



Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica

RESUMEN

Antecedentes: la colestasis gravídica se asocia con incremento del riesgo de parto pretérmino, meconio intraparto, sufrimiento fetal y muerte fetal intraútero; sin embargo, no existe consenso acerca de la frecuencia de cada una de estas complicaciones, ni del valor pronóstico de las concentraciones maternas de ácidos biliares y de transaminasas. Las cifras de ácidos biliares superiores a 40 $\mu\text{mL/L}$ se asocian con resultados perinatales adversos.

Objetivo: determinar la frecuencia de resultados perinatales adversos en gestaciones únicas con colestasis gravídica y evaluar la asociación entre las concentraciones de ácidos biliares y de transaminasas en suero materno y los resultados perinatales.

Material y método: estudio descriptivo y retrospectivo efectuado en pacientes con diagnóstico de colestasis gravídica en los años 2006-2011 en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España.

Resultados: se estudiaron 71 pacientes con colestasis gravídica y edad gestacional media al diagnóstico de 35 semanas más 6 días. El 10% de los neonatos fueron prematuros. Hubo una muerte fetal intrauterina (1.4%). El meconio intraparto se observó en 18.3% de los casos. Hubo 5.6% de cesáreas por pérdida de bienestar fetal. Ningún neonato tuvo Apgar menor de 7 ni pH de la arteria umbilical menor de 7. El 75.5% de los neonatos no experimentó dificultad respiratoria y 5 (6.75%) padecieron sufrimiento grave. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los resultados perinatales adversos y la concentración de ácidos biliares. Las altas concentraciones de transaminasas se relacionaron con prematuridad ($p=0.009$; $p=0.010$) y sufrimiento grave ($p=0.027$; $p=0.008$).

Conclusiones: la baja frecuencia de resultados adversos observada en nuestra serie podría relacionarse con la baja tasa de prematuridad. Ni las características clínicas ni las bioquímicas en pacientes con colestasis gravídica son adecuadas para predecir complicaciones fetales.

Palabras clave: colestasis intrahepática, gestación, ácidos biliares, resultados perinatales.

Elba Carballo-Núñez¹
Laura González-Rodríguez¹
Roberto González-Boubeta²
María Teresa Alves-Pérez³

¹Facultativa especialista en Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, España.

²Facultativa especialista en Obstetricia y Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España

³Docente colaborador en la especialidad de Medicina Preventiva y Salud Pública, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, España.

Perinatal outcomes in patients with cholestasis of pregnancy

ABSTRACT

Background: Obstetric cholestasis has been associated with an increased risk of preterm delivery, intrapartum meconium, foetal distress and intrauterine foetal death. There is no consensus about the frequency of each of these complications or about the prognostic value of serum bile acids and transaminase levels. Bile acids levels above 40 $\mu\text{mL/L}$ have been associated with adverse perinatal outcomes.

Recibido: marzo 2015

Aceptado: septiembre 2015

Correspondencia

Dra. Elba Carballo Núñez
Calle Ramón Puga Noguero 54
32005 Orense, España
elbacarbi@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Carballo-Núñez E, González-Rodríguez L, González-Boubeta R, Alves-Pérez MT. Resultados perinatales en pacientes con colestasis gravídica. Ginecol Obstet Mex 2015;83:776-784.



Objectives: To determine the frequency of adverse perinatal outcomes in single pregnancies with cholestasis of pregnancy and assess the association between levels of bile acids and transaminases in maternal serum, together with perinatal outcomes.

Material and method: Retrospective descriptive study of 71 women diagnosed of intrahepatic cholestasis in the years 2006-2011 in the University of Vigo Clinical Hospital Complex (Spain).

Results: The mean gestational age at the diagnostic was 35 weeks 6 days, being 10% of babies premature. There was one intrauterine foetal death (1.4%). We found 18.3% intrapartum meconium. Caesarean sections were performed in 5.6% of the deliveries due to foetal distress. No neonate presented Apgar < 7, or PH in the umbilical artery < 7. The 75,5% of infants did not present respiratory distress, while 5 (6.75%) presented serious distress. We found no statistically significant association between adverse perinatal outcomes and the level of bile acids. High levels of transaminases were related to prematurity ($p = 0.009$; $p = 0.010$) and severe distress ($p = 0.027$; $p = 0.008$).

Conclusion: The low frequency of adverse outcomes observed in our series could be in relation to the low rate of prematurity. Neither the biochemical nor clinical features are suitable for predicting foetal complications.

Key words: Intrahepatic cholestasis, pregnancy, bile acid, perinatal outcomes.

ANTECEDENTES

La colestasis intrahepática del embarazo o colestasis gravídica es un trastorno caracterizado por la aparición de prurito materno y alteración de la función hepática, que aparece habitualmente durante el tercer trimestre y remite espontáneamente después del parto. Se observa en todas las razas, pero con gran variabilidad en su frecuencia. Su incidencia era muy alta en Bolivia y Chile (incluso 14% de todas las gestaciones), pero decreció de forma importante y hoy es de 2%. En países escandinavos y bálticos la frecuencia es de alrededor de 2% y en otras zonas de Europa, Asia, Norteamérica y Australia es inferior a 1%. La enfermedad es más frecuente en embarazos gemelares y múltiples, en pacientes con hepatitis C y con litiasis biliar.¹⁻⁷ El pronóstico

materno es bueno, con desaparición del cuadro después del parto; la tasa de recurrencia en embarazos posteriores es alta (40-70%). En algunas pacientes recurre con el uso de anticonceptivos hormonales orales.^{1,2,7-9}

La importancia clínica de la colestasis intrahepática del embarazo estriba en los potenciales riesgos para el feto. Este trastorno se ha asociado con incremento del riesgo de parto pretérmino, meconio intraparto, sufrimiento fetal y muerte fetal intraútero.^{3,7,9-16} No existe consenso acerca de la frecuencia de cada una de estas complicaciones, sobre todo en lo referente a la muerte perinatal porque los primeros estudios reportaron incremento del riesgo de muerte fetal, pero los estudios más recientes han puesto en duda la magnitud de tal riesgo.^{1, 5,16}

Ninguna forma de vigilancia del bienestar fetal disponible en la actualidad ha demostrado utilidad para predecir el riesgo de muerte fetal⁵ y el valor pronóstico de los ácidos biliares permanece sin aclararse.^{3, 9, 17, 18} La inducción del parto a las 37-38 semanas constituye una práctica clínica habitual, aunque hasta al momento no existen ensayos clínicos con suficiente evidencia que hayan podido demostrar la ventaja de esta práctica, y cada vez son más los que empiezan a cuestionarla.⁵ Tampoco existen evidencias de que algún tratamiento mejore los resultados fetales en pacientes con colestasis.¹⁹ El ácido ursodesoxicólico parece ser el fármaco más eficaz para aliviar el prurito y reducir las concentraciones de transaminasas y ácidos biliares, aunque ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado ha demostrado su seguridad en pacientes gestantes, ni tampoco ningún beneficio materno-fetal con su administración.²⁰⁻²²

El objetivo principal de este estudio es: determinar la frecuencia de resultados perinatales adversos en pacientes con colestasis gravídica en nuestro hospital y evaluar la asociación entre las concentraciones de ácidos biliares y transaminasas en suero materno y los resultados perinatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo al que se incluyeron pacientes con diagnóstico de colestasis gravídica entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2011 atendidas en el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, España. El diagnóstico de colestasis gravídica requería que fueran gestantes con prurito en ausencia de otra patología y alteración de la función hepática (elevación de transaminasas, GOT mayor de 40U/L, GPT mayor de 40U/L, o ácidos biliares mayores de 8 $\mu\text{mol/L}$), con desaparición del cuadro después del nacimiento. Se excluyeron del estudio las

pacientes con gestaciones múltiples, con otras causas de prurito (erupción polimorfa del embarazo, herpes gestationis, parasitosis, etc.) y con enfermedades hepáticas (hepatitis A, B y C, y otras hepatopatías).

Se consideraron marcadores de resultado perinatal adverso: muerte fetal intrauterina, parto prematuro, líquido amniótico meconial, cesárea por pérdida de bienestar fetal, puntuación Apgar menor de 7, pH de la arteria umbilical menor de 7, ingreso a la unidad de cuidados neonatales, sufrimiento y muerte neonatales. Se definió como sufrimiento leve a la dificultad respiratoria del recién nacido que necesitó ingreso a la unidad de cuidados neonatales por requerir oxígeno durante al menos de 24 h y sufrimiento grave a la dificultad respiratoria que precisó un ingreso mayor de 24 h.

Se determinaron las concentraciones de ácidos biliares sólo en 51 mujeres, que se clasificaron en dos grupos: ácidos biliares menores de 40 $\mu\text{mol/L}$ y $\geq 40 \mu\text{mol/L}$, para su posterior comparación en función de las variables de estudio. El punto de corte fue 40 $\mu\text{mol/L}$, con base en el estudio de Glantz y su grupo que relaciona los ácidos biliares mayores de 40 $\mu\text{mol/L}$ en pacientes con colestasis gravídica y resultados perinatales adversos.³

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de todas las variables del estudio, incluida la media, desviación típica, mediana, rango y cuartiles para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Posteriormente se utilizó U de Mann-Whitney y T de Student para la diferencia de medias de variables cuantitativas, y prueba χ^2 para ver la asociación entre variables cualitativas. Para el estudio de la normalidad se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se empleó el programa SPSS 18.0 para la realización de la base de datos y el análisis estadístico.



RESULTADOS

En el periodo estudiado se revisaron 95 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de colestasis gravídica, pero se eliminaron 12 por no cumplir criterios de colestasis, 8 por tratarse de gestaciones gemelares, 3 por ser pacientes con hepatitis C y 1 por parto fuera de nuestro centro hospitalario. En el análisis definitivo se incluyeron 71 mujeres.

La edad materna media de nuestras pacientes fue de 30.8 ± 4.8 años, con límites de 18 y 39. El 35.2% eran multíparas, de las que 32% tuvieron colestasis en la gestación previa. Tres pacientes (4.2%) resultaron con colestasis porque habían consumido anticonceptivos hormonales orales. La prevalencia de litiasis biliar fue de 4.2%. Cuadro 1

La edad gestacional media al momento del diagnóstico de colestasis gravídica fue de 35 semanas más 6 días, con límites de 23 y 40 semanas. Todas las pacientes tuvieron prurito, 58 (81.7%) prurito típico (prurito con predilección por palmas y plantas, de predominio nocturno), una de ellas cursó, además, con ictericia y 13 (18.3%) con prurito no típico. Las determinaciones analíticas se muestran en el Cuadro 2.

El 69% de las pacientes (49) recibió tratamiento con ácido ursodesoxicólico combinado con antihistamínicos, 11 pacientes sólo antihistamínicos y otras 11 no recibieron tratamiento. Sólo 4 pacientes no respondieron al tratamiento con ácido ursodesoxicólico y antihistamínicos, en 3 de ellas los ácidos biliares fueron mayores de $40 \mu\text{mol/L}$.

La edad gestacional media al parto fue de 37 semanas más 6 días con límites de $32 + 1$ y $40 + 3$; la mediana del tiempo de exposición fue de 11 días con un rango entre 1 y 107 días. Sólo 7 neonatos (10%) fueron prematuros, de estos 2 espontáneos y a 5 se les indujo el parto (4 por

Cuadro 1. Características antenatales

n=71	Colestasis gravídica n (%)
Paridad	
Primíparas	46 (64.8%)
Multíparas	25 (35.2%)
Abortos previos	19 (26.7%)
Muertes fetales previas	0 (0%)
Hábitos tóxicos	
Fumadoras	10 (14.1%)
No fumadoras	61 (85.9%)
Otras drogas	0 (0%)
Antecedentes familiares de prurito	0 (0%)
Colestasis gravídica en la gestación previa	8 (11.3%)
Colestasis gravídica con anticonceptivos hormonales orales	3 (4.2%)
Enfermedades maternas	
Antecedente de colelitiasis	3 (4.2%)
Pitiriasis rosada	1 (1.4%)
Autoanticuerpos	1 (1.4%)
Pancreatitis aguda	1 (1.4%)
Trombopenia	1 (1.4%)
Síndrome de ovario poliquístico	1 (1.4%)
Colitis ulcerosa	1 (1.4%)
Patología durante la gestación	
Amenaza de parto prematuro	12 (16.9%)
Diabetes gestacional	9 (12.6%)
Retraso en el crecimiento intrauterino	5 (7%)
Hipertensión arterial	3 (4.2%)
Oligoamnios	2 (2.8%)
Otras	5 (7%)

Cuadro 2. Parámetros analíticos

	n	Mediana [Rango]	Media $\pm$ desviación estándar
AB ($\mu\text{mol/L}$)	51	22 [8.6-256,4]	38.14 ± 42.02
AST/GOT (U/L)	71	77 [18-793]	128.34 ± 146.89
AST/GPT (U/L)	71	154 [10-925]	225.48 ± 215.81
GGT (U/L)	61	20 [5-106]	28.28 ± 19.63
Bil total (mg/dL)	68	0.66 [0.23-4,90]	0.83 ± 0.64
FA (U/L)	70	458 [187-771]	463 ± 131.28

*AB: ácidos biliares; AST/ GOT: aspartatoaminotransferasa; AST/ GPT: alaninoaminotransferasa; GGT: gammaglutamiltransferasa; FA: fosfatasa alcalina; Bil: bilirrubina.

colestasis y otro por líquido amniótico escaso). Cuadro 3

El porcentaje de inducciones fue de 73.2% (52 pacientes). El 88.9% de las causas de inducción fue la colestasis materna. Una de las inducciones se realizó por muerte fetal intrauterina. En cuanto a la vía de finalización del parto 47 (66.2%) fueron partos eutócicos, 7 (9.9%) partos instrumentados y 17 (23.9%) cesáreas. Las principales indicaciones de cesárea fueron: fracaso de la inducción (35.3%), pérdida del bienestar fetal (23.5%), y presentación podálica (17.7%). El 18.3% (13) de las pacientes tuvo meconio intraparto. Cuadro 3

Cuadro 3. Características intraparto y postnatales

Gestantes=71 RN=70	Colestasis gravídica n (%)
Muerte fetal intraútero	1 (1.4%)
Prematuridad	7 (10%)
Espontánea	2 (2.8%)
Iatrogénica	5 (7.2%)
Líquido amniótico meconial	13 (18.3%)
Inducción	52 (73.2%)
Por colestasis	44 (63.3%)
Otros causas	8 (9.8%)
Tipo de parto	
Vaginal	54 (76.1%)
Cesárea	17 (23.9%)
Indicaciones de cesárea	
Fracaso en la inducción	6 (35.3%)
Pérdida de bienestar fetal	4 (23.5%)
Presentación podálica	3 (17.7%)
Desproporción pelvi-fetal	1 (5.9%)
Otras	3 (17.7%)
Sexo recién nacido	
Mujer	31 (43.7%)
Varón	40 (56.3%)
Bajo peso para la edad gestacional	1 (1.4%)
Apgar <7	
- Al min	0
- A los 5 min	0
pH <7	0
Ingreso a la unidad de cuidados neonatales	24 (34.3%)
Ingreso menos de 24 h	13 (18.6%)
Ingreso más de 24 h	11 (15.7%)
Sufrimiento neonatal	17 (24.3%)
Sufrimiento fetal leve	12 (17.1%)
Sufrimiento fetal grave	5 (7.1%)
Muertes neonatales	0

En total se produjeron 71 nacimientos, con un peso medio de 3090 ± 455 g. Sólo 1 recién nacido (1.4%) tuvo bajo peso para la edad gestacional. Ninguno de los 70 neonatos tuvo Apgar menor de 7 al minuto ni a los 5 minutos de vida. Sólo se determinó el pH de la arteria umbilical en 27 recién nacidos, el pH medio al nacimiento fue 7.29 ± 0.07 , con límites de 7.11 y 7.43. Fue necesario ingresar a la unidad de cuidados neonatales a 24 recién nacidos (34.2%), 13 durante menos de 24 h (12 por sufrimiento leve, y 1 por prematuridad para control de glucemias). Sólo 11(15.7%) requirieron permanecer más de 24 h. En cuanto al sufrimiento neonatal, la mayoría de los recién nacidos no tuvo dificultad respiratoria (75.7%), 12 (17.1%) padecieron sufrimiento leve y 5 (7.1%) grave que requirió varios días de permanencia en la unidad de cuidados neonatales; 2 de ellos eran prematuros. Cuadro 3

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre resultados perinatales adversos y edad gestacional al inicio del prurito ni con el tiempo de exposición. La concentración de ácidos biliares no se asoció con diferencias en los resultados perinatales. Las altas concentraciones de GOT y GPT en gestantes se relacionaron con prematuridad ($p=0.009$; $p=0.010$) y sufrimiento grave ($p=0.027$; $p=0.008$). Las gestantes tratadas con ácido ursodesoxicólico tenían menor edad gestacional en el momento del parto ($p=0.001$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto resultados perinatales y el tratamiento con ácido ursodesoxicólico. Cuadro 4

DISCUSIÓN

Existe gran heterogeneidad entre los estudios de prevalencia de morbilidad y mortalidad asociada con la colestasis. La forma de evaluar el bienestar fetal varía entre los distintos estudios, lo que dificulta compararlos; sin embargo, la frecuencia de resultados perinatales adversos observada en nuestras pacientes es menor que la notificada

**Cuadro 4.** Características intraparto y resultados perinatales en pacientes tratados con ácido ursodesoxicólico vs no tratados

	Tratamiento con ácido ursodesoxicólico		p-valor
	SI (n=49)	NO (n=22)	
Muerte fetal intraútero	1 (1.4%)	0 (0%)	0.678
Edad gestacional parto (semanas) media($\pm$ DE)	37.67 $\pm$ 1.07	38.69 $\pm$ 1.2	0.001
Prematuridad	6 (12.5%)	1 (4.5%)	0.548
Inducción	36 (73.5%)	16 (72.7%)	0.822
Líquido amniótico meconial	8 (16.3%)	5 (22.7%)	0.754
Cesáreas	12 (24.5%)	5 (22.7%)	0.872
Cesáreas por pérdida de bienestar fetal	4 (8.2%)	0	0.411
Apgar menor de 7	0	0	1
pH arteria umbilical medio media ($\pm$ DE)	7.27 $\pm$ 0.08 n=15	7.33 $\pm$ 0.06 n=12	0.167
Ingreso en a la unidad de cuidados neonatales	18 (37.5%)	6 (27.3%)	0.611
Ingreso menos de 24 h	9 (18.8%)	4 (18.2%)	
Ingreso más de 24 h	9 (18.8%)	2 (9.1%)	
Sufrimiento neonatal	13 (27%)	4 (18.2%)	0.446
Sufrimiento fetal leve	8 (16.6%)	4 (18.2%)	
Sufrimiento fetal grave	5 (10.4%)	0	
Muertes neonatales	0	0	1

en otros estudios. Sólo en 4 pacientes (5.6%) fue necesario realizar una cesárea por pérdida del bienestar fetal. Ningún recién nacido tuvo Apgar menor de 7 al minuto ni a los 5 minutos de vida, ni pH de la arteria umbilical menor de 7. La mayoría de los recién nacidos no tuvo dificultad respiratoria (75.5%) y sólo 5 (6.75%) experimentaron sufrimiento grave que requirió varios días de ingreso, dos de ellos eran prematuros. El meconio intraparto encontrado fue de 18.3%, inferior al descrito por otros estudios que lo cifran entre 24-45%.^{3,12,13}

Diversos factores pueden haber influido en estos resultados, como la falta de homogeneidad en la atención de las pacientes, aunque sí existe una tendencia hacia un tratamiento activo, como evidencia el alto porcentaje de inducciones (73.2%). La tasa de prematuridad (10%) es inferior a la descrita por otros autores que se sitúa entre 14 y 60%.^{7,10-14,23} Este tratamiento activo se asocia con baja tasa de prematuridad que podría explicar, en parte, nuestra baja tasa de morbilidad. Muchos estudios incluyen, ade-

más, embarazos gemelares, lo que aumenta la morbilidad y supone un importante sesgo porque la colestasis gravídica es más frecuente en gestaciones múltiples.^{1,5} En nuestro estudio se eliminó este sesgo y sólo se incluyeron gestaciones únicas. En la actualidad no existen criterios uniformes para el diagnóstico de colestasis gravídica. La mayor parte utiliza ácidos biliares y transaminasas elevados en suero combinados con prurito durante el embarazo, otros sólo consideran para el diagnóstico la elevación de los ácidos biliares. La concentración de ácidos biliares considerada patológica difiere en las distintas publicaciones, desde 8 hasta 14 μ mol/L.^{4,24} La variación en los criterios diagnósticos entre los distintos estudios dificulta la comparación de resultados.

La muerte fetal es la principal preocupación en pacientes con colestasis gravídica. El riesgo de muerte fetal adicional respecto de la población general no ha sido determinado pero es probable que sea pequeño. La mortalidad perinatal descrita en los primeros estudios (3.2-11%)^{13,15,23}

nada tiene que ver con la registrada en los más actuales (0-4-2.5%).^{3, 4, 12, 25} Parte de esta disminución quizá se deba a las mejoras en la atención obstétrica y neonatal y en la salud de la mujer. La contribución a tal disminución del tratamiento activo no está clara.⁵ Con base en que la mayor parte de las muertes fetales en pacientes con colestasis sucede después de las 37 semanas, diversos autores han propuesto que la inducción del parto entre las semanas 37-38 podría mejorar los resultados perinatales.^{9, 11, 26} El único ensayo clínico aleatorizado y controlado hasta la fecha que evalúa el tratamiento activo con inducción en la semana 37 *versus* una conducta expectante, publicado en junio 2012, no ha encontrado diferencias en los resultados perinatales. Al tratarse de un ensayo clínico con pocas pacientes la evidencia en cuanto al beneficio fetal en ambas intervenciones es aún insuficiente.¹⁶ Mientras no se disponga de un ensayo clínico con evidencia adecuada puede estar justificada la conducta activa en pacientes con colestasis ante un riesgo fetal incierto, al no poder predecir la muerte fetal, sobre todo en pacientes con prurito intenso y alteración importante del perfil hepático. No estaría justificado en fetos prematuros donde las consecuencias iatrogénicas del parto electivo pueden ser muy graves.

En la mayor parte de las series publicadas de colestasis gravídica existe algún tipo de control fetal activo o parto electivo, por lo que los resultados perinatales son reflejo del proceso de la enfermedad y de su atención.⁵ El riesgo de la finalización temprana del embarazo (prematuridad, sufrimiento respiratorio, fracaso de inducción) existe, incluso, cuando la inducción se produce más allá de la semana 37, y tiene que tomarse en cuenta. Morrison y sus coautores demuestran en un estudio que el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados neonatales después de una cesárea electiva en pacientes a término disminuye conforme aumenta la edad gestacional, que es de 7-11% a las 37 semanas, 6% a las 38 semanas y 1.5% a las 39 semanas.²⁷

Nuestro estudio no encuentra diferencias significativas entre pacientes tratadas con ácido ursodesoxicólico y no tratadas en cuanto a resultados perinatales, pero sí diferencias clínicamente relevantes: entre las pacientes que no recibieron ácido ursodesoxicólico el porcentaje de parto prematuro, sufrimiento fetal e ingreso a la unidad de cuidados neonatales fue menor y no hubo ninguna cesárea por pérdida de bienestar fetal ni ningún recién nacido con sufrimiento grave, a pesar de que el porcentaje de meconio intraparto fue más alto que en las pacientes tratadas con ácido ursodesoxicólico. Estos resultados quizá se deban a que las pacientes tratadas con ácido ursodesoxicólico tenían una edad gestacional al parto significativamente menor.

Las pacientes que no requirieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico, previsiblemente tuvieron prurito más leve, por lo que se pudo alcanzar mayor edad gestacional debido a la mejor tolerancia del cuadro. Por tanto, podemos asumir que se trató de formas más leves. El hecho de que las pacientes tratadas con ácido ursodesoxicólico tengan menos meconio intraparto a pesar de una edad gestacional menor, está en concordancia con lo encontrado por otros autores.^{16, 21, 28}

Existe controversia acerca del papel de las concentraciones de ácidos biliares en el pronóstico fetal, las concentraciones altas de ácidos biliares se han relacionado con la muerte fetal, meconio intraparto, sufrimiento fetal y prematuridad.^{3, 7, 14, 17, 25, 29} Glantz y sus colaboradores establecieron una relación entre la cifra de ácidos biliares y los resultados perinatales adversos, que en su serie se concentran en pacientes con ácidos biliares superiores a 40 $\mu\text{mol/L}$.³ En nuestra serie no encontramos diferencias significativas entre las concentraciones de ácidos biliares y los resultados perinatales adversos, a pesar de haberse producido la única muerte fetal en una paciente con ácidos biliares mayores de 100 $\mu\text{mol/L}$. Sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre concentraciones de



GOT y GPT con la prematuridad y el sufrimiento fetal grave, lo que podría estar en relación con un cuidado más activo en pacientes con transaminasas altas.

A diferencia de otros trabajos no encontramos asociación entre el inicio temprano del prurito y el tiempo de exposición a la enfermedad con resultados perinatales adversos.^{4,29} Nuestros resultados sugieren que ni las características clínicas ni las bioquímicas son adecuadas para predecir con precisión las complicaciones fetales.

De las pacientes diagnosticadas en nuestro centro con colestasis gravídica se excluyeron 12 por no cumplir criterios de colestasis, 5 por no tener prurito y 7 por carecer de alteraciones en el perfil hepático. Esto supone 12.6% de supradiagnósticos con su consiguiente iatrogenia, lo que refiere la necesidad de establecer criterios uniformes en cuanto al diagnóstico y protocolos asistenciales para su atención.

REFERENCIAS

1. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009 may 7;15(17):2049-66.
2. Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008 oct 14;14(38):5781-8.
3. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004 ago;40(2):467-74.
4. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002 mar;109(3):282-8.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis (Greentop guideline 43). RCOG 2011.
6. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Braccianti R, Snijders D, et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 feb;81(2):99-103.
7. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997 ago;26(2):358-64.
8. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997 mar;12(3):211-6.
9. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004 jul;111(7):676-81.
10. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999 ago;94(2):189-93.
11. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, Kato SR, Parer JT, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994 mar;170(3):890-5.
12. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996 oct;175(4 Pt 1):957-60.
13. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976 abr 10;1(6014):870-2.
14. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel H-D, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007 dic 14;13(46):6226-30.
15. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975;64(3):155-64.
16. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344:e3799.
17. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984 abr;22(2):91-4.
18. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977 sep;50(3):313-8.
19. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000493.
20. Rodrigues CM, Marín JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999 sep;45(3):446-52.
21. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005 dic;42(6):1399-405.
22. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: a Meta-Analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 ago

- 11 [citado 2012 ago 20]; disponible a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892336>
23. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988 nov;95(11):1137-43.
 24. Briozzo G, Perego MC, González MM. Valores de referencia de los ácidos biliares séricos en embarazadas del tercer trimestre. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* 2005; 24:7-11.
 25. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008 jun;25(6):341-5.
 26. 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 ene 10;100(2):167-70.
 27. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 feb;102(2):101-6.
 28. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006;26(3):350-2.
 29. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, Okcu S, Borekci R, Tinar S. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009 dic;280(6):975-9.