

Nuevas miradas en la colestasis Intrahepática del embarazo. Revisión bibliográfica

Hospital de Clínicas, Universidad de la República
Montevideo, Uruguay
Clínica Ginecotocológica B, Prof. Dr. Washington Lauría

Javier Ferreiro Ferrando¹, Washington Lauría², Grazzia Rey³

Resumen

Realizamos una revisión no sistemática y actualización acerca del diagnóstico, tratamiento y conducta obstétrica de la colestasis intrahepática del embarazo, una patología donde influye el factor genético sumado a factores ambientales y hormonales. El diagnóstico se realiza por la presencia de prurito que revierte una vez finalizado el embarazo, el aumento de las enzimas hepáticas y el aumento de los ácidos biliares. Lo indicado para el tratamiento de los síntomas es el uso del ácido ursodesoxicólico, con el que se logran los mejores resultados. La dosificación de ácidos biliares es el test clínico *gold standard* en el seguimiento y como parámetro en la medición de la severidad del cuadro clínico. El au-

mento de los ácidos biliares por encima de 100 $\mu\text{mol/L}$ incrementa el riesgo de muerte fetal intrauterina. El momento de la finalización del embarazo es discutido, pudiéndose plantear el llevar el embarazo hasta las 38 semanas, de ser posible el seguimiento con dosificación de los ácidos biliares.

Palabras clave: colestasis intrahepática, colestasis en el embarazo, ácido ursodesoxicólico, enfermedades hepáticas durante la gestación.

Abstract

We carry out a review and update on the diagnosis, treatment and obstetric behavior of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In the etiology influences the genetic factor added to environmental and hormonal factors. The diagnosis is made by the presence of itching that reverts after the end of the pregnancy, an increase in liver enzymes and an increase in bile acids. For the treatment of symptoms, the use of ursodeoxy-

1. Prof. Adjunto Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR
2. Profesor de Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR
3. Prof. Agregada Clínica Ginecológica B, Hospital de Clínicas, UdelaR

Correspondencia: javiesteban71@gmail.com

Recibido: 28/09/20. Aceptado: 10/11/20

cological acid achieves the best results. In its follow-up, the dosage of bile acids continues to be of vital importance and as a parameter in the measurement of the severity of the clinical picture. Increasing bile acids above 100 $\mu\text{mol/L}$ increases the risk of intrauterine fetal death. The time of the termination of the pregnancy in case of being able to monitor the bile acids could plant at 38 weeks.

Key words: cholestasis of pregnancy, intrahepatic colestasis, ursodeoxycholic acid, liver diseases during pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática en el embarazo sigue siendo un gran desafío para el ginecólogo. Es una hepatopatía propia del embarazo, caracterizada por prurito que puede ir de leve a severo, alteraciones en la función, las enzimas hepáticas y elevación de los ácidos biliares.^(1,2,3) La dosificación de los ácidos biliares se plantea, en toda la literatura, como la técnica *gold standard* para el seguimiento; en nuestro medio sigue siendo difícil y costoso lograr su dosificación en algunos centros. El pronóstico materno en general es bueno, pero a nivel fetal presenta un aumento en el riesgo de prematuridad, líquido amniótico meconial, sufrimiento fetal agudo y muerte fetal intrauterina. Este riesgo de prematuridad viene dado por la propia patología que puede desencadenar un trabajo de parto, pero el factor más importante es el intervencionismo debido a la posibilidad de muerte fetal intrauterina. Todo esto nos ha motivado a realizar una actualización del tema.

OBJETIVO

Realizar una revisión no sistemática bibliográfica de la colestasis intrahepática del em-

barazo, valorar nuevas pautas de tratamiento y conductas obstétricas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bibliotecas virtuales como MEDLINE, Cochrane Library, Biblioteca Virtual en salud (BVS), Bireme, LILACS, así como en el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* y *American College of Obstetricians and Gynaecologists*. Las palabras clave de búsqueda fueron: colestasis en embarazo, colestasis intrahepática, *cholestasis of pregnancy*, *intrahepatic colestasis*, *ursodeoxycholic acid*, *liver diseases*. Última búsqueda en mayo de 2020.

INCIDENCIA

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad exclusiva del embarazo. La incidencia es muy variable, y depende de la zona geográfica, de la susceptibilidad entre los diferentes grupos étnicos, de factores ambientales y hormonales. Es tan diferente que puede ir desde menos del 1 por ciento al 27,6. Las zonas de mayor incidencia son el norte de Europa en la península escandinava y en los indios araucanos de Chile. En Europa va desde el 0,5 al 1,5% y en Estados Unidos del 0,32 al 5,6 %.^(4,5)

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la colestasis es multifactorial, existiendo un claro factor genético, relacionado con ciertas poblaciones donde el riesgo es claramente mayor, asociado a factores hormonales y ambientales. En los embarazos múltiples se aprecia un mayor porcentaje de colestasis intrahepática.⁽⁶⁾ Pacientes

que ya han tenido colestasis intrahepática en otros embarazos, tienen una tasa de recurrencia de un 40 a 60%, así como también existe un mayor riesgo cuando existen antecedentes familiares, personales de hepatitis C crónica y en la edad materna avanzada.⁽⁷⁾ El antecedente del uso de anticonceptivos orales también aumenta el riesgo.^(8,9)

Las enfermedades hepáticas colestásicas en la población general las podemos dividir en aquellas de causa extrahepática o causa intrahepática.⁽¹⁰⁾ Las que nos importan a nosotros son las causas intrahepáticas; dentro de éstas, pueden corresponder a una colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, colestasis de causa farmacológica, hepatitis, afección genética por defecto en las proteínas de transporte biliar o en la paciente gravídica, una colestasis intrahepática del embarazo. **La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más común del embarazo.**

Los ácidos biliares presentan un núcleo esteroide de 24 carbonos, son el producto final del metabolismo del colesterol hepático. La función principal de los ácidos biliares es el transporte de los lípidos tipo colesterol, grasa de la dieta y vitaminas solubles desde y hacia el tracto gastrointestinal.

En los hepatocitos se sintetizan los ácidos biliares mediante diversas reacciones enzimáticas produciendo dos ácidos primarios: ácido cólico y ácido quenodesoxicólico. Esta producción depende de la enzima 7α hidroxilasa, del receptor X farnesoide (FXR: Farnesoid X receptor) es un receptor nuclear intracelular que se encuentra en los hepatocitos e intestino y es activado por hormonas esteroides. De esta forma el receptor FXR participa en los procesos reguladores de los ácidos biliares, colesterol, triglicéridos, glucosa. Los ácidos biliares se unen y activan al

receptor FXR suprimiendo el CYP7A1, de esta forma los propios ácidos biliares realizan una retroalimentación negativa de su propia síntesis.

Los ácidos biliares son transportados fuera de los hepatocitos a través de proteínas específicas de transporte de ácidos biliares denominadas como ATP Binding Cassette (ABC). Las dos principales son la bomba ABCB-11 y la ABCB-4 también conocida como MDR3. Estas bombas transportan las sales biliares a los canalículos biliares que convergen progresivamente para formar los conductos biliares, luego drenan en la vesícula biliar e intestino delgado, en la bilis tienen una función emulsionante y luego se reabsorben activamente en el íleon.⁽¹¹⁾

Posteriormente pasan al sistema porta y vuelven nuevamente a los hepatocitos, ingresando de manera activa, con una recuperación del 90%. Esta circulación enterohepática determina bajos niveles de ácidos en sangre periférica. Los ácidos biliares primarios son aquellos que se producen en el hígado, alcanzan el tracto gastrointestinal sufriendo cambios por un metabolismo bacteriano dando como resultado más de 50 ácidos biliares secundarios diferentes (ácidos biliares terciarios) dentro de los cuales el ácido ursodesoxicólico es el más conocido.

Factores genéticos

Existe una clara asociación con factores genéticos⁽¹²⁾, en los cuales se conoce existe una alteración en la membrana celular de los conductos biliares, los hepatocitos y en los canales de transporte biliar. Se han encontrado mutaciones en los transportadores de fosfolípidos hepáticos ABCB4 o MDR3, ATPB1 y en la bomba de exportación de sales biliares ABCB11.⁽¹³⁻¹⁸⁾ La bomba de expor-

tación de sales biliares ABCB11 es el principal transportador de la secreción de sales biliares de los hepatocitos a la bilis. Las mutaciones de MDR3 se asocia a los casos más severos de CIE.

Factores hormonales

Es una enfermedad que aparece generalmente a fines del segundo o en el tercer trimestre donde la producción de estrógenos es máxima.

Factores ambientales

Personas genéticamente susceptibles en las cuales influyen factores o condiciones geográficas, estacionales, se puede apreciar un mayor número de CIE en invierno. Estas variaciones estacionales se pueden atribuir a factores dietéticos como bajos niveles maternos de zinc, selenio y altos de cobre.

CLÍNICA

Prurito

El prurito es el principal síntoma que nos guía en el diagnóstico, generalmente de inicio reciente en paciente embarazada cursando fines del segundo o inicios del tercer trimestre, curando posteriormente al parto, en caso de persistir pensar en otros diagnósticos. Tiene las características de ser fundamentalmente a predominio planta de los pies y palma de las manos, para luego generalizarse, aumenta de intensidad en la noche, calma con temperaturas frías, sin lesiones en piel, solo como consecuencia de rascado puede presentar lesiones lo cual lo diferencia de las dermatitis gravídicas.⁽¹⁹⁾

Se plantea que es producido por una acción directa de los ácidos biliares sobre la

piel, pero no todas las pacientes con ácidos biliares aumentados presentan prurito, ni los valores altos se correlacionan con mayor prurito. Se plantea la liberación de un sustrato del ácido biliar en el torrente sanguíneo, la estimulación de un receptor muscarínico en el sistema nervioso central.^(19,20)

Ictericia

La presencia de ictericia es poco frecuente, se puede presentar en un 14 al 25%, en ese caso se desarrolla 1 a 4 semanas después del inicio del prurito.⁽²¹⁾

Otros síntomas maternos

Dolor en hipocondrio derecho, la presencia de náuseas, vómitos, falta de apetito, dificultades para conciliar el sueño. Menos frecuentes son astenia, anorexia, insomnio, adelgazamiento, molestias epigástricas, esteatorrea debido a la alteración en la absorción grasa y coluria^(18,22) y puede provocar deficiencia de K y un tiempo de tromboplastina parcial prolongado.

Patologías asociadas

Se ha visto también tasas más altas de diabetes gestacional y preeclampsia asociadas a la CIE.⁽²³⁾ También se ha visto una asociación con enfermedades biliares más adelante en la vida, como por ejemplo cálculos biliares, hepatitis C, colangitis, cáncer hepatobiliar, enfermedades hepáticas autoinmunes, tiroides y enfermedad de Crohn.⁽²⁴⁾

Diagnósticos diferenciales

Para el diagnóstico de CIE es importante la exclusión de otras patologías colestásicas y

enfermedades hepáticas. Se debe descartar las hepatitis virales, la enfermedad hepática autoinmune, cálculos en vesícula biliar, tumores hepatobiliares, si bien las formas de presentación son diferentes siempre tener presente causas obstétricas donde puede aparecer un aumento de las enzimas hepáticas como por ejemplo preeclampsia, síndrome de HELLP, hígado graso.⁽²¹⁾

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS (PARACLÍNICA)

Función hepática

En la CIE se produce una acumulación de ácidos biliares en los hepatocitos causando una hepatotoxicidad y la liberación de aminotransferasas (transaminas), de bilirrubina, de gama-glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina. Las transaminasas se elevan en el 60 a 85% de los casos, la fosfatasa alcalina en el 60%, las bilirrubinas se elevan en el 14% y la GGT en el 11%. La fosfatasa alcalina no se considera un marcador para la CIE dado que ya se encuentra elevada por el propio embarazo, por la producción placentaria de isoenzima fosfatasa alcalina.⁽²⁵⁾

Ácidos biliares

La mayoría de las guías clínicas consideran la elevación de los ácidos biliares para el diagnóstico de CIE.⁽²⁶⁾ Los ácidos biliares totales están formados por un conjunto de ácidos como el ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, el ácido desoxicólico, el ácido ursodesoxicólico, ácido litocólico e hiodesoxicólico. De estos, los principales son el ácido cólico y el quenodesoxicólico, los restantes se encuentran en cantidades muy pequeñas. En pacientes sanas los niveles del ácido quenodesoxicólico son mayores que el ácido cóli-

co. Pero en las pacientes con CIE el ácido cólico aumenta considerablemente con respecto al ácido quenodesoxicólico, a una proporción de 2-3 a 1.⁽²⁷⁾

Los ácidos biliares se pueden medir mediante cromatografía líquida: espectroscopia de masas en tándem, lo cual permite informar sobre los diferentes tipos de ácidos biliares. Pero este es un método de mayor costo y con mayor tiempo para obtener los resultados, razón por la cual no sería el más utilizado. El método alternativo es un método enzimático de ácidos biliares basado en placas inmunosorbente (*immunosorbent plate-based*): este es un método más rápido y económico, pero no mide los diferentes tipos de ácidos biliares. Es preciso saber que este método también dosifica los ácidos biliares exógenos como los provenientes de medicamentos, como por ejemplo el ácido ursodesoxicólico.⁽²⁸⁾

Con respecto al nivel de umbral de los ácidos biliares en la paciente embarazada, existen diferentes opiniones dado por la muy limitada información con respecto a los valores normales. En algunos estudios se han visto diferencias por trimestre aumentando el umbral en el tercer trimestre, así como también sabemos que en ayuno los niveles son menores que en postprandial; por tal razón se debe realizar con la paciente en ayunas. Si se toman como valores de referencia niveles de ácido biliar mayores de 10 $\mu\text{mol/L}$, existe un 40% de las mujeres asintomáticas con valores mayores a este.

La mayoría de las guías clínicas manejan como diagnóstico valores de ácidos biliares mayores a 10 $\mu\text{mol/L}$ como la *American College the Gastroenterology, Society for Maternal-Fetal Medicine*⁽²⁹⁾, *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, European Association for the Study of the Liver*.⁽³⁰⁾

Ácidos biliares y su relación con el tratamiento de ácido ursodesoxicólico

En un estudio realizado en el Reino Unido⁽³¹⁾ en pacientes con diagnóstico de CIE se constataron valores de ácido cólico del 51%, de quenodesoxicólico de 24,9%, desoxicólico de 17,5%, litocólico de 0,5% y de ácido ursodesoxicólico del 0,3%. Para incluir las pacientes en el estudio se consideró la presencia de prurito y valores de ácidos biliares totales mayor a 14 $\mu\text{mol/L}$ y se les inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC). Al iniciar el tratamiento con AUDC se observó valores promedio de ácido cólico de 18,7%, o sea una disminución del 42%; el ácido quenodesoxicólico un 13,2%, disminuyendo un 55%; el desoxicólico un 4,9%, disminuyendo un 45%; el litocólico se mantuvo en valores bajos y lo contrario ocurrió con el ácido ursodesoxicólico que pasó a constituir el 60% del total, aumentando un 96,7%.

Al iniciar el tratamiento de la CIE con AUDC en la medición de ácidos biliares totales se dosifica el AUDC total, o sea el endógeno y el exógeno aportado con la medicación. Las mediciones de ácidos biliares totales se pueden ajustar durante el tratamiento con AUDC para reflejar los valores de los diferentes ácidos biliares. En el caso del ácido cólico se puede multiplicar el total por 0,45, en el caso del ácido quenodesoxicólico se debe multiplicar por 0,57. El inicio del AUDC se acompaña de una disminución significativa del ácido cólico y del quenodesoxicólico (50-60%, aproximadamente), y también se constató que la proporción del descenso se mantiene en la misma relación durante las semanas siguientes, por lo tanto, en el seguimiento un aumento del doble de los ácidos biliares totales estaría significando también un aumento del doble de los mismos (relación 1:1). Los niveles séricos totales de ácido biliar han

demostrado ser igualmente sensibles y específico en el diagnóstico y seguimiento de la colestasis, en comparación con la proporción de los diferentes ácidos biliares.⁽³²⁾

Otros estudios de valoración

La realización de estudios como la monitorización cardiotocográfica, o *Non Stress Test*, no serían marcadores de mal pronóstico en embarazos con CIE, ni predictor de muerte fetal, así como tampoco estudio de tranquilidad en caso de normalidad. Tampoco existe una insuficiencia placentaria y el Doppler feto placentario no sería útil como estudio de valoración fetal en la CIE.^(2,33-36)

El consenso general coincide en que las pruebas prenatales de salud fetal no evitan la muerte fetal; igualmente hay una encuesta en Reino Unido donde el 84% de los médicos utilizan las pruebas prenatales como parte del manejo. Aunque sabemos no están asociadas a mejores resultados y si seguramente a intervenciones innecesarias, ofrecen tranquilidad a las pacientes y médicos actuantes.⁽³⁷⁾

DIAGNÓSTICO

Con respecto al diagnóstico, la mayoría de las guías o recomendaciones tienen en cuenta el prurito materno con las características ya nombradas, el aumento de los ácidos biliares, el aumento de las enzimas hepáticas (transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa, γGT) y la desaparición de los síntomas y de las alteraciones del laboratorio una vez finalizado el embarazo. Pero no existe consenso en el criterio diagnóstico en cuanto a los valores.⁽²⁶⁾

La RCOG (*Royal College Obstetricians and Gynaecologist*) y la GWADOH (*Government of*

Western Australia Department of Health) definen CIE como la presencia de prurito gravídico acompañado de una elevación en las enzimas hepáticas (GGT y transaminas) o las concentraciones de ácido biliar que desaparecen luego del parto. La desaparición del prurito se debe de presentar antes de 1 o 2 días y de las enzimas hepáticas entre 10 días a 6 semanas posteriores a la finalización del embarazo. La RCOG aclara que no es necesario el aumento de los ácidos biliares para el diagnóstico.^(30,38) La *American College of Gastroenterology* (ACG), *European Association for the Study of the Liver* (EASL) y *The Society of Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) consideran para el diagnóstico la presencia del prurito persistente que se resuelve con la finalización del embarazo y concentraciones de ácido biliar mayores a 10 $\mu\text{mol/L}$.⁽³⁹⁻⁴¹⁾ Todas las guías clínicas coinciden que en caso de persistir alteraciones en el laboratorio se debe de reconsiderar el diagnóstico de CIE.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

Riesgo de prematuridad

La CIE aumenta el riesgo de prematuridad.^(23,42) Un metaanálisis reciente de Ovadia et al mostró un riesgo de parto pretérmino espontáneo elevado, con un RR: 3,47, así como también un riesgo de parto pretérmino iatrogénico por intervención médica de RR:3,65. En modelos animales se realizaron diferentes estudios donde se demostró la relación de niveles elevados de ácidos biliares y el parto pretérmino, por ejemplo una sola inyección de ácidos biliares en ovejas preñadas desencadenó el parto pretérmino en el 20% y la inyección crónica en el 100%. En muestras de miometrio humano se demostró que los ácidos biliares aumentan la expresión y sensibilidad de los receptores de oxitocina.^(43,44)

Síndrome de dificultad respiratoria

Con respecto a los hijos de pacientes con CIE se ha visto tasas más altas de síndrome de distrés respiratorio. Esta es una complicación claramente como consecuencia del aumento de prematuridad espontánea o iatrogénica, como dijimos. Pero en un estudio, Zecca et al. demostraron un aumento de 2,5 veces mayor de síndrome de distrés respiratorio con respecto con los grupos control, constatando también que los ácidos biliares afectan la producción de surfactante por los neumocitos II.⁽⁴⁵⁾

Líquido meconial

Se ha constatado un aumento de líquido amniótico meconial en pacientes con CIE. El pasaje de meconio es secundario a la estimulación vagal del tracto gastrointestinal fetal y relajación del esfínter anal, como consecuencia de un estrés hipóxico. Pero en modelos animales se observó un aumento de la motilidad colónica secundaria a los ácidos biliares y no como consecuencia de hipoxia fetal.⁽⁴⁶⁾

Muerte fetal intrauterina

El riesgo de muerte fetal intrauterina está aumentado, siendo la preocupación más importante para el obstetra. En el 2014, Geenes et al.⁽³⁴⁾ informaron en un estudio de cohorte lo suficientemente grande un riesgo aumentado de OR: 2,58 IC 95% 1,03 a 6,49. Se constató que cuanto mayor es el valor de ácidos biliares mayor es el riesgo de óbito fetal. Los resultados fetales adversos son consecuencia de los niveles de ácidos biliares, estos tienen el efecto de producir arritmias en el corazón fetal, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y por último muerte fetal.⁽²¹⁾

ELEMENTOS PRONÓSTICOS

La CIE se asocia con resultados perinatales adversos, es fundamental determinar qué exámenes paraclínicos o marcadores se pueden utilizar para predecir estos malos resultados. Existe un meta-análisis de Ovdia et al.⁽⁴²⁾ donde intentan determinar y cuantificar que concentraciones de ácidos biliares en suero se asocian a parto pretérminos y muerte fetal intrauterina. En este meta-análisis la muerte fetal ocurrió en 45 casos (0,83%) de 4936 pacientes con CIE y en 519 (0,32%) de 163.947 embarazos control, odds ratio OR: 1,46 (IC 0,73 a 2,89). Se pudo observar que en embarazos únicos la muerte fetal se asoció con la concentración máxima de ácidos biliares totales, pero no así con la elevación de alanina aminotransferasa (ALT). En el estudio se analizan los resultados perinatales según los valores de ácido biliar. Realizaron una regresión logística utilizando valores de corte de ácidos biliares en 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140 y más de 150 $\mu\text{mol/L}$ para determinar por encima de que valores aumenta el índice de muerte fetal. Es así que se encontró una prevalencia de muerte fetal de 3 en 2310, un 0,13% IC 95% 0,02 – 0,38 en embarazos con ácidos biliares totales menor de 40 $\mu\text{mol/L}$, cuatro muertes fetales en 1412, un 0,28% IC 95% 0,08 – 0,72 (Hazard ratio HR: 2,35 IC 95% 0,52-10,50; p:0,26) en embarazos con ácidos biliares entre 40 a 99 $\mu\text{mol/L}$, 18 muertes fetales en 524, un 3,44% IC 95%: 2,05 – 5,37 (HR: 30,50 IC 95% 8,83-105,30; p<0,0001) de embarazos con CIE y ácidos biliares mayores a 100 $\mu\text{mol/L}$.

Esto significa que el riesgo de muerte fetal en embarazos únicos complicados con colestasis intrahepática con respecto al grupo control aumenta significativamente cuando las concentraciones de ácidos biliares son de 100 $\mu\text{mol/L}$ o más.

La mayoría de las pacientes con CIE tienen valores de ácidos biliares por debajo de 100 $\mu\text{mol/L}$, o sea que la gran mayoría presentan un riesgo de muerte fetal similar al de las embarazadas de la población general. Este es un resultado muy importante, sobre todo pensando en cuál puede ser el momento de la interrupción del embarazo, pero siempre que se pueda seguir realizando un seguimiento con dosificación de ácidos biliares hasta el parto.⁽⁴²⁾

También es fundamental destacar en este estudio que el marcador con mayor valor predictivo de muerte fetal intrauterina es la dosificación de los ácidos biliares. Las asociaciones entre muerte fetal y las enzimas hepáticas alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa fueron bajas, así como los valores de bilirrubina tampoco fueron predictivos de muerte fetal.

Se constató un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo en pacientes embarazadas con CIE (OR: 3,47, IC 95%: 3,06 - 3,95), siendo mayor el riesgo cuanto mayores son los valores de ácido biliares, y según el momento de la decisión de interrupción de la gravidez presenta un riesgo aumentado de parto pretérmino iatrogénico (OR: 3,65, IC 95%: 1,94 - 6,85) independientemente de los valores de ácidos biliares, así como un mayor riesgo de líquido amniótico meconial (OR: 2,60, IC 95% 1,62 - 4,16).

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Existen numerosos estudios para evaluar los medicamentos más adecuado para el tratamiento de la CIE, fundamentalmente se ha valorado la eficacia para disminuir el prurito y las alteraciones bioquímicas. En muy pocos casos se valoraron los resultados perinatales.

Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El AUDC es un ácido biliar terciario natural que se forma en el tracto gastrointestinal como resultado del metabolismo bacteriano de los ácidos biliares primarios. Actúa en el intestino disminuyendo la velocidad de absorción del colesterol, y cuando se administra en forma exógena se concentra a nivel de los hepatocitos disminuyendo la síntesis, secreción de colesterol y reabsorción a nivel intestinal. También disminuye el volumen de bilis secretada y aumenta el flujo biliar. El AUDC es un ácido no tóxico hidrófilo que reemplaza el ácido cólico, disminuye los niveles generales de ácidos biliares primarios, normaliza la relación de ácido cólico y desoxicólico. También se ha demostrado que reduce los niveles de ácido biliar en el líquido amniótico y cordón umbilical en el 60%, y produce una desaparición del prurito en el 40%. La mejoría de los síntomas generalmente se observa en una a dos semanas de inicio de la medicación y la disminución de ácidos biliares en sangre dos semanas después.⁽⁴⁷⁾

Con respecto a la dosis máxima es de 21 mg/Kg/día generalmente dividido en dosis múltiple (cada 8 horas), a modo de ejemplo una paciente de 72 Kg puede recibir 1500 mg día (500 mg o 2 comprimidos cada 8 horas).

Existen varios estudios donde se demostró que el uso de AUDC mejora significativamente el prurito, los niveles séricos de ácidos biliares y enzimas hepáticas, pero en ninguno se demostró una reducción de resultados perinatales adversos.⁽⁴⁸⁻⁵²⁾

En 2019, en el estudio multicéntrico aleatorizado realizado en el Reino Unido por Chappell et al., llamado PITCHES, no se demostró una reducción significativa de muerte perinatal, ni de parto prematuro o del ingreso a la unidad neonatal. La reducción de prurito fue mayor en el grupo de AUDC con

respecto al placebo, la reducción de ácidos biliares y alanina transaminasa se redujeron en ambos grupos.⁽⁵³⁾

Otros fármacos como alternativa

Colestiramina

La colestiramina es una resina polimérica con capacidad para fijar los ácidos biliares. Se asocia con ácidos biliares en el intestino para formar complejos insolubles que se excretan en las heces. Se inhibe la recaptación de los ácidos biliares de la circulación enterohepática. Se puede utilizar para tratamiento del prurito secundario a la colestasis, pero su mayor uso es para el tratamiento de hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia. La dosis es de 4 gramos en 3 a 4 veces por día. Se ha visto que disminuye los síntomas de prurito, sin demostrarse la disminución en los valores de ácidos biliares. La colestiramina es una alternativa terapéutica para mejorar los síntomas de la colestasis, y se puede asociar al AUDC.⁽⁵⁴⁾

Rifampicina

Es un derivado semisintético, antibióticos del grupo de los macrólidos, inhibe la producción de ARN bacteriano y se utiliza en gran medida en el tratamiento de la tuberculosis. La rifampicina inhibe la recaptación de ácidos biliares por los hepatocitos y mejora la desintoxicación de los ácidos biliares, aumentando la eficacia de los AUDC. Se ha visto en pacientes con cirrosis biliar primaria disminuye el prurito, las enzimas hepáticas y los ácidos biliares totales.^(55,56)

S-adenosil L-metionina

La s-adenosil metionina (SAmE) es un co-sustrato común que interviene en la transferencia de grupos metilo. Se utiliza fundamental-

mente para tratamiento de osteoartritis, depresión y algunas patologías hepáticas como cirrosis. La dosis es de 400 mg en 3 tomas al día y luego de unas semanas se reduce a 200 mg día. Se ha visto que el uso de S-adenosil L-metionina mejora los síntomas de prurito, pero no disminuye los valores de ácidos biliares, ni de enzimas hepáticas.⁽⁵⁷⁾

Dexametasona

Es un fármaco evaluado para el tratamiento de la CIE, pero los estudios no han demostrado que sea útil para mejorar los síntomas, ni mejorar los niveles de ácidos biliares.

Vitamina K

Algunas pautas o guías recomiendan el uso profiláctico de Vitamina K a dosis de 10 mg día para prevenir la hemorragia puerperal, sobre todo si el tiempo de protrombina esta prolongado, pero no existe evidencia demostrada para el uso de la vitamina K. Un estudio reciente retrospectivo, donde se analizó el riesgo de hemorragia postparto, no encontró diferencias en las pacientes con colestasis *versus* población general.^(58,26)

Otros medicamentos

Otros fármacos como los antihistamínicos de uso oral o tópico son seguros y relativamente eficaces para mejorar el prurito, lo mismo otras lociones de uso tópico como maleato de pirilamina, mentol, pero en ninguno de estos tratamientos mejoran la función hepática, ni los niveles de ácidos biliares.

Comparativa de las diferentes opciones terapéuticas

Cuando comparamos el efecto para mejorar el prurito del AUDC con respecto a S-adenosilmetionina o a la colestiramina o la dexa-

metasona vemos que el uso de AUDC es más efectivo. Las pacientes tratadas con AUDC y colestiramina presentaron un aumento en náuseas, vómitos y diarrea.^(57,49,25,59)

FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO

Con respecto a cuál es el momento de interrupción de la gravidez sigue siendo un tema sin consenso. En el estudio de Puljic et al.⁽⁶⁰⁾ donde se registraron 5545 embarazadas con CIE *versus* grupo control, se analizó el riesgo de muerte fetal por semana de gestación, concluyeron que la semana óptima del nacimiento para prevenir la muerte fetal o neonatal en embarazo únicos con CIE son las 36 semanas.^(60,61) Pero en dicho estudio no se tuvo en cuenta la gravedad de la enfermedad, los valores de ácido biliar u otros marcadores bioquímicos, los tratamientos realizados, así como tampoco la morbilidad secundaria a la prematuridad. Posteriormente en 2019 se publica el estudio de Ovadia et al.⁽⁴²⁾ donde se tienen en cuenta los valores de ácidos biliares y se determina como principal riesgo de muerte fetal intrauterina las concentraciones iguales o mayores a 100 $\mu\text{mol/L}$. En dicho estudio no se encontró un aumento en la muerte fetal en comparación con la población control en aquellas pacientes con CIE y ácido biliar menores a 100 $\mu\text{mol/L}$ antes de las 39 semanas de gestación, pero se desconoce si la interrupción del embarazo en forma prematura de este grupo (25,3%) podía haber contribuido a la prevención de la muerte fetal posteriormente.

Otra revisión sistemática de Henderson et al. en base a 16 estudios concluyó que la evidencia era insuficiente para respaldar la interrupción precoz del embarazo con CIE.⁽⁶²⁾

Según las recomendaciones o guías que realizan los colegios de ginecología y obste-

tricia más importantes. La *American College of Gastroenterology* (ACG) recomienda la interrupción a las 37 semanas de embarazo.⁽⁶³⁾

La RCOG recomienda la interrupción de la gravidez a las 37 semanas sobre todo en aquellos casos con alteraciones bioquímicas severas.⁽⁶⁴⁾

La *South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice* (SAMNCP) recomienda la interrupción a las 38 semanas en caso de enfermedad grave o plantear antes la interrupción si los valores de ácidos biliares son igual o mayores a 100 $\mu\text{mol/L}$.⁽⁶⁵⁾

La *Government of Western Australia Department of Health* (GWADOH) recomienda la interrupción de la gravidez entre las 37 a 38 semanas, en caso de compromiso materno o fetal se interrumpa antes.⁽⁶⁶⁾

La ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) no presenta una recomendación basado en estudios, sino basado en opinión de expertos y establecen la interrupción entre las 36 a 37 semanas.⁽⁶⁷⁾

La *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) recomienda la interrupción entre las 37 a 38 semanas, solo con maduración pulmonar fetal realizada.⁽⁶⁸⁾

La *European Association for Study of the Liver* (EASL) recomienda la interrupción entre las 36 a 38 semanas pero declara no ser basada en la evidencia.⁽⁶⁹⁾

Dada la información disponible hasta el momento actual podemos decir que los últimos resultados nos sugieren en los embarazos únicos con CIE y valores de ácidos biliares menores 100 $\mu\text{mol/L}$ no sería necesaria la interrupción antes de las 38 semanas dado que no aumentaría el riesgo de muerte fetal intrauterina. Las principales guías clínicas recomiendan la interrupción entre las 36 a 38 semanas, pero la mayoría es en base a opinión de expertos. Pensamos que en caso

de no tener la posibilidad de realizar ácidos biliares para diagnóstico y seguimiento de la colestasis intrahepática lo más recomendable es seguir las pautas de las guías clínicas.

Serían necesarios nuevos estudios aleatorizados para definir el momento adecuado de la interrupción.

DISCUSIÓN

El manejo de la colestasis en el embarazo se debe de realizar con un seguimiento de los ácidos biliares, tal como lo marcan las diferentes publicaciones desde hace más de 20 años. A pesar de esto, en muchos lugares de nuestro país sigue siendo difícil, complicado y de alto costo poder realizarlo. Sería una muy buena práctica para poder mejorar el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento y para poder definir con más exactitud cuál sería el mejor momento de la interrupción realizar la dosificación de ácidos biliares: seguramente esto podría disminuir el número de nacimientos prematuros por indicación médica. *La dosificación de los ácidos biliares debería de formar parte de las prestaciones que los diferentes centros de salud brinden a sus pacientes.*

CONCLUSIONES

La colestasis intrahepática del embarazo sigue siendo una patología de preocupación para el ginecólogo principalmente por su morbimortalidad fetal. Los elementos principales para el diagnóstico es la presencia de prurito palmo-plantar, el aumento de los ácidos biliares y de las enzimas hepáticas, desapareciendo estos síntomas clínicos y estas alteraciones paraclínicas una vez finalizado el embarazo. El elemento pronóstico más importante son los niveles de ácidos biliares,

valores mayores de 100 $\mu\text{mol/L}$ indican severidad y un aumento en los índices de muerte fetal intrauterina. *El ácido ursodesoxicólico es el tratamiento de elección dado que mejora el prurito, disminuye los niveles séricos de ácidos biliares y de enzimas hepáticas, pero no se ha demostrado que mejore los resultados perinatales.* El momento de la finalización es controvertido, pero en caso de realizar un seguimiento de ácidos biliares se podría llegar a las 38 semanas, en caso contrario (si bien no está definido) se recomendaría entre las 36 a 38 semanas. Estas dudas terapéuticas son las que nos permiten decir que es importante seguir investigando y realizar nuevos estudios para poder contestar estas interrogantes.

Bibliografía

- 1- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-33.
- 2- Gabzdyl EM, Schlaeger JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015 Jan. Mar;29(1):41-50.
- 3- Arrese M, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol.* 2006;5: 202-205.
- 4- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 2049–2066.
- 5- Friedlaender P, Osler M. Icterus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1967;97: 894–900.
- 6- Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J, Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol.* 2006;26: 527–532.
- 7- Monte MJ, Marin JGG, Antelo A, Vazquez Tato L. Bileacids: Chemistry, physiology, and pathophysiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 804–816.
- 8- Hepburn IS, Schade RR. Pregnancy associated liver disorders. *Dig Dis Sci.* 2008;53: 2334-2358.
- 9- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57: 47-52.
- 10- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010;375: 594-605.
- 11- Boyer JL. Bile formation and secretion. *Compr Physiol.* 2013;3: 1035-1078.
- 12- Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003;52: 1025–1029
- 13- Anzivino C, Odoardi MR, Meschiari E, Baldelli E, Facchinetti F, Neri I, et al. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 226–232
- 14- Floreani A, Carderi I, Paternoster D, Soardo G, Azzaroli F, Esposito W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23: 1649–1653.
- 15- Lang T, Haberl M, Jung D, Drescher A, Schlagenhauer R, Keil A, et al. Genetic variability, haplotype structures, and ethnic diversity of hepatic transporters MDR3 (ABCB4) and bile salt export pump (ABCB11) *Drug Metab Dispos.* 2006;34:1582–1599
- 16- Soroka CJ, Boyer JL. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol Aspects Med.* 2014;37: 3–14.
- 17- Invernizzi P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a further important step in dissecting its genetic architecture. *Dig Liver Dis.* 2013;45: 266–267.
- 18- Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2011;35: 182–193.
- 19- Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and to pruritus. *Gastroenterology;* 1977;73(5):1125-1130.
- 20- Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Jun; 30 (2):93-8.
- 21- Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 21;21(23):7134-41.
- 22- Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22: 100–103.
- 23- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120: 717–723.
- 24- Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and hepatobiliary disease. *Hepatology* 2013;58(4):1385-91.
- 25- Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskis L. Efficacy and safety of

- ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; Sep 129(3): 894-91.
- 26- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol*. 2018;231: 180-187.
- 27- Ye L, Liu S, Wang M, et al. High-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of bile acid profiles in serum of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2007; 860:10-17.
- 28- Manzotti C, Casazza G, Stimac T, Nikolova D, Gluud Ch. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Systematic Review*. Version published: 05 July 2019.
- 29- Intrahepatic cholestasis of pregnancy explained. 2011. Available at: www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-ofpregnancy. Accessed July 30, 2019.
- 30- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. 2011. Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf. Access September 10, 2017.
- 31- Manna LB, Ovadia C, Lovgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, Walker I, Chappell LC, Marshall HU, Williamson C. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. BJOG*. 2019 Dec; 126(13): 1633-1640.
- 32- Huang WM, Gowda M, Donnelly JG. Bile acid ratio in diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol*. 2009;26: 291-294.
- 33- Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95: 1137-1143.
- 34- Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case control study. *Hepatology* 2014;59(4): 1482-91.
- 35- Lee RH, Incerpi MH, Miller DA, Pathak B, Goodwin TM, Sudden fetal death intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113(2 Pt 2): 528-31.
- 36- Leatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels and fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1984; 22(22):91-4.
- 37- Saleh MM, Abdo KR. Consensus on the management of obstetric cholestasis: National UK survey. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2007;114: 99-103.
- 38- Government of Western Australia Department of Health. *Cholestasis in Pregnancy*. April 2016.
- 39- Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. *Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2011. Accessed September 10, 2017. <https://www.smfm.org/publications/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- 40- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(2): 176-94.
- 41- South Australia Maternal y Neonatal Community of Practice. *Obstetric Cholestasis*. April 2016.
- 42- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio Ch, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019; 393:899-909.
- 43- Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocin of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65:581-582.
- 44- Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:577-582.
- 45- Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2006;117: 1669-1672.
- 46- Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986; 65:23-26.
- 47- 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*. 2012;143: 1492-1501.
- 48- Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzalez MC, Hernandez I, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 1992;15: 1043-1047.
- 49- Gurung V, Stokes M, Middleton P, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24; 2013 (6): CD000493.
- 50- Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014; 36: 632-641. 53.

- 51- Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J.. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Med (Baltimore)*. 2016. Oct; 95(40): e4949.
- 52- Joutsiniemi T, Timonen S, Leino R, Palo P, Ekblad U. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):541-7.
- 53- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2019;394: 849–860.
- 54- Williamson C, Miragoli M, Sheikh Abdul Kadir S, Abu-Hayyeh S, Papacleovoulou G, Geenes V, et al. Bile acid signaling in fetal tissues: Implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. 2011; 29:58–61.
- 55- Prince MI, Burt AD, Jones DEJ. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50:436–439.
- 56- Liu J, Murray AM, Mankus EB, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132: 678–681.
- 57- Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo JC, Ghidini A. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG*. 2004 Jan;111(1):17-21.
- 58- Furrer R, Winter K, Schaffer L, Zimmermann R, Burkhardt T, Haslinger C, Postpartum blood loss in women treated for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1084-52.
- 59- Zhang L, Liu XH, Qi HB, Li Z, Fu XD, Chen L, Shao Y. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct;19(19):3770-6.
- 60- Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, Lacoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: e1–5.
- 61- Lo JO, Shaffer BL, Allen AJ, Little SE, Cheng YW, Caughey AB. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 2254–58.
- 62- Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211: 189–96.
- 63- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG clinical guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(2): 176-94.
- 64- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Obstetric Cholestasis*. 2011; Available at: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf. Accessed September 10,2017.
- 65- South Australia Maternal and Neonatal Community of Practice. *Clinical Guideline. Obstetric Cholestasis*. April 2016.
- 66- Government of Westn Australia Departamento f Health. *Clinical Guideline. Cholestasis in Pregnancy*. April 2016.
- 67- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion no.561: nonmedically indicated early-term deliveries. *Obstet Gynecol* 2013;121(4).
- 68- Publications Committee Society of Maternal-Fetal Medicine. *Understanding Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*. 2001. Accssed September 10, 2017. <https://www.sfm.org/publication/96-understanding-intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy>.
- 69- European Association for Study of the Liver. *EASL Clinical, Practice guidelines management of cholestatic liver diseases*. *J Hepatol* 2009; 51:237.67.