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow: $p = 0,141$. CIE: colestasis intrahepática del embarazo; SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

TABLA 3. Factores que pueden modificar la aparición de SDR en los neonatos de embarazos con CIE

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad gestacional	0,318 (0,128-0,790)	0,014
Término de interacción de AB	1,0020 (1,000-1,0040)	0,042
Sexo	4,409 (0,452-42,984)	0,202
Corticoides prenatales	0,117 (0,01-14,944)	0,386

Bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow: $p = 0,075$. AB: ácidos biliares; CIE: colestasis intrahepática del embarazo; SDR: síndrome de dificultad respiratoria

El análisis multivariado del grupo de CIE (tabla 3) demostró que la edad gestacional ($p = 0,014$) y el término de interacción de AB ($p = 0,042$) se asociaron significativamente con el riesgo de SDR, mientras que los corticoides prenatales y el sexo no fueron significativos. El riesgo de SDR aumenta en cerca de un 2% por cada μmol adicional del término de interacción de AB. Ambas regresiones logísticas cuadraron bien con los datos, como demuestran los resultados del estadístico de bondad del ajuste de Hosmer Lemeshow.

DISCUSIÓN

La CIE puede desembocar en parto prematuro en hasta el 60% de las pacientes, en malestar fetal en hasta el 33% y en muerte intrauterina en hasta el 2%².

Que sepamos, éste es el primer estudio que demuestra una asociación entre la CIE materna y el SDR neonatal. Comparamos un grupo de neonatos fruto de embarazos complicados por CIE con un grupo de nacidos de embarazos sin signos de CIE y en el que también se había excluido la presencia de otras complicaciones conocidas por disminuir la madurez pulmonar fetal. Aunque los recién nacidos de control fueron seleccionados con los mismos límites de edad gestacional que los hijos de madre con CIE, su media de edad gestacional y peso al nacimiento fue menor. No obstante, observamos que la incidencia de SDR en los hijos de madre con CIE fue casi el doble de la de los neonatos de control. El análisis multivariado demuestra que el riesgo de desarrollar SDR neonatal es unas 2,5 veces mayor en el embarazo complicado por CIE. Si tenemos en cuenta que nuestra población global estuvo constituida por pretérminos moderados y neonatos casi a término, la CIE parece ser el principal factor de riesgo de SDR neonatal, junto con la edad gestacional.

Desconocemos si el efecto de los AB sobre el pulmón neonatal puede deberse a la aspiración de bilis del líquido amniótico o a su captación desde la circulación. La primera posibilidad parece remota, porque los valores de AB en el líquido amniótico no se correlacionan con la morbilidad perinatal¹¹. La captación de AB de la circulación parece más probable, ya que el feto está afectado por una colestasis fisiológica, lo que provoca grandes cantidades de AB circulantes. Estos compuestos pueden atravesar la placenta, especialmente en dirección fetomaterna. La alteración del aclaramiento materno por la CIE puede limitar el paso de AB del feto a la circulación materna, induciendo así un nuevo aumento de los valores de AB en la circulación fetal^{3,12,13} y los grandes valores de AB en los neonatos podrían pasar con facilidad a los alvéolos.

¿Cómo puede originar el SDR neonatal la CIE materna? Hace poco presentamos a tres recién nacidos casi a término afectados por lo que denominamos “neumonía por AB”, en los que se consiguió la resolución completa del SDR tras 48 horas de tratamiento con factor tensioactivo⁵. Supusimos que los valores elevados de AB en el feto actúan impulsando a la reacción de la fosfolipasa A₂ en el sentido contrario al esperado en el pulmón. La fosfolipasa A₂ desempeña un papel crucial en la síntesis de surfactante en el pulmón, pero en el intestino cataliza la reacción inversa, favoreciendo la hidrólisis de las fosfatidilcolinas de cadena larga a sus lisofosfatidilcolinas. La dirección de esta reacción está determinada principalmente por la proporción bilis/fosfolípidos^{14,15}. Así pues, la inversión de la acción de la fosfolipasa A₂ puede provocar una carencia relativa de actividad tensioactiva en los alvéolos, pese al grado de madurez conseguido en esta época del embarazo⁵. El trabajo de Kaneko et al¹⁶ confirma indirectamente esta hipótesis, al encontrar membranas hialinas microscópicas y una atelectasia generalizada tras la instilación intratraqueal de AB en el conejo. Estos autores supusieron que los AB inhiben la actividad tensioactiva, ya que sus hallazgos desaparecieron al tratar a los conejos con surfactante exógeno. Otro posible mecanismo consistiría en la lesión química directa del epitelio alveolar producida por los AB, como señalan algunos estudios sobre animales¹⁷.

Como otros autores¹⁸, no pudimos demostrar una correlación directa entre los valores maternos y neonatales de AB, dada la complejidad de cinética fetomaterna de los AB. En el grupo de CIE no encontramos diferencias significativas de los valores de AB en las madres de neonatos con o sin SDR. Éste puede ser uno de los límites impuestos por el diseño retrospectivo de nuestro estudio. Una posible explicación consiste en el limitado número de casos. Otra es que el intervalo entre el último valor materno de ácidos biliares y el parto osciló entre un día y una semana. Finalmente, es posible que, en el aumento del riesgo de SDR, la duración de la exposición sea más importante que los valores de AB. Por ello incluimos el término de interacción “valores neonatales de AB por valores maternos de AB” en el modelo multivariado, a fin de obtener una predicción numérica del riesgo de SDR neonatal asociado con la CIE materna. Glantz et al¹ demostraron que la probabilidad de complicaciones fetales aumentaba en un 1-2% por cada μmol adicional de AB materno. Nosotros sólo encontramos que la probabilidad de SDR se incrementa $\approx 2\%$ por cada μmol adicional del término de interacción de AB. Este resultado es cercano al límite de significación estadística y debe ser verificado en una población de mayor tamaño.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones: el diseño retrospectivo, el pequeño número de casos y la ausencia de datos suficientes de AB para evaluar los patrones de los valores maternos de AB durante el embarazo en función del tiempo. Por estas razones, algunas preguntas quedan sin respuesta. ¿Existe un valor límite de AB, en la madre o el neonato, para predecir la aparición de SDR? ¿Existe un tiempo mínimo de exposición intrauterina a AB que desencadena un SDR? ¿Depende la respuesta del aumento crónico de los valores fetales de AB o son los valores altos de AB, aunque sean breves, los que inducen una enfermedad similar? ¿Cuál es el mecanismo de acción de los AB? ¿Existen productos inter-

medios en esta vía? Sería difícil realizar el examen histológico del tejido pulmonar en nuestros pacientes, aunque es probable obtener alguna ayuda del lavado broncoalveolar y estamos proyectando trabajar con él.

Nuestro estudio demuestra que la CIE desempeña un papel significativo en la génesis del SDR en los neonatos pretérmino moderados y casi a término, y sugiere la conveniencia de realizar nuevos estudios sobre esta interacción y sus mecanismos de acción.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la ayuda estadística del Dr. G. La Torre, del Biostatistics Laboratory del Institute of Hygiene.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acids levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40:467-74.
2. Milkiewicz P, Elias E, Williamson C, Weaver J. Obstetric cholestasis. *BMJ*. 2002;324:123-4.
3. Laatikainen TJ. Fetal bile acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122:852-6.
4. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;100:167-70.
5. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics*. 2004;114:269-72.
6. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy: clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:107-13.
7. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*. 2004;111:17-21.
8. Lammert F, Marshall HU, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2003;6:123-32.
9. Lammert F, Marshall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*. 2000;33:1012-21.
10. Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 1989;2(suppl 2):22s-7s.
11. Heikkinen J, Maentausta O, Tuimala R, Ylostalo P, Janne O. Amniotic fluid bile acids in normal and pathologic pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1980;56:60-4.
12. Howard PJ, Murphy GM. Bile acid stress in the mother and baby unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15:317-21.
13. Colombo C, Roda A, Roda E, et al. Correlation between fetal and maternal serum bile acid concentrations. *Pediatr Res*. 1985;19:227-31.
14. Hills BA, Chen Y, Masters IB, Hills YC. Raised bile acid concentrations in SIDS lungs at necropsy. *Arch Dis Child*. 1997;77:120-3.
15. Ihse I, Arnesjo B. The phospholipase activity of human small intestinal contents. *Acta Chem Scand*. 1973;27:2749-56.
16. Kaneko T, Sato T, Katsuya H, Mivauchi Y. Surfactant therapy for pulmonary edema due to intratracheally injected bile acid. *Crit Care Med*. 1990;18:77-83.
17. Porembka DT, Kier A, Sehlhorst S, Boyce S, Orłowski JP, Davis K. The pathophysiological changes following bile aspiration in a porcine lung model. *Chest*. 1993;104:919-24.
18. Egerman RS, Riely CA. Predicting fetal outcome in intrahepatic cholestasis of pregnancy: is the bile acid level sufficient? *Hepatology*. 2004;40:287-8.

