



## ARTÍCULO DE REVISIÓN REVIEW PAPER

# COLESTASIS DEL EMBARAZO

### Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (CIDE) se caracteriza por prurito en la segunda mitad del embarazo, prurito que no se asocia con otros problemas dermatológicos o sistémicos. El diagnóstico se confirma con la elevación de los niveles maternos de bilirrubina, enzimas hepáticas y ácidos biliares en ayunas. El pronóstico para el feto es serio, pues la CIDE está asociada con pasaje de meconio, partos prematuros y muerte fetal. El tratamiento con tabletas de ácido ursodeoxicólico (UDCA) mejora el prurito, las pruebas de laboratorio y disminuye los resultados fetales adversos. Para la embarazada, la CIDE es relativamente benigna; pero, se ha observado que en el futuro estas mujeres tienen un riesgo mayor de presentar problemas hepatobiliares, cáncer de la mama e hipotiroidismo que las mujeres que no tuvieron esta complicación. Se recomienda un seguimiento prolongado.

**Palabras clave:** Ultrasonido, HDLIVE US, Obstetricia, Ginecología.

### PEDRO A. POMA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Profesor, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Illinois en Chicago, EE UU

Artículo recibido el 6 de junio de 2013 y aceptado para publicación el 30 de junio de 2013.

Correspondencia:

Dr. Pedro A. Poma

palpoma@yahoo.com

*Rev peru ginecol obstet.* 2013; 59: 213-224

### Pregnancy cholestasis

#### ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) consists in pruritus that develops in the second half of pregnancy and is not associated with other dermatological or systemic problems. ICP diagnosis is confirmed by increase in maternal serum bilirubin, liver enzymes and fasting biliary acids. ICP is associated with fetal meconium passage, prematurity and fetal death. Treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA) improves pruritus, maternal laboratory anomalies and fetal outcomes. ICP has a relative benign maternal course but compared to women without this complication ICP women have increased risk in developing hepatobiliary problems, breast cancer and hypothyroidism. Long-term follow up is recommended.

**Key words:** Pregnancy, pruritus, cholestasis, adverse fetal outcomes.

#### INTRODUCCIÓN

Caso clínico: Una primigrávida de 27 años, con visitas prenatales y exámenes de laboratorio normales, regresa al consultorio a la semana 28 de gestación quejándose de prurito que co-

menzó en sus palmas hace casi 2 semanas y que ahora se ha generalizado y aumentado tanto de intensidad que no le permite dormir. La evaluación fetal y el examen de la madre son normales. Los exámenes de sangre muestran glóbulos blancos  $6,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ , glóbulos rojos  $4,19 \times 10^6/\mu\text{L}$ , hemoglobina  $12,1 \text{ g/dL}$ , hematocrito  $35,5\%$ ; plaquetas  $205 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; glucosa  $92 \text{ mg/dL}$ , creatinina  $0,48 \text{ mg/dL}$ ; ALT  $51 \text{ U/L}$ , AST  $56 \text{ U/L}$ , fosfatasa alcalina  $97 \text{ U/L}$ ; proteínas  $7,7 \text{ g/L}$ , albúmina  $3,9 \text{ g/L}$ , A/G  $1,0$ , bilirrubina total  $0,2 \text{ mg/dL}$ .

Este artículo presenta brevemente el síntoma prurito y la evaluación de problemas hepáticos durante el embarazo, y discute con más detalle la colestasis intrahepática del embarazo (CIDE).

#### Prurito

La sensación del prurito se trasmite a través de fibras no mielinizadas, fibras periféricas C sensitivas a la histamina. Estas fibras C, que son diferentes de las fibras C que transmiten el dolor,



representan 5% de las fibras C, poseen múltiples terminaciones y son de conducción lenta<sup>(1,2)</sup>. La neurona secundaria de transmisión, localizada en el tracto espino-talámico contralateral, transmite este mensaje hacia el tálamo y la corteza cerebral. Este mensaje estimula áreas de la corteza con función sensorial, motora y emocional<sup>(3-6)</sup>. El prurito puede ser un síntoma de enfermedades de la piel o de enfermedades sistémicas o neurológicas, o puede tener origen psicogénico o causas múltiples<sup>(7)</sup> (tabla 1).

### Cambios fisiológicos del embarazo

Durante el embarazo ocurren ciertos cambios fisiológicos similares a los que comúnmente se asocian con alteraciones de la función del hígado, tales como eritema palmar y presencia de angiomas en la cara, tórax y brazos. El crecimiento del útero gestante eleva al hígado desplazándolo hacia el tórax, por lo que la palpación del borde inferior hepático en la segunda mitad del embarazo indica hepatomegalia. Durante el embarazo algunas pruebas de función hepática tienen resultados similares a los resultados de mujeres no embarazadas, mientras que los valores de otras pruebas son diferentes en las embarazadas<sup>(8)</sup> (tabla 2).

Tabla 1. Causas de prurito<sup>(7)</sup>

Piel: inflamación, neurodermatitis, serosis idiopática, quemaduras, cicatrices, soriasis, urticaria
Riñón: insuficiencia renal terminal
Hígado: cirrosis biliar primaria, colestasis, hepatitis C
Sistema hematopoyético: policitemia vera, anemia hipocrómica, mastocitosis, linfoma, mieloma múltiple
Sistema endocrino: hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes, síndrome carcinoide
Infecciones y parasitosis: hongos, sarna, VIH, oncocerciasis, varicela
Enfermedades autoinmunes: dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Sjögren
Enfermedades neurológicas: prurito braquirradial, neuralgia parestésica, neuralgia posherpética, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular
Intoxicación
Enfermedades psicogénicas: ansiedad, depresión, excoriación psicogénica, parasitosis delusional, anorexia nervosa

Tabla 2. Pruebas hepáticas en el embarazo normal<sup>(8)</sup>

- Pruebas no afectadas: aminotransferasas (ALT, AST), tiempo de protrombina, ácidos biliares en ayunas
- Pruebas afectadas:  
Disminuyen: albúmina, bilirrubina, gama glutaril transferasa  
Aumentan: fosfatasa alcalina, volumen de la vesícula y su volumen residual (en la ecografía después de la contracción)

### Evaluación del prurito

El primer paso en la evaluación del prurito es determinar si este síntoma se debe a un problema dermatológico o a una causa sistémica. La evaluación inicial incluye la historia clínica, el examen físico y pruebas de laboratorio (hemograma completo, pruebas de función hepática, renal y tiroidea y radiografía de pulmones)<sup>(9)</sup> (figura 1). En un estudio de problemas dermatológicos en embarazadas con prurito (n 3192, Francia), 51 (1,6%) embarazadas tuvieron un diagnóstico definitivo: 25 casos de erupción polimórfica (incidencia 1/130 embarazos), 22 casos de prurito del embarazo (incidencia 1/145 embarazos), 2 casos de herpes penfigoide (incidencia 1/1700 embarazos), un caso de dermatitis exfoliativa y otro de escabios<sup>(10)</sup>.

Caso clínico (continuación): Durante la semana 31 4/7, el nivel de bilirrubina total era 2,1 mg/dL, bilirrubina directa 1,6 mg/dL; fosfatasa alcalina 161 U/L, ALT 758 U/L; AST 575 U/L; calcio 8,5 mg/dL; proteína 6,9 g/L; creatinina 0,45 mg/dL; fibrinógeno 703 mg/dL; tiempo parcial de la trombina plasmática 27,1 segundos (normal 25 a 35 segundos); International normalized ratio (INR) 1,1 (normal 0,8 a 1,2), tiempo de protombina 12,1 segundos (normal 11 a 35 segundos); ácidos biliares 85 µmol/L (normal 0 a 10 µmol/L). La bilirrubina y las enzimas hepáticas estaban elevadas, por lo que se inició un tratamiento oral. En la semana 36 4/7 de gestación, la presión arterial era normal (110/66 mmHg), el ácido úrico 4,2 mg/dL, bilirrubina total 0,8 mg/dL, bilirrubina directa 0,6 mg/d, enzimas hepáticas normales. Los valores de bilirrubina y de las enzimas hepáticas se habían normalizado. La embarazada fue admitida para inducción del trabajo de parto en la semana 37 2/7 de gestación, y debido a una presentación podálica nació por cesárea una niña de 2 590 g, Ápgar 9/9. La madre y su niña tuvieron una evolución normal.



## EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EMBARAZADA

Además de la información que se obtiene en toda embarazada, incluyendo la duración del embarazo actual, es necesario averiguar si la paciente ha usado anticonceptivos orales y si ha desarrollado prurito durante su uso; y si fuera múltipara, si tuvo síntomas similares durante los embarazos anteriores. También es importante averiguar si los síntomas actuales incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos, poliuria y polidipsia; si ha usado drogas ilegales, si ha viajado recientemente (y adónde), si ha estado expuesta a hepatitis viral y si sufre de cálculos biliares. La respuesta positiva a cualquiera de estas preguntas requiere una investigación adicional.

El examen físico será completo, incluyendo la determinación del peso, la talla, presión arterial, temperatura, palpación del hígado y evaluación obstétrica. Las pruebas auxiliares incluyen un hemograma completo, transaminasas, fosfatasa alcalina, gama glutamil transpeptidasa, tiempo de protrombina, creatinina, electrolitos, glucosa, ácido úrico, hormona estimulante de la tiroides, serología para hepatitis A, B, C y virus citomegálico, ácidos biliares en ayunas (si se sospecha colestasis), examen de orina (proteinuria), cultivo de orina y examen de parásitos; ecografía del hígado y conductos biliares y radiografía de pulmones<sup>(11,12)</sup>.

### Enfermedades del hígado durante el embarazo

El embarazo puede inducir enfermedades hepáticas (hígado graso agudo, HGA; colestasis intrahepática, CIDE; hiperémesis, HG; preeclampsia, PE; síndrome de HELLP [hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia]).

Tabla 3. Enfermedades del hígado en el embarazo<sup>(11-13)</sup>

Condición	Características	Histología
Hiperémesis G*	N-v, pérdida de peso, deficiencia nutricional	Normal o necrosis, tampones biliares, esteatosis
PE/eclampsia**	Hipertensión, edema, proteinuria, cefalalgia, convulsiones, coma	Hemorragia periportal, necrosis, depósitos de fibrina
Colestasis**	Prurito, ictericia, fatiga, dolor abdominal, esteatorrea	Colestasis centrilobular, no inflamación
HELLP***	Dolor abdominal, n-v, edema, hipertensión, proteinuria	Necrosis, hemorragia periportal, depósitos de fibrina
Hígado graso agudo***	n-v, dolor abdominal, fatiga, ictericia	Grasa microvesicular

Esta condición ocurre en el \*primer \*\*segundo/tercer \*\*\*tercer trimestre de gestación G = gravidarum; n-v = náuseas-vómitos; PE = preeclampsia; HELLP = hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, trombocitopenia

Además, una enfermedad del hígado puede presentarse durante el embarazo, o el embarazo puede ocurrir en una mujer con una enfermedad hepática crónica (11-13). Cuando una embarazada presenta una enfermedad crónica del hígado, se debe considerar los efectos de la enfermedad o de su tratamiento en el embarazo y en el feto, así como los efectos del embarazo en la función hepática materna.

Las enfermedades hepáticas en el embarazo se relacionan con los trimestres del embarazo<sup>(11-13)</sup> (tabla 3). En general, en 3% a 5% de embarazos se puede encontrar pruebas hepáticas anormales; pero solo 20% de estas son únicas del embarazo, relacionadas o no con preeclampsia (PE, HELLP, HGA). La hiperémesis gravidarum y la colestasis no tienen relación con la preeclampsia. La mitad de las embarazadas con hiperémesis presenta disfunción hepática. Algunos casos de preeclampsia (2% a 12%) se complican con HELLP, condición que requiere parto inmediato. Las complicaciones incluyen separación prematura de la placenta, insuficiencia renal, hematoma hepático subcapsular y rotura hepática. El hígado graso agudo del embarazo ocurre en el tercer trimestre asociado con infiltración grasa microvesicular de los hepatocitos, lo que determina insuficiencia hepática con coagulopatía y encefalopatía. El diagnóstico temprano y el parto inmediato mejoran el pronóstico<sup>(12)</sup>.

### La hiperbilirrubinemia

Los niveles sanguíneos elevados de bilirrubina pueden ser clasificados como relacionados con la bilirrubina no conjugada (indirecta) o con elevación de la bilirrubina conjugada (directa) y la no conjugada<sup>(11)</sup>(tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de la Ictericia de acuerdo al tipo de bilirrubina<sup>(11)</sup>**

- No conjugada (indirecta): hemólisis extravascular, extravasación de sangre en los tejidos, anisocitosis, poiquilocitosis. Disfunción hepática; insuficiencia cardíaca, derivación portosistémica, síndrome de Gilbert, uso de rifampicina, probenecid, bunamiodil
- Conjugación defectuosa: síndrome Crigler-Najjar tipo I y II, síndrome Gilbert, recién nacidos, hipertiroidismo, uso de etinil estradiol, hepatitis crónica, cirrosis avanzada, enfermedad de Wilson
- Conjugada (directa): obstrucción biliar: cálculos, tumores, colangitis esclerosante, pancreatitis, estricturas después de procedimientos invasivos, presencia de áscaris, tremátodos
- Colestasis intrahepática: hepatitis viral, alcohólica, esteatosis, cirrosis biliar primaria, drogas (alcaloides, clorpromazina, arsénico, té de Jamaica)
- Sepsis e hipoperfusión: amiloidosis, linfoma, sarcoidosis, tuberculosis, nutrición parenteral total, postoperatorio, postransplante, anemia de células falciformes, embarazo, insuficiencia hepática, daño celular.

### Enzimas hepáticas

Comúnmente se usa la determinación de la alanina aminotransferasa (ALT) para evaluar la función hepática; pero, los niveles de ALT no identifican a muchos pacientes con daño hepático<sup>(14)</sup>. Un estudio (Londres) de 430 mujeres con embarazos normales y de 85 mujeres con hipertensión gestacional encontró que los niveles de transaminasas (ALT y aspartato aminotransferasa, AST), bilirrubina y gama glutamil transferasa (GGT) eran más bajos en los embarazos normales que en las mujeres no embarazadas<sup>(15)</sup>. En otro estudio designado a evaluar el estado de salud y nutrición de 6 823 adultos sin síntomas (EE UU, 1999-2002) se halló que 8,9% tenía niveles de ALT >43 IU/L, 4,9% niveles de AST >40 IU/L y 9,8% ambas enzimas elevadas<sup>(16)</sup>. La elevación de la ALT estaba relacionada con la circunferencia de la cintura, índice de masa corporal (IMC), consumo de alcohol, sexo masculino, etnici-

dad mexicana, presencia de anticuerpos al virus de la hepatitis C y mayoría de edad<sup>(16)</sup>. Los resultados anormales de las pruebas hepáticas son frecuentes en personas que no tienen síntomas, porque muchos perfiles de laboratorio incluyen varias de estas pruebas, aunque la relación con problemas hepáticos serios es rara<sup>(16)</sup>. Cuando la incidencia de una condición es baja en la población que se estudia, la posibilidad de resultados falsos positivos es mayor (figura 2).

Los niveles elevados de la enzima gama-glutamil aminotransferasa (GGT) y de la ALT están asociados con mortalidad<sup>(17)</sup>. En un estudio de certificados de defunción de 14 950 adultos (EE UU) con pruebas para hepatitis B and C negativas, los autores consideraron como anormales los niveles de ALT >30 U/L en hombres, >19 U/L en mujeres, y de GGT >51 U/L en hombres y >33 U/L en mujeres, y encontraron una mortalidad total de 13,9%. La mortalidad debida a enfermedad cardiovascular fue 4,2%, cáncer 4,2%, diabetes 0,44% y enfermedades hepáticas 0,13%. Los niveles elevados de GGT están asociados con aumento de la mortalidad en general (HR (probabilidad de riesgo) 1,5; IC95% 1,2 a 1,8), así como con la mortalidad asociada con enfermedades hepáticas (HR 13,0; IC95% 2,4 a 71,5), neoplasias (HR 1,5; IC95% 1,01 a 2,2) y diabetes (HR 3,3; IC95% 1,4 a 7,6), pero no con enfermedades cardiovasculares (HR 1,3; IC95% 0,80 a 2,0)<sup>(17)</sup>. En esta población, la GGT elevada se asocia con muertes de todas las causas, enfermedades hepáticas, cáncer y diabetes; mientras que ALT se asocia solamente con mortalidad relacionada con enfermedades hepáticas<sup>(17,18)</sup>. En la mayoría de los casos de pruebas anormales, el diagnóstico puede establecerse por métodos no invasivos. Las causas más comunes de pruebas anormales son daño hepático alcohólico y esteatosis<sup>(19)</sup>.

Entre las mujeres con preeclampsia, las pruebas anormales hepáticas están asociadas con mayor proteinuria ( $P < 0,05$ ), cuenta de plaquetas más bajas ( $P < 0,001$ ) y más complicaciones maternas ( $P < 0,01$ ), que en mujeres con embarazos normales<sup>(19)</sup>. En las embarazadas con el diagnóstico de colestasis intrahepática se debe repetir las pruebas hepáticas semanalmente hasta el parto y 2 semanas después del parto, para confirmar si se han normalizado. Si las transaminasas aumentan rápidamente, se debe considerar otros diagnósticos, evaluar a la embarazada más frecuentemente y ordenar pruebas de coagulación<sup>(20)</sup>.



## Evaluación de las pruebas

Las pruebas de laboratorio hepáticas generalmente presentan patrones que corresponden predominante a daño hepatocelular o patrones que reflejan colestasis (la bilis no puede pasar del hígado al duodeno). La colestasis puede estar relacionada con una obstrucción o bloqueo mecánico de los conductos (cálculos, cáncer) o con problemas metabólicos, genéticos o adquiridos que afectan el flujo biliar. Los problemas celulares y la colestasis resultan en la elevación de la bilirrubina. En las pacientes con daño celular se nota una elevación desproporcionada de las aminotransferasas comparadas con la elevación de la fosfatasa alcalina. Mientras tanto, las pacientes con colestasis presentan un patrón opuesto. Un nivel bajo de albúmina sugiere un problema crónico (cirrosis, cáncer), mientras que un nivel normal sugiere un proceso agudo (hepatitis viral, cálculos)<sup>(20)</sup>.

Una elevación crónica ( $\geq 6$  meses) leve (menos de 4 veces el límite normal superior) de las transaminasas podría ser causada por el uso de la aspirina, ibuprofeno (AINEs), acetaminofén (20% de elevaciones  $> 5$  límites superior normales comparadas con 3% en el grupo placebo)<sup>(21)</sup>, antibióticos, estatinas, drogas antiepilépticas, suplementos, alcohol, hepatitis B y C, hemocromatosis, hígado graso. Comparado con placebo, el tratamiento con acetaminofén está asociado con una elevación marcada de ALT, a pesar que los niveles de acetaminofén no excedieran los límites terapéuticos. Sin embargo, estos niveles bajaron a un nivel no detectable cuando se discontinuó el tratamiento, antes que las elevaciones de ALT se resolvieran<sup>(21)</sup>.

En pacientes con elevación leve de las aminotransferasas ( $< 250$  U/L) por 6 meses, primero se determina si usa medicaciones, drogas y hierbas medicinales. Si la proporción es AST/ALT  $> 2:1$ , se considera que hace abuso del alcohol; se ordena pruebas serológicas para la hepatitis B (HBsAg, HBsAb) y hepatitis C (HbCAb, HCV Ab) y hemocromatosis (FE; TIBC  $> 45\%$ ). Cuando se considera hígado graso (AST/ALT  $< 1$ ), se ordena ecografía del cuadrante superior derecho<sup>(21)</sup>.

La presencia de bilirrubina en la orina indica hiperbilirrubinemia directa (soluble en agua) y un problema hepatobiliar. La bilirrubina no conjugada, indirecta (no soluble en agua) forma un complejo con la albúmina y es llevada al hígado, donde se conjuga y se excreta a través de la bilis hacia el intestino<sup>(22)</sup>.

La colestasis es intrahepática o extrahepática; si la ecografía no muestra dilatación de los conductos biliares, la colestasis es probablemente intrahepática, porque la dilatación de los conductos biliares indica colestasis extrahepática. La coledocolitiasis es la causa más común de colestasis extrahepática. La hepatitis B y C pueden causar colestasis intrahepática, así como el uso de ciertas drogas (AINEs, isoniazida, clavunato de amoxicilina), la nutrición parenteral y la sepsis. El tiempo de protrombina elevado sugiere deficiencia de vitamina K (malabsorción) o daño celular, que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K<sup>(22)</sup>.

## Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática del embarazo (CIDE) se caracteriza por prurito en la segunda mitad del embarazo, que comienza en las palmas y plantas y luego se generaliza con mayor intensidad a todo el cuerpo. El prurito puede ser intolerable, se agrava en las noches, antecede los resultados anormales de laboratorio. Las embarazadas no presentan lesiones de la piel, aunque pueden aparecer secundarias al rascado<sup>(22)</sup>. Raramente ocurre dolor abdominal y otras características de una enfermedad hepática; su presencia requiere investigación de otras causas de enfermedad hepática. La ictericia ocurre en menos de 10% de pacientes después del comienzo del prurito. Las enzimas hepáticas y los ácidos biliares en ayunas ( $\geq 10$   $\mu\text{mol/L}$ ) están elevados<sup>(22)</sup>. Los niveles de ácidos biliares pueden elevarse significativamente después de la ingesta, por lo que se prefiere determinar estos niveles en ayunas; encontrar niveles normales de ácidos biliares no excluyen el diagnóstico. El riesgo de complicaciones fetales aumenta cuando los niveles de ácidos biliares en el suero son  $\geq 40$   $\mu\text{mol/L}$ <sup>(23)</sup>. La presencia de prurito diferencia a la CIDE de otras complicaciones hepáticas durante el embarazo (HELLP, hígado graso del embarazo o preeclampsia). Las aminotransferasas elevadas en suero pueden llegar a valores  $> 1\ 000$  U/L; en estos casos se debe excluir la hepatitis viral. Se ha observado hiperbilirrubinemia de hasta 5,8 mg/dL en 10% a 20% de casos; entonces se debe descartar cálculos biliares<sup>(24)</sup>.

## PREVALENCIA

La CIDE ocurre en ciertas familias y su incidencia varía en diferentes aéreas geográficas, lo que sugiere una base genética<sup>(25)</sup>. La prevalencia de la complicación varía con la composición étnica de la persona<sup>(26)</sup>. El estudio de 869 mujeres de 3 ciudades distantes de Chile, con clima y tipo



de alimentación diferentes, encuentra una prevalencia de prurito de embarazo de 13,2% y de CIDE 2,4%, con proporciones similares en las 3 ciudades. Sin embargo, la prevalencia del prurito del embarazo (22,1%) y de CIDE con ictericia (5,5%) en araucanas fue mayor que en blancas (12,6% y 2,5%) y en aimaras (11,8% y 0%)<sup>(26)</sup>, con mayor prevalencia de acuerdo al grado de pureza de la raza araucana. La recurrencia de esta complicación también era mayor en las araucanas (13,8%) comparada con blancas (5,5%) y aimaras (3,9%)<sup>(26)</sup>. La incidencia de CIDE en 45 485 embarazos en Suecia (1999-2002) fue 1,5%<sup>(23)</sup>, mientras que en los EE UU la incidencia varía entre 0,32% y 5,6% (Los Ángeles 5,6%)<sup>(25)</sup> y en Bolivia la prevalencia en general es 9,2%, en mujeres aimaras 13,8%, en quechuas 4,3% y en blancas 7,8%<sup>(27)</sup>. La prevalencia también es mayor durante los meses fríos del año<sup>(26-28)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En EE UU, la tasa de muertes fetales es 6,5/1 000 nacimientos vivos, mientras que en embarazadas con CIDE la tasa de muertes fetales es 2 a 4 veces más alta que la mortalidad promedio<sup>(29)</sup>. El riesgo de resultados fetales adversos requiere un diagnóstico y tratamiento temprano de esta complicación<sup>(29)</sup>. Se confirma el diagnóstico de CIDE en embarazadas con prurito sin causa obvia y con niveles de ácidos biliares en ayunas  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ <sup>(23)</sup> (tabla 5). Un estudio prospectivo de 45 485 embarazos con CIDE severa (Suecia, 1999-2002) encuentra que por cada  $\mu\text{mol/L}$

**Tabla 5. Colestasis del embarazo—Diagnóstico y manejo**

- Prurito en la segunda mitad del embarazo sin lesiones de la piel
- Bilirrubina (directa) elevada, fosfatasa alcalina más elevada que las aminotransferasas, ácidos biliares en ayunas  $>10 \mu\text{mol/L}$
- La ecografía del cuadrante superior derecho no muestra dilatación de los conductos biliares
- Tratamiento: UDCA (*Ursodiol*) 500 mg dos veces al día hasta el parto
- Repetir pruebas de vigilancia fetal y pruebas hepáticas cada semana hasta el parto
- Parto en la semana 37 de gestación
- Repetir las pruebas hepáticas 2 semanas después del parto para confirmar normalización

*Algunas embarazadas presentan lesiones de la piel, ictericia, niveles normales de ácidos biliares. UDCA = ácido ursodeoxicólico*

adicional de ácidos biliares en la madre las complicaciones fetales (partos prematuros espontáneos, pasaje antenatal de meconio, asfisia neonatal) aumentan 1% a 2%. Las complicaciones fetales son más severas cuando los niveles de ácidos biliares en ayunas son  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ <sup>(23)</sup>. Para la madre, la CIDE es incómoda, le causa insomnio, aumenta su tensión emocional, pero su curso es benigno. Los riesgos fetales incluyen partos prematuros (19% a 60%)<sup>(30-32)</sup>, intolerancia al trabajo de parto (22% a 41%)<sup>(32)</sup>, presencia de meconio<sup>(30-34)</sup>, muerte fetal dentro de 5 días de una prueba de vigilancia normal a las 36-37 semanas de gestación<sup>(34)</sup>.

La información actual indica parto temprano en embarazadas con transaminasas y ácidos biliares elevados, porque las pruebas de vigilancia no pueden predecir la muerte fetal. Los riesgos de parto prematuro (prematuridad, insuficiencia respiratoria neonatal, falla de la inducción) comparados con la posibilidad de muerte fetal si se continúa el embarazo justifica la inducción alrededor de la semana 37.

## Patogénesis

La CIDE se debe a varios factores: hormonal, genético y probablemente ambiental. Los síntomas ocurren comúnmente en el tercer trimestre de gestación, cuando las concentraciones de estrógeno y progesterona alcanzan su nivel más alto; esta complicación es más común en embarazos múltiples, que producen mayores niveles hormonales. El hígado metaboliza estas hormonas y el exceso de metabolitos afecta la actividad de los transportes caniculares biliares<sup>(35)</sup>. En un estudio de 50 embarazadas, en Francia, 36 de ellas tratadas con progesterona micronizada natural oral (200 a 1 000 mg/d) por su riesgo de parto prematuro demostró que el prurito comenzó más temprano en mujeres que recibían progesterona que en las que no la recibían ( $217 \pm 21$  versus  $240 \pm 26$  días de gestación,  $P < ,01$ ); así también, si solo se compara el grupo con embarazos simples ( $222 \pm 19$  versus  $240 \pm 26$  d,  $P < ,05$ ). El prurito desapareció antes del parto en 10 mujeres (después de discontinuar la progesterona en 7, después de disminuir la dosis en una, y espontáneamente en dos embarazadas)<sup>(36)</sup>.

En mujeres con colestasis, la síntesis de los ácidos biliares está disminuida, los ácidos biliares conjugados se retienen en la sangre y el ácido cólico es el ácido principal en sangre y orina (en lugar del quenodeoxicólico presente en embarazos normales). La hidroxilación y sulfatación



de los ácidos biliares aumenta, mientras que la glucorinidización disminuye. La síntesis de la progesterona está disminuida y la concentración de sus metabolitos en plasma y orina son diferentes que en los embarazos normales, con mayor proporción de metabolitos mono- y bisulfato, principalmente isómeros 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , mientras que los metabolitos glucoronizados no varían<sup>(35)</sup>. Existe evidencia que una interacción entre la disfunción en los transportes caniculares ABC y los niveles elevados de las hormonas producidas en el embarazo pueden causar CIDE<sup>(36,37)</sup>. Estos factores genéticos pueden explicar la mayor incidencia de CIDE en ciertas familias y en ciertos grupos étnicos, la alta recurrencia de esta complicación en embarazos siguientes y la susceptibilidad a la progesterona<sup>(38)</sup>. El gen ABCB11 es una bomba que exporta sales biliares (BSEP), y sus mutaciones causan colestasis<sup>(39)</sup>.

En una proporción pequeña de mujeres con colestasis del embarazo se ha identificado mutaciones del gen ABCB4 (casete de unión de adenosina trifosfato, subfamilia B, miembro 4), que incluye el transportador de fosfolípidos hepatobiliares. La forma severa de colestasis está asociada con variantes del gen ABCB4<sup>(40,41)</sup>. El gen ABCB4 codifica la proteína 3 de resistencia a multidrogas (MDR3), translocador de fosfolípido canalicular que es un factor importante en un subtipo de colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC3)<sup>(40)</sup>. La prevalencia de mutaciones del gen ABCB4 en mujeres blancas con CIDE es 16%<sup>(42)</sup>.

### Efectos en el feto

Los autores de un estudio de 20 815 embarazadas en Italia (1989-1997) evaluaron un manejo activo de CIDE (n 206; 1%) con pruebas sin esfuerzo (NST) y determinaciones del volumen del líquido amniótico (índice de líquido amniótico - ILA) dos veces por semana, y una amnioscopia transcervical para evaluar el color del líquido amniótico después de la semana 36 de gestación<sup>(43)</sup>. En casos severos se hizo amniocentesis para determinar la madurez pulmonar y el color del líquido amniótico antes de la semana 36 de gestación. En las embarazadas con resultados anormales del NST o ILA, presencia de meconio en el líquido amniótico o síntomas maternos severos que no respondían a la terapia, se indujo el trabajo de parto en la semana 37, o antes si el feto estaba maduro determinado por amniocentesis<sup>(43)</sup>. Las embarazadas con CIDE tenían una edad gestacional media de 34 semanas (rango 20 a 40); en 4 casos (2%) se indujo el parto por pruebas de vigilancia fetal anormales,

en 33 casos (16%) por pasaje de meconio. El pasaje de meconio antes de la semana 37 (17,9 versus 2,9%, OR 7,3; IC95% 3,3 a 16,0) fue más común en embarazadas con CIDE que en la población obstétrica en general. Mientras que el parto por cesárea fue similar en ambos grupos (15,1 versus 16,0%, OR 0,9; IC95% 0,6 a 1,4). Esta estrategia disminuyó las muertes fetales, comparada con las series publicadas (0/218 versus 14/888, P = 0,045)<sup>(43)</sup>. El estudio confirmó que el pasaje de meconio es un hallazgo común de esta complicación y que la inducción en la semana 37 mejora los resultados fetales.

El estudio del Registro de nacimientos de Suecia (1997-2009) encontró 5 477 (2,2%) casos de CIDE en 1 213 668 partos simples<sup>(44)</sup>. Comparadas con las mujeres sin CIDE, las gestantes con esta complicación tuvieron mayor posibilidad de desarrollar diabetes gestacional (aOR 2,81; IC95% 2,32 a 3,41), preeclampsia (aOR 2,62; IC95% 2,32 a 2,78), partos prematuros espontáneos (aOR 1,60; IC95% 1,47 a 1,93) e inducidos (aOR 5,95; IC95% 5,23 a 6,60), más inducciones del trabajo de parto (aOR 11,76; IC95% 11,04 a 11,62). Con el manejo activo de estos embarazos no aumentó la incidencia de muertes fetales (aOR 0,92; IC95% 0,52 a 1,62); sin embargo, los recién nacidos tuvieron mayor posibilidad de Apgar <7 a los 5 minutos (aOR 1,45; IC95% 1,14 a 1,85) y ser más grandes para su edad gestacional (aOR 2,27; IC95% 2,02 a 2,55)<sup>(44)</sup>.

Otro estudio retrospectivo de 60 embarazadas (Lituania) con parto a las 38,1  $\pm$  1,7 semanas, sin mortalidad fetal pero con 8 partos prematuros 8 (13,3%)<sup>(45)</sup>, los autores encontraron que, comparando con las embarazadas que dieron a luz a término, las que tuvieron partos prematuros tenían niveles más elevados de ácidos biliares en ayunas (47,8  $\pm$  15,2 versus 41,0  $\pm$  10,0  $\mu$ mol/L, P < 0,05; OR 2,13; IC95% 1,13 a 3,25, P = 0,013) y que el prurito comenzó más temprano (29,0  $\pm$  3,9 versus 31,6  $\pm$  3,3 semanas, P = 0,057) (OR 1,70; IC95% 1,23 a 2,95, P = 0,038)<sup>(45)</sup>.

En un estudio reciente de 101 embarazadas con CIDE (1,9%, 90% latinas, San Francisco, 2005-2009)<sup>(46)</sup>, la mayoría con trabajo de parto inducido (87%), 84% con partos vaginales y 33% con complicaciones fetales, la causa más común de complicaciones fetales fue el síndrome respiratorio del recién nacido. Las pruebas de vigilancia fetal, pruebas clínicas o de laboratorio no predijeron este aumento de complicaciones fetales. La elevación de los ácidos biliares no estuvo asociada con complicaciones fetales hasta alcan-



zar niveles  $>100 \mu\text{mol/L}$  (3 de 5 casos con complicaciones)<sup>(46)</sup>. La CIDE en embarazos previos estuvo asociada con una disminución del riesgo de complicaciones fetales (OR 0,21,  $p = 0,046$ ); no hubo muertes fetales en este estudio<sup>(46)</sup>. El parto en la semana 37 de gestación estuvo asociado con mejores resultados fetales.

## TRATAMIENTO

El síntoma más importante para la embarazada es el prurito. Se recomienda sentarse frente a un ventilador, aplicarse bolsas de hielo, sumergirse en la tina con agua fría, frotarse con sustancias que enfrían la piel (yogurt, aloe) y permitir que se seque la aplicación para enjuagarse con una ducha fría, beber suficientes líquidos, mantener la piel húmeda, humidificar la habitación, usar ropa fresca y suelta. Pero estas medidas no son suficientes para muchas embarazadas con prurito. El tratamiento actual consiste en el uso del ácido ursodeoxicólico (UDCA, *Ursodiol*) 500 mg dos veces al día o 15 mg/kg/día hasta el parto<sup>(47)</sup>. En embarazos con CIDE, el sistema de transporte de ácidos biliares de la placenta está disminuido<sup>(48)</sup>. El UDCA es un ácido biliar secundario, producto del metabolismo de la flora intestinal, hidrófilo, que mejora la secreción hepatocelular y el transporte de ácidos biliares a través del trofoblasto<sup>(48)</sup>. El UDCA aumenta el flujo biliar, mejora el prurito y las pruebas de laboratorio, sin efectos adversos en la madre y el feto. Este ácido biliar atraviesa la placenta pero no causa toxicidad fetal, porque los niveles sanguíneos de las dosis terapéuticas son comparables a los niveles en un embarazo normal<sup>(49)</sup>. Aún sin tratamiento, el prurito generalmente desaparece en los primeros días después del parto, con normalización de la concentración de los ácidos biliares y de las otras pruebas hepáticas. En 60% a 70% de las mujeres, la colestasis vuelve a ocurrir en embarazos futuros, con severidad variable<sup>(50)</sup>.

Durante el tratamiento con UDCA, la concentración de ácidos biliares conjugados glicina/taurina disminuye de  $8,9 \pm 3 \mu\text{mol/L}$  antes del tratamiento a  $1,8 \pm 0,6 \mu\text{mol/L}$ . La excreción de ácidos biliares totales en la orina también disminuye de  $56 \pm 14 \mu\text{mol/g}$  a  $32 \pm 5,6 \mu\text{mol/g}$  creatinina<sup>(51)</sup>. La proporción de ácido cólico en suero y orina, la de los ácidos 1  $\beta$ -, 2  $\beta$ - y 6  $\alpha$ - cólico hidrolizado en la orina disminuye marcadamente, mientras que los porcentajes del ácido 3  $\alpha$ , 12  $\alpha$ -dihidroxi-3-oxo-4-colenoico y del ácido quenodeoxicólico no varían. El ácido ursodeoxicólico estimula la excreción de metabolitos sulfatados de la progesterona, así como los

disulfatos<sup>(51)</sup>. Se ha demostrado excreción anormal de grasa fecal (promedio 15,8 g/24 h, rango 6 a 31 g/24 h) en 10 de 12 mujeres con la forma icterica de CIDE y en 2 de 11 pacientes con prurito del embarazo<sup>(52)</sup>. Este aumento de excreción de grasa en heces es generalmente asintomático; se puede detectar tres semanas antes del inicio de los síntomas de CIDE; la excreción regresa a su nivel normal 3 a 9 semanas después del parto. La esteatorrea se correlaciona con la severidad de esta complicación, cuando es estimada por los niveles de bilirrubina, ácidos biliares totales y las transaminasas en el suero materno<sup>(52)</sup>.

Un estudio en 3 hospitales (Londres, 1999-2001) evalúa a 70 embarazadas con CIDE, edad promedio 30 años, con más de una prueba hepática anormal (gama-glutamil transpeptidasa, alanina amino-transferasa, aspartato aminotransferasa o ácidos biliares totales) y prurito, en ausencia de otra patología<sup>(53)</sup>. La edad gestacional media de inicio del prurito era de 30 semanas (4 a 39) y del diagnóstico 33,7 (21 a 40,7). No hubo muertes fetales ni perinatales. Se realizaron 25 cesáreas (36%), solo 4 (16%) por intolerancia fetal. Doce mujeres (17%) dieron a luz antes de la semana 37, 8, de los cuales 67% fueron partos inducidos; 10 (14%) infantes fueron admitidos a cuidados intensivos, 4 de los cuales necesitaron ventilación (40%)<sup>(53)</sup>. Otro estudio encontró que los recién nacidos de madres con CIDE tratadas pesaban 500 mg más que los controles ( $2\ 882 \pm 582$  versus  $2\ 385 \pm 582$ ;  $P < 0,01$ )<sup>(54)</sup>.

En un estudio de 130 mujeres con CIDE (Suecia), aleatorizadas a UDCA (1 g/d por 3 semanas) o a dexametasona (12 mg/d por 1 semana y 2 semanas de placebo) o placebo por 3 semanas, se notó una reducción significativa de ALT ( $P = ,01$ ) y bilirrubina ( $P = ,002$ ) en el grupo UDCA<sup>(55)</sup>. En el subgrupo de mujeres con niveles de ácidos biliares  $\geq 40 \mu\text{mol/L}$  ( $n = 34$ ), la UDCA tuvo efectos significativos en la reducción del prurito (-75%), ácidos biliares (-79%), ALT (-80%) y bilirrubina (-50%), pero no en las complicaciones fetales<sup>(55)</sup>. La dexametasona no alivia el prurito o reduce ALT y es menos efectiva que el UDCA en reducir los niveles de ácidos biliares y bilirrubina<sup>(55)</sup>.

Otro estudio de 46 mujeres con CIDE con menos de 36 semanas de gestación (Italia) que fueron aleatorizadas a recibir S-adenosil-l-metionina (500 mg dos veces al día por vía oral,  $n = 22$ ) o ácido ursodeoxicólico (300 mg dos veces al día por vía oral,  $n = 24$ ) hasta el parto, demuestra que los dos tratamientos mejoraron el prurito. Comparadas con el otro grupo, las mujeres que reci-





bieron UDCA mostraron disminución de ácidos biliares, transaminasas y bilirrubina<sup>(56)</sup>.

El uso de UDCA disminuye el prurito al disminuir los bisulfatos de progesterona excretados en la orina<sup>(57)</sup>. En un estudio en 40 embarazadas con CIDE (Suecia), 26 aleatorizadas a placebo o UDCA y 14 aleatorizadas a dexametasona, encuentra que las mujeres tratadas con UDCA presentaron una disminución (34%) de los metabolitos bisulfatos de la progesterona en la orina en la primera semana de tratamiento, 48% en la segunda y 55% en la tercera semana, relacionados significativamente con la mejoría del prurito pero no con los niveles de ácidos biliares. Las embarazadas asignadas a placebo o dexametasona no mostraron estos cambios<sup>(57)</sup>.

En un metaanálisis de 9 estudios aleatorizados, 3 doble ciegos, que compararon UDCA con otros productos o placebo demuestra que el tratamiento con UDCA está asociado con resolución total del prurito (OR 0,23; IC95% 0,07 a 0,74;  $P < ,01$ ) o con disminución del prurito (OR 0,27; IC95% 0,13 a 0,55;  $P < ,0001$ ), normalización de los niveles de ALT (OR 0,23; IC95% 0,10 a 0,50;  $P < ,001$ ) y disminución de los niveles de ALT (OR 0,24; IC95% 0,11 a 0,52;  $P < ,0001$ ), de los niveles de ácidos biliares (OR 0,37; IC95% 0,19 a 0,75;  $P < ,001$ ), menos partos prematuros (OR 0,44; IC95% 0,24 a 0,79;  $P < ,01$ ), disminución de casos de intolerancia fetal al trabajo de parto (OR 0,46; IC95% 0,25 a 0,86;  $P < ,01$ ), de dificultades respiratorias del recién nacido (OR 0,30; IC95% 0,12 a 0,74;  $P < ,01$ ) y menos admisiones a cuidados intensivos neonatales (OR 0,49; IC95% 0,25 a 0,98;  $P = ,046$ )<sup>(58)</sup>.

Comparado con placebo, la UDCA reduce el prurito (OR 0,21; IC95% 0,07 a 0,62;  $P < ,01$ ), normaliza niveles de ALT (OR 0,18; IC95% 0,06 a 0,52;  $P < ,001$ ) o los disminuye (OR 0,12; IC95% 0,05 a 0,31;  $P < ,0001$ ), y reduce los niveles de ácidos biliares (OR 0,30; IC95% 0,12 a 0,73;  $P < ,01$ )<sup>(58)</sup>. El tratamiento con UDCA mejora significativamente los síntomas maternos y los resultados fetales.

### Complicaciones tardías

Los cálculos biliares son más comunes en mujeres con historia de CIDE<sup>(20,49,59)</sup>. Un estudio del registro de altas hospitalarias de Finlandia (1972-2000), que incluye 21 008 mujeres, 10 504 con CIDE (casos) y 10 504 con embarazos normales (controles), asocia esta complicación con problemas hepatobiliares<sup>(59)</sup>. El riesgo relativo de

hepatitis C es 3,5 (IC95% 1,6 a 7,6), de cirrosis no alcohólica 8,2 (IC95% 1,9 a 35,5), de cálculos y colecistitis 3,7 (IC95% 3,2 a 4,2) y de pancreatitis no alcohólica 3,2 (IC95% 1,7 a 5,7)<sup>(59)</sup>.

Otro estudio de 14 embarazos en 4 hermanas nacidas en Puerto Rico encontró que ellas presentaban prurito con el uso de anticonceptivos orales. La hermana mayor que padeció de colestasis prolongada recurrente murió de cirrosis. La segunda y la tercera hermanas presentaron fibrosis hepática e inflamación del triángulo portal (arteria hepática, vena portal y conducto biliar) en biopsias del hígado después de 5 y 3 embarazos, respectivamente. La hermana menor desarrolló cirrosis colestática después de 3 embarazos, recibió un trasplante hepático y presentó colestasis prolongada en el siguiente embarazo. Los autores recomiendan la evaluación del hígado en las mujeres con historia de CIDE<sup>(60)</sup>.

Un estudio prospectivo, en Finlandia, incluyó 575 mujeres con historia de CIDE y 1 374 controles (1969-1988); 66,4% de ellas respondieron un cuestionario en 2010. Las mujeres que respondieron no señalaron diferencias en cómo percibían su salud. Pero, cuando se compara los grupos, el grupo CIDE presentó más problemas hepatobiliares, cáncer de la mama e hipotiroidismo y menos frecuencia de hipertensión arterial, colesterol elevado y arritmias cardíacas<sup>(61)</sup>. La administración de anticonceptivos orales en mujeres con historia de CIDE raramente produce el cuadro clínico, pero puede ocasionar prurito o colestasis, por lo que se evalúa la función hepática cada 3 a 6 meses de uso de anticonceptivos orales<sup>(61)</sup>.

La CIDE está asociada con complicaciones tardías, complicaciones hepatobiliares, cáncer de la mama e hipotiroidismo. Es recomendable un seguimiento prolongado de las mujeres que presentaron CIDE.

### CONCLUSIONES

La CIDE causa prurito severo en la embarazada, con niveles elevados de bilirrubina, enzimas hepáticas y ácidos biliares. Los efectos fetales son más severos e incluyen la muerte fetal súbita. El tratamiento con UDCA y parto a las 37 semanas de gestación alivian los síntomas maternos y mejoran los resultados fetales. Las mujeres que presentan CIDE requieren un seguimiento prolongado, porque tienen un riesgo mayor de problemas hepatobiliares, cáncer de la mama e hipotiroidismo que las mujeres con embarazos normales.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci.* 1997;17(20):8003-8.
- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjork HE. Innervation territories of single sympathetic C fibers in human skin. *J Neurophysiol.* 1998;79(4):1653-60.
- Davidson S, Giesler GJ. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends Neurosci.* 2010;33(12):550-8.
- Davidson S, Zhang X, Khasabov SG, Moser HR, Honda CN, Simone DA, Giesler GJ, Jr. Pruriceptive spinothalamic tract neurons: physiological properties and projection targets in the primate. *J Neurophysiol.* 2012;108(6):1711-23.
- Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(7):535-47.
- Ishiuji Y, Coghill RC, Patel TS, Oshiro Y, Kraft RA, Yosipovitch C. Distinct patterns of brain activity evoked by histamine-induced itch reveal an association with itch intensity and disease severity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1072-80.
- Wang H, Yosipovitch G. New insights into the pathophysiology and treatment of chronic itch in patients with end-stage renal disease, chronic liver disease, and lymphoma. *Int J Dermatol.* 2010;49(1):1-11.
- Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, Mariotte N, Vol S, Tichet J, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology.* 1996;23(5):1030-4.
- Yosipovitch G, Bernhard JD. Chronic pruritus. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1625-34.
- Roger D, Vaillant L, Fignon A, Pierre F, Bacq Y, Brechet JF, et al. Specific pruritic diseases of pregnancy: a prospective study of 3192 pregnancy women. *Arch Dermatol.* 1994;130(6):734-9.
- Riely CA. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(7):1728-32.
- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47(3):1067-76.
- Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897-906.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Bitelli S, Del Vecchio E, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):1-10.
- Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):246-50.
- Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999-2002. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1):76-82.
- Ruhl CE, Everhart JE. Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology.* 2009;136(2):477-85.
- Ruhl CE, Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology.* 2012;55(2):447-54.
- Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(2):246-50.
- Kenyon AP, Girling JC. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 43. Obstetric Cholestasis. May 19, 2011.
- Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296(1):87-93.
- Puśl T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:26.
- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467-74.
- Mullally BA, Hansen WF. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(1):47-52.
- Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21.
- Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med.* 1978;88(4):487-93.



27. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(17):2049-66.
28. 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(9):527-32.
29. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(6):1923-35.
30. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1988;28(3):172-6.
31. 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;170(3):890-5.
32. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(11):1137-43.
33. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(4 Pt 1):957-60.
34. 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;25(6):341-5.
35. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000;32(2):94-106.
36. Bacq Y, Sapay T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997;26(2):358-64.
37. Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin Liver Dis.* 2010;30(2):147-59.
38. Savander M, Ropponen A, Avela K, Weerasekera N, Cormand B, Hirvioja ML, Riikonen S, Ylikorkala O, Lehesjoki AE, Williamson C, et al. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003;52():1025-9.
39. Dixon PH, van Mil SW, Chambers J, Strautnieks S, Thompson RJ, Lammer TF, et al. Contribution of variant alleles of ABCB11 to susceptibility to intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2009;58(4):537-44.
40. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: The severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007;56(2):265-70.
41. Keitel V, Vogt C, Haussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2006;131(2):624-9.
42. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, Lefrou L, Chretien S, Vie-Buret V, et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet.* 2009;46(10):711-5.
43. 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(2):167-70.
44. Wikstrom Shemer E, Marschall H, Ludvigsson J, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort. *Br J Obstet Gynaecol.* 2013;120(6):717-23.
45. 45. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel HD, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterology.* 2007;13(46):6226-30.
46. Rook M, Vargas J, Caughey A, Bacchetti P, Rosenthal P, Bull L. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Northern California cohort. *PLoS One.* 2012;7(3):e28343.
47. Azaroli F, Turco L, Lisotti A, Calvanese C, Mazzella G. The pharmacological management of Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(1):12-7.
48. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol.* 98;28(5):829-39.
49. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardozo M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1998;28(1):91-8.
50. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(2):131-5.
51. Meng LJ, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile



- acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 1997;27(6):1029-40.
52. Reyes H, Radrigan ME, Gonzalez MC, Latorre R, Ribalta J, Segovia N, et al. Steatorrhea in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 1987;93(3):584-90.
53. 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;109(3):282-8.
54. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int.* 2005;25(3):548-54.
55. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42(6):1399-405.
56. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo J, et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004;111(1):17-21.
57. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology.* 2008;47(2):544-51.
58. 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(6):1492-501.
59. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomaki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: A population-based study. *Hepatology.* 2006;43(4):723-8.
60. Leevy CB, Koneru B, Klein KM. Recurrent familial prolonged intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with chronic liver disease. *Gastroenterology.* 1997;113(3):966-72.
61. Turunen K, Mölsä A, Helander K, Sumanen M, Mattila KJ. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):679-85.