



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN: GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

“COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO.
REVISIÓN DE LA LITERATURA”



Presenta: Dra. Rosa Alicia Jáuregui Meléndrez.

Asesor de Tesis: Dr. Juan Manuel Medina Lomeli

México D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS**“COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO”**

**Dr. Alfredo Sierra Unzueta
Director de Enseñanza
Hospital Español de México**

**Dr. Manuel Álvarez Navarro
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia
Hospital Español de México**

AGRADECIMIENTOS

**A Dios:
Por ser la luz en mi camino**

**A mis padres:
Jesús y Rosa Alicia
Por su amor incondicional, su apoyo, confianza y sacrificio**

**A mis hermanos:
María Isabel, Jesús y Rosario
Por estar conmigo en todo momento a pesar de la distancia**

**Con especial cariño a mi asesor:
Dr. Juan Manuel Medina Lomeli
Por su tiempo, sabiduría y amistad para lograr concluir este trabajo**

**A mis maestros:
Doctores Manuel Álvarez Navarro, Francisco Bernárdez Zapata, Xavier Aguirre Osete, Carlos Salazar López-Ortiz, José Luis Castro López, Sergio Pedraza Barajas, José Efraín Vázquez Martínez de Velasco, Oscar Mújica Calderón, Guillermo T. Ortiz Mani, Dante Carbajal Ocampo, Leonel Pedraza González y Gerardo Velázquez Cornejo
Por todas sus invaluable enseñanzas dentro y fuera del ámbito médico**

**A mi novio Eduardo:
Con todo mi amor, gracias por su apoyo y paciencia.**

**Al H. Sínodo:
Con todo respeto.**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO.....	8
MÉTODO DE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	9
FISIOPATOLOGÍA.....	11
ETIOPATOGENIA DE LA CIE.....	15
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	17
DIAGNÓSTICO.....	19
TRATAMIENTO.....	24
VIGILANCIA GESTACIONAL E IMPACTO SOBRE EL PRONÓSTICO MATERNO-FETAL.....	27
IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL PRONÓSTICO MATERNO- FETAL.....	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS.....	33

RESUMEN

La Colestasis Intrahepática del Embarazo es un trastorno propio de la gestación humana que se presenta desde finales del segundo y durante el tercer trimestre que se caracteriza por prurito y ácidos biliares elevados en sangre materna. En general el curso para la madre es benigno, sin representar riesgo hepático a largo plazo, no siendo así para el feto ya que se le ha asociado a diversos desenlaces adversos.

Esta patología representa un problema para su detección temprana y manejo oportuno. Es por lo tanto deseable revisar el tema periódicamente, y así tener información actualizada sobre él.

El objetivo fue realizar una revisión tanto desde el punto de vista de su fisiopatología y de sus manifestaciones clínicas, como de su diagnóstico, pronóstico, tratamiento y del impacto que tiene la enfermedad sobre el feto. Así como revisar los avances en los estudios para la evaluación del bienestar fetal.

A pesar de los diversos tratamientos actuales, hasta la fecha no se ha observado un efecto relevante sobre los resultados perinatales adversos. Esto se explica probablemente por la aún incompleta comprensión de los mecanismos del daño causado por esta enfermedad.

El acuerdo general es que todas las formas de vigilancia y tratamiento no han presentado mayor relevancia en la prevención de la muerte fetal y sólo el monitoreo regular de las alteraciones de laboratorio es lo que podría ofrecer un referente teórico al momento de decidir una conducta obstétrica.

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es un trastorno propio de la gestación humana que se presenta desde finales del segundo y durante el tercer trimestre. Se caracteriza por prurito y ácidos biliares (AB-) elevados en sangre materna.

Las pacientes que cursan con esta patología tienen una probabilidad aumentada de desarrollar parto pretérmino, óbito y líquido amniótico meconial, por lo cual se le considera como una gestación de alto riesgo. En embarazos posteriores su tasa de recurrencia fluctúa entre el 60 a 70 por ciento.^{1,2} No se asocia a complicaciones maternas y el cuadro usualmente revierte después de resuelto el embarazo, sin dejar, aparentemente, ninguna secuela en la madre.³⁻⁵ Sin embargo, el prurito puede ser un problema muy severo hasta el punto de ser desesperante. Se ha demostrado que las mujeres que presentan este trastorno, tienen un riesgo elevado de presentar enfermedad hepática en el futuro.⁶

Fue originalmente descrita en 1883 por Ahlfed como la ictericia recurrente del embarazo, que se resuelve después del nacimiento. El prurito no fue descrito en los primeros reportes, pero en las publicaciones subsecuentes, en los años 50's, se describió el prurito severo, con o sin ictericia, como parte esta condición.^{7,8}

La frecuencia de presentación es muy variable en los distintos grupos étnicos y países del mundo. Diversos estudios han reportado una prevalencia de 0.4 a 2% en comunidades Europeas como Lituania, Portugal, Suecia y Escandinavia,⁹⁻¹¹ mientras que en Chile es de hasta un 14%.¹² En una población latina de los Ángeles California, en los Estados Unidos de Norte América, se publicó una prevalencia de 5.6%,¹³ en tanto que en Australia y en Estados Unidos, en población caucásica no hispánica, la enfermedad se presenta entre 1 a 3 de cada 1000 embarazadas.¹⁴ En México no existen estudios que permitan establecer su prevalencia, sin embargo este problema debe investigarse siempre que exista la sospecha clínica de la enfermedad y en los casos de óbitos inexplicables.

Su presentación es más común en los meses de invierno, siendo más frecuente en mujeres de más de 35 años,¹⁴ en pacientes con embarazo gemelar (20 a 22%).¹⁵ En embarazos logrados mediante tratamientos de fertilización in-vitro en comparación con embarazos logrados de manera espontánea (2.7% vs 0.7% respectivamente),^{9,16} y en mujeres con historia personal de la enfermedad. Aproximadamente el 80% de los casos de mujeres afectadas se presentan después de las 30 semanas, pero se ha reportado la CIE tan temprano como a las 8 semanas.¹⁷

Las pacientes con antecedente de CIE deben de ser monitorizadas durante cada embarazo subsecuente, y en caso de reincidencia, debe considerarse el inicio temprano del tratamiento médico. No obstante, a pesar de la pronta intervención, los resultados para el feto son generalmente menos favorables.^{1,2}

Los estudios para la evaluación del bienestar fetal no han sido tan predictivos para el riesgo de muerte, como sí lo son para otros problemas que conllevan dicho riesgo; por lo que la medida que se ha propuesto para abatir la tasa de óbito es la interrupción programada y anticipada del embarazo.

Dado que se tiene la impresión de que la prevalencia de este problema en México es baja, no es raro que pasemos por alto el diagnóstico, y nos sorprenda un óbito "sin causa aparente". Es por esto que la CIE es un problema que se debe pensar en él en ciertas circunstancias, para su detección temprana y manejo oportuno. Es por lo tanto deseable revisar el tema periódicamente, y así tener información actualizada sobre él.

OBJETIVO

El objetivo fue realizar una revisión de la CIE tanto desde el punto de vista de su fisiopatología como de sus manifestaciones clínicas. Revisar los criterios diagnósticos actuales y el pronóstico tanto materno como fetal de esta patología.

Conocer el tratamiento utilizado en estas pacientes y evaluar el impacto que tiene la enfermedad sobre el feto. De la misma manera, analizar los avances recientes en los estudios para la evaluación del bienestar fetal de la CIE.

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos médicas electrónicas: PUBMED, MEDLINE, OVID, IMBIOMED y COCHRANE. Para las publicaciones que en la búsqueda inicial estaban restringidas sólo al resumen, se obtuvo su cita bibliográfica y se procedió a obtener la publicación completa en bases electrónicas específicas de revistas médicas como EMBASE, EBSCO, PROQUEST, ELSEVIER y SPRINGER LINK. La búsqueda bibliográfica incluyó un proceso continuo de prueba de los términos clave, y posteriormente se fue refinando con nuevas búsquedas empleando términos encontrados en las publicaciones obtenidas inicialmente con los términos clave. Los idiomas utilizados fueron el español y el inglés. La investigación bibliográfica inicial se circunscribió al lapso comprendido entre los años 2000 a 2009, y de las citas bibliográficas de las publicaciones obtenidas, se obtuvieron trabajos adicionales que abarcaron años anteriores, si su contenido fue relevante para incluirlo dentro de esta revisión.

Los términos empleados fueron:

Claves en inglés: “intrahepatic”, “cholestasis”, “pregnancy”.

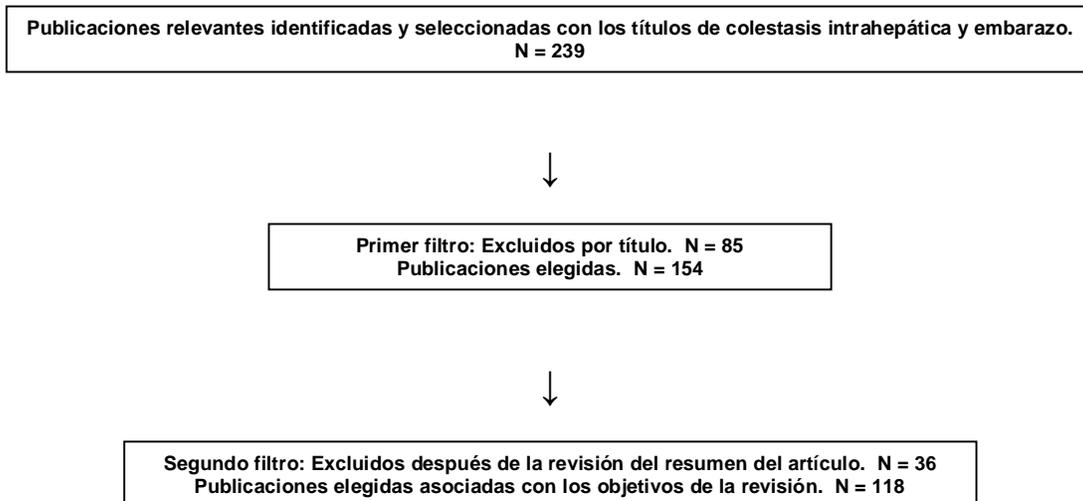
Claves en español: “Colestasis”, “intrahepática”, “embarazo”.

Secundarios en inglés: “Incidence”, “Outcome”, “Predict”, “Features”, “Diagnosis”, “Surveillance”, “Prognosis”, “Management” y “Treatment”.

Secundarios en español: “Incidencia”, “desenlace”, “predictor”, “diagnóstico”, “monitorización”, “pronóstico” y “tratamiento”.

Se obtuvo la publicación completa de 211 artículos y de 28 artículos sólo el resumen. Se seleccionaron estudios retrospectivos, prospectivos, descriptivos o comparativos, aleatorizados o no, publicados en inglés o en español. Se realizaron 2 filtros, el primero excluyó artículos por el título eligiendo 154 y el segundo incluyó publicaciones asociadas con los objetivos de la revisión, siendo elegibles, en total, 118 artículos. ^{Gráfica 1}

En Cochrane se usó su buscador de resúmenes de meta-análisis (www.cochrane.org/reviews/) con las palabras “cholestasis” y “pregnancy”, lo que dio como resultado 3 artículos. Al circunscribir la búsqueda según los límites “Include terms: all”, “From this part: title” y “Search term is: whole word”, se obtuvo sólo un artículo que correspondía a un meta-análisis sobre el tratamiento de la CIE que incluye cuatro publicaciones.



Gráfica 1. Selección de artículos.

FISIOPATOLOGÍA

La bilis es una mezcla de AB-, fosfolípidos, colesterol, aniones orgánicos, y otras clases de aniones. Existen mecanismos de transporte para cada uno de ellos, así como defectos en muchos de estos mecanismos, que conducen a formas leves o severas de enfermedad hepática hereditaria, siendo habitualmente las discretas las relacionadas con la CIE, de las que se ocupará antes de entrar en el tema objetivo de esta tesis.

Para la mejor comprensión de este complejo problema, iniciaremos con un repaso de la fisiología de la secreción de la bilis.

Los AB-, que son el componente más importante de la bilis, son sintetizados y secretados por el hepatocito hacia el canalículo. La síntesis de los AB- tiene como punto de partida el colesterol, y están implicadas en ello un complejo de 17 enzimas que se producen en el hígado. Los defectos en tal proceso de biosíntesis conducen a un grupo de causas de colestasis intrahepática.

Una vez sintetizados, los AB- son secretados por medio de un proceso que implica la acción coordinada de transportadores ubicados en las membranas sinusoidal y canalicular del hepatocito, cuyo trastorno conduce a otro grupo de causas de colestasis intrahepática. Desde los canalículos, los AB- junto con otros componentes de la bilis, fluyen al conducto hepático común, posteriormente al conducto cístico, y a través de éste hacia la vesícula biliar. Desde este receptáculo la bilis es vertida, mediante el colédoco, hasta el duodeno en donde los AB- propician la absorción de grasas y vitaminas liposolubles.

Los AB- se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son el ácido cólico (AC), que representa un 70% del total, y el quenodeoxicólico (AQC), que constituye el otro 30%. Estos dos ácidos son conjugados con taurina y glicina para formar los AB- que tienen un gran poder de solubilidad de grasas en el intestino. Los secundarios son el ácido deoxicólico (ADC) y el ácido litocólico (ALC), que son formados como resultado del metabolismo bacteriano sobre los primarios, a nivel del colon. En el intestino los AB- son absorbidos hacia el torrente sanguíneo, y a través de la vena porta llegan al hepatocito, en donde son tomados por éste y secretados de nuevo hacia el canalículo biliar. A este proceso de circulación de los AB-, desde el hepatocito al intestino, y desde éste de nuevo hasta el hepatocito, a través del sistema porta, se le conoce con el nombre de circulación entero-hepática. Aproximadamente un 95% de los AB- son recuperados del intestino en cada ciclo de circulación enterohepática, y el otro 5%, que son perdidos a través del intestino, son repuestos por medio de síntesis hepática.

Así, la colestasis se clasifica en extrahepática cuando existe un impedimento mecánico (usualmente por "litos") para el drenaje de la bilis en los grandes ductos del sistema biliar (el cístico y el colédoco), e intrahepática cuando se encuentra trastornado cualquiera de los mecanismos implicados en

la síntesis de los AB- dentro del hepatocito, o en su secreción desde éste hacia el sistema canalicular. En este trabajo se referirá, a este último grupo de trastornos, y dentro de él a los debidos a la alteración de la secreción de los AB-, cuyo estudio ha contribuido a la comprensión de la fisiología de los AB-.¹⁸ Se ha dicho que la secreción de los AB- desde el hepatocito al sistema canalicular implica la acción coordinada de transportadores ubicados en la membrana sinusoidal y canalicular del hepatocito. Figura 1

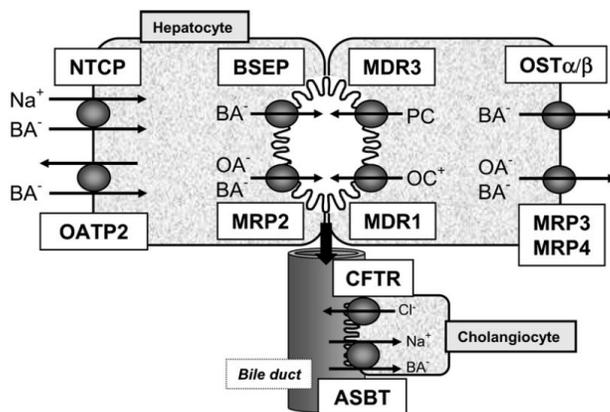


Figura 1. Sistemas de transporte hepatobiliar en los hepatocitos y colangiocitos. Esquema obtenido de la publicación de Zollner y colaboradores.¹⁸ Los AB- son captados por el cotransportador Na⁺/Taurocolato (NTCP) y las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP2/OATP1B1) en la membrana basolateral de los hepatocitos y exportadas hacia la bilis por la BSEP y la bomba exportadora multidroga resistente canalicular (MRP2). La MRP2 también participa en la secreción de varios aniones (OA⁻), como las bilirrubinas hacia el canaliculo. La bomba exportadora de fosfolípidos (MDR3) participa en la secreción de fosfatidilcolina (PC), la cual forma micelas mixtas junto con AB- y colesterol en la bilis. Las drogas catiónicas (OC⁺) son secretadas por la bomba exportadora multidroga (MDR1). En la membrana basolateral de los hepatocitos, MRP3, MRP4, y el transportador heteromérico de solutos orgánicos (OST)α/β brindan una ruta alternativa para la secreción de AB- y otros OA⁻ hacia la circulación sistémica. Los colangiocitos expresan un transportador sodio-dependiente de AB- (ASBT) para la reabsorción de AB-.

En la membrana sinusoidal de las células hepáticas, la captura de AB- desde el torrente sanguíneo ocurre predominantemente a través de una vía sodio dependiente, la vía del polipéptido cotransportador sodio-taurocolato (NTCP), y en menor medida por una vía sodio independiente mediada por péptidos transportadores de aniones orgánicos. Los AB-, son secretados desde el hepatocito hacia el canaliculo biliar cruzando a través de la membrana canalicular. Este evento se conoce como el paso limitante de la secreción de los AB- y está mediada por un transportador dependiente de ATP, llamado bomba canalicular exportadora de sales biliares (BSEP/ABCB 11).¹⁹⁻²¹ Por su ubicación estratégica, la BSEP mantiene y maneja la circulación entero-hepática de los AB-. Un estudio realizado por Meier²⁰ demostró que los cuatro transportadores, ATP dependientes canaliculares por ella estudiados (BSEP, MDR1, MDR3 y MRP2) mostraron una amplia variabilidad interindividual en su expresión. La misma autora propone que la presencia de polimorfismos en el patrón de expresión de estos transportadores, como lo serían la presencia de bajos niveles de MDR3 (ABCB4) (bomba exportadora de fosfolípidos) y BSEP,

junto con altos niveles de expresión de MRP2, que es un transportador de aniones orgánicos multiespecífico (proteína transportadora relacionada con la secreción de metabolitos de estrógenos y progesterona, hormonas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad), podrían representar riesgos acumulados para el desarrollo de CIE. Sin embargo, la autora enfatiza que estas suposiciones están sujetas a validación por un análisis genético apropiado en pacientes portadoras de la enfermedad. Adicionalmente, existe un transportador de amino-fosfolípidos conocido como FIC1/ATP8B1.¹⁸

Lo importante en este punto es dejar claro el hecho de que una mutación en cualquiera de los genes que codifican para cualquiera de estas bombas o transportadores, puede conducir a problemas en la secreción correcta de los AB- y, consecuentemente, a colestasis.

Se han descrito 3 variantes de colestasis hereditarias: la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (CIFP-1), cuya fisiopatología no está aún bien comprendida y obedece a mutación del gen ATP8B1, la tipo 2 (CIFP-2) en la cual se encuentra involucrada una disfunción de la BSEP, y está implicada la mutación del gen ABCB11, y la tipo 3 (CIFP-3) que involucra a la proteína MDR3 y obedece a mutación del gen ABCB4.

La CIFP-1 tiene un rango de expresión clínica muy amplio, desde leve y recurrente hasta progresivo y severo. La enfermedad se transmite como un carácter autosómico recesivo. La forma severa conduce a la muerte (típicamente en la segunda década de la vida), a consecuencia de complicaciones de enfermedad hepática terminal. La forma recurrente benigna no conlleva riesgo de enfermedad hepática crónica o progresiva. En fechas recientes, se ha propuesto una hipótesis sustentada en estudios "in vitro" que pretende explicar la relación de la CIFP-1 con la CIE. De acuerdo con tal hipótesis, existe un receptor implicado en la homeostasis de los AB- llamado receptor Farnesoide X (FXR) que está ligado a la expresión de la BSEP, de tal forma que una disminución de dicho receptor conduciría a una expresión disminuida de BSEP y a un incremento significativo en las concentraciones de AB- séricos.²¹

En lo que respecta a la CIFP-2, ésta obedece a la mutación del gen ABCB11 y se traduce en un defecto de la BSEP. Clínicamente, de manera similar a lo que ocurre en la tipo 1, existen variantes familiares que desarrollan enfermedad hepática severa con colestasis intrahepática progresiva, y existen también formas leves que se caracterizan por cuadros recurrentes de colestasis. Entre estos dos extremos, hay diversos grados de severidad, y a todos ellos corresponden grados variables de deficiencia de la BSEP, que a su vez correlacionan con diversos grados de expresión de distintas mutaciones del gen que codifica para dicha bomba. Existen formas adquiridas de colestasis intrahepática, como la inducida por drogas y algunos casos de CIE, atribuibles a defectos de este mismo transportador. Se piensa que los individuos portadores de cierto tipo de mutación del gen de la BSEP (V444A) podrían tener un mayor riesgo de presentar la forma adquirida de la enfermedad.^{18,22}

La variante CIFP-3 se debe a mutación del gen ABCB4 y se expresa en la forma familiar progresiva de colestasis tipo 3, pero también puede corresponder a ciertos casos de litiasis intrahepática y vesicular (con “litos” de colesterol), y es la causa de un número de casos de CIE.

En la tabla 1 se presenta una síntesis comparativa de los rasgos más importantes del perfil de las citadas formas de colestasis intrahepática familiar progresiva.

Nombre de la enfermedad Transportador defectuoso Función	Comparación de las 3 formas de CIFP		
	FIC1 (PFIC1) FIC1 Flipasa aminofosfolípido	BSEP (PFIC2) BSEP Bomba exportadora de sales biliares canaliculares de fosfolípido	MDR3 (PFIC3) MDR3 Flipasa canalicular
Localización del transportador	De fosfolípido en la Membrana canalicular	Hígado	Hígado
Herencia	Intestino delgado, hígado	Autosómico recesivo	Autosómico
Herencia recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico
Gen	ATP8B1	ABCB11	ABCB4
Localización en el cromosoma	18q21-q22	2q24-31	7q21
Síntomas extrahepáticos	Diarrea, pancreatitis, tos Hipoacusia	Ninguno	Ninguno
Prurito	Intenso	Intenso	Leve a moderado
Pruebas de laboratorio			
AB- séricos	Elevados	Elevados	Elevados
GGT	Normal	Normal	Elevados
Colesterol	Normal	Normal	Normal a elevados
Estructura histológica	Patrón granular biliar	Hepatitis células gigantes	Proliferación ductal

Tabla 1. Comparación de las tres formas de CIFP. ²¹

Para una mejor comprensión de estos aspectos de la fisiología de la secreción de los AB- se recomienda la lectura de los trabajos de Bruno Stieger ²² y de Feras T. Alissa ²¹.

ETIOPATOGENIA DE LA CIE

La etiología de la CIE es compleja y no completamente entendida. Recapitulando de lo anteriormente dicho, en los últimos años se ha acumulado evidencia en el sentido de que existen grupos de mujeres con la enfermedad que tienen condiciones homocigóticas o heterocigóticas para la mutación de genes implicados en la síntesis de las moléculas transportadoras que promueven la secreción de los AB-. Así, se han informado casos con mutaciones en los genes ABCB4, ATP8B1, y se han reportado variaciones genéticas también para ABCC2 (que codifica para el transportador multidroga resistente: MRP2), así como en el ABCB11.

Sin embargo, aunque la predisposición genética juega un papel ya demostrado, la CIE es un trastorno multifactorial y, consecuentemente existen influjos diversos de otra naturaleza, como por ejemplo la influencia hormonal.¹⁶ El embarazo se considera un estado relativamente colestásico, similar a lo que sucede en la colestasis fisiológica de la infancia. Las hormonas sexuales juegan un papel en la CIE a través de anomalías en la síntesis y secreción de los AB- o por medio de una respuesta anormal al flujo fisiológico de la bilis causada por estas hormonas en el embarazo;²³ lo cual se desprende de observaciones hechas en experimentación animal.²⁴ Dichas observaciones describen los efectos procolestásicos de los estrógenos (E_2) y sus metabolitos como el 17β -glucoronido de etinilestradiol, el cual presenta potentes propiedades colestásicas en ratas, e induce una disminución aguda, pero reversible, del flujo biliar dependiente e independiente de AB-. Zollner y colaboradores¹⁸ describen en su revisión, cómo el flujo biliar independiente de los AB-, llevado a cabo principalmente por la actividad del transportador MRP2, presenta una disminución atribuida a una menor actividad de este transportador, debida a su vez a una disminución en la cantidad de la proteína que forma el propio transportador MRP2 en la CIE. Así mismo, el 17β -glucoronido de etinilestradiol inhibe la secreción biliar de glutatión y reduce el flujo biliar dependiente de AB- por la inhibición de la actividad de BSEP. La colestasis inducida por E_2 se encuentra también asociada a alteraciones en los sistemas de captación de la membrana basolateral por disminución en la expresión del NTCP y OATP1-4.^{18,22}

La progesterona (P_4) también puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Esto se ha sugerido a partir de observaciones realizadas en mujeres con CIE en las que se han demostrado niveles elevados de metabolitos sulfatados de P_4 , al compararlas con mujeres con embarazo normal. En la misma revisión hecha por Zollner,¹⁸ se reportan estudios de experimentos hechos in vitro a partir de los cuales se propone una probable implicación de esta hormona provocando una inhibición de la actividad del transportador BSEP. Sin embargo, hasta la fecha permanece incierto si las alteraciones en el metabolismo de la P_4 son los eventos primarios o son cambios secundarios provocados por la propia colestasis.^{13,18,25}

También se ha observado que los síntomas de colestasis recurren en un subgrupo de mujeres cuando toman anticonceptivos orales combinados, lo cual apoya la hipótesis de que existe una participación hormonal procolestásica en la CIE.²⁶

Sin embargo, en el año 2000 Leslie y cols,² realizaron mediciones séricas y urinarias de E₂ en 13 mujeres embarazadas con CIE, y en 27 embarazadas sanas, y paradójicamente encontraron niveles séricos menores de E₂ así como de dehidroepiandrosterona en las mujeres con CIE, y no hubo diferencias en las concentraciones de pregnandirol, por lo que es necesario realizar más estudios para poder concluir el papel que juegan estas hormonas en la CIE.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la CIE por lo general es después de las 25 semanas de gestación, con un pico en la semana 30, y se caracteriza por prurito intenso en ausencia de lesiones cutáneas, que puede acompañarse de ictericia en grados variables.²⁷ El prurito es de inicio y predominio en palmas y plantas, progresando a extremidades para finalmente afectar el tronco y la cara, y en ocasiones la paciente lo puede percibir como doloroso y suele ser más intenso durante la noche.

Este síntoma es el predominante, inclusive puede presentarse como manifestación única. A pesar de la gravedad del prurito, por lo general no suele haber cambios en la piel, excepto por la presencia de excoriaciones secundarias al rascado.^{13,16,28} Figura 2.



Figura 2. Cambios dérmicos en la CIE. Tomado de la publicación de Cristina M. Ambros-Rudolph.²⁸ Cambios que varían desde marcas superficiales de rascado (A) hasta excoriaciones pronunciadas y nódulos de prurigo, principalmente en la antepierna (B); manifestación severa de CIE con nódulos extensos, parcialmente infectados en una mujer primigrávida 5 semanas posterior al inicio del prurito, antes del inicio del tratamiento (C), la misma paciente posterior al tratamiento médico (D).

Robert Creasy y colaboradores,²⁹ opinan que cualquiera de las dermatosis propias del embarazo puede coexistir con CIE, por lo cual proponen que debe valorarse la función hepática en pacientes con cualquier dermatosis propia del embarazo acompañada de prurito.

Así mismo, dado que el prurito puede preceder a las alteraciones en la función hepática y en los AB-, se deben de repetir estos estudios posteriormente, cuando, en presencia de prurito pertinaz, las PFH hayan resultado normales^{29,30}

La ictericia puede proseguir al prurito, y se ha reportado desde un 10 hasta un 20 a 25 % de las mujeres con CIE, y la paciente se percata de la misma de una a cuatro semanas posteriores al inicio del prurito. Se ha encontrado elevación de la bilirrubina directa en presencia de este signo. Otros síntomas que se han asociado con CIE son náusea, malestar general, insomnio, irritabilidad, esteatorrea subclínica, esta última secundaria a una

mala absorción intestinal de grasas por deficiencia de AB-. Por la misma razón se genera una deficiencia de vitamina K, lo que conduce a un riesgo incrementado de hemorragia postparto. No obstante, esta alteración sólo se ha reportado en la literatura en un número pequeño de casos.¹³

La CIE ha sido considerada como un trastorno benigno para la madre, que se resuelve en las primeras semanas del puerperio. Sin embargo, el prurito puede ser muy severo y difícil de tolerar; e incluso se han notificado casos de intento de suicidio.³⁻⁵

Por la heterogeneidad etiológica de esta patología es importante, ante la sospecha clínica, el excluir otras causas de alteración hepática.^{16,31} Tabla 2.

	CIE	HELLP	HGAE
% Embarazos	0.1%	0.2%-0.6%	0.005%-0.01%
Inicio/Trimestre	25-32 semanas	3º o Postparto	3º o Postparto
Historia familiar	Frecuente	No	Ocasionalmente
Preeclampsia	No.	Si	50%
Manifestaciones típicas	Prurito Ictericia leve Ácidos biliares ↑ Vitamina K ↓	Hemólisis Trombocitopenia	Falla hepática Encefalopatía CID Coagulopatía Hipoglucemia
Aminotransferasas	Leves (10 a 20 veces ↑)	Leves (10 a 20 veces ↑)	300 a 500 veces o variable
Bilirrubinas	< 5 mg/dL	<5 mg/dL (excepto en necrosis)	< 5 mg/dL
Imagen hepática	Normal	Infartos hepáticos Hematomas Ruptura	Infiltración grasa
Histología	Colestasis normal-leve	Necrosis y hemorragia	Grasa microvascular
Mortalidad materna	0%	1%-25%	7%-18%
Mortalidad perinatal	0.4%-1.4%	11%	9%-23%
Recurrencia gestacional	45%-70%	4%-19%	Variable

Tabla 2. Distinguiendo las manifestaciones de colestasis intrahepática del embarazo (CIE), síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo (HGAE). (%) Porcentaje en Estados Unidos de Norteamérica.³¹

DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico se centra en el cuadro clínico el cual lleva a la realización de exámenes de laboratorio. La CIE se asocia a diversas alteraciones en las concentraciones de los AB- y en las pruebas de función hepática (PFH), entre otros marcadores, y se debe de tener en cuenta, como se mencionó previamente, la exclusión de otras entidades hepáticas (Tabla 2).

Para la comprensión del por qué de los diversos métodos diagnósticos, recordaremos primero el comportamiento de los AB- en el embarazo normal. Así mismo, discutiremos cuáles son los estudios diagnósticos que han sido probados como útiles y cuáles otros marcadores han sido objeto de investigación.

VARIACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS DURANTE LA GESTACIÓN	
Transaminasas (AST o GOT, ALT o GPT)	Sin modificaciones (=)
g-glutamyltranspeptidasa (GGT)	= o ↓
Fosfatasa Alcalina	↑↑ (2 a 4 veces)
Bilirrubina	=
Ácidos biliares séricos	↑
5-nucleotidasa	= o ↑
Colesterol	↑ (2 veces)
Triglicéridos	↑
Proteínas totales	↓
Albumina	↓ (10 a 60%)
Transferrina	↑
Ceruloplasmina	↑
Alfa 1 antitripsina	↑
γ-globulinas	=
Tiempo de protombina	=
Fibrinógeno	= o ↑ (50%)
Hematocrito	↓
Volumen plasmático	↑

Tabla 3. Variación de los parámetros analíticos durante la gestación normal. Tomado de la publicación de J. Eileen Hay.³¹

Recordemos brevemente lo ya mencionado hojas atrás. Los principales AB, el AC y el AQC, que son productos finales del metabolismo del colesterol, representan la mayor ruta de excreción del mismo. Posterior a su síntesis, el AC y AQC se conjugan con taurina o glicina (en una proporción de 1:3) antes de su exportación a través de la membrana canalicular, para entrar a la bilis. En el íleon terminal y en el colon, dichos ácidos, a través del metabolismo bacteriano principalmente por deconjugación y 7 α -dehidroxilación, forman el ADC y ALC. Estos son reabsorbidos en el íleon terminal y entran a la vena

porta para transportarse de vuelta al hígado. La circulación entero-hepática es altamente eficiente y el 95% de los AB- son reabsorbidos.^{32,33}

En un embarazo normal existe una mínima elevación en la concentración total de los AB- conforme avanza la gestación.^{34,35} Los estudios en los que se han hecho mediciones individuales de AB- demuestran que no hay cambios en ADC pero el AQC duplica sus valores.³⁶ La información del comportamiento del AC no es concluyente, ya que en algunos estudios se reporta un incremento significativo en sus concentraciones en el tercer trimestre,^{33,37} y otros que no reportan cambios relevantes, con niveles que permanecen en cifras normales ($<1.5\mu\text{mol/L}$).³⁶ Algunos autores proponen que una medida más aplicable es el índice de los dos AB- primarios (AC:AQC), el cual se reporta entre 0.68 y 1.9 al término de la gestación (semana 38-40).^{35,36}

El rango de referencia utilizado para la medición de ácidos biliares totales (ABT) en el embarazo varía, pero la mayoría de los autores aceptan como límites superiores de normalidad entre 10 a 14 $\mu\text{mol/mL}$.

La CIE se encuentra asociada con elevación en los niveles de ABT. La mayoría de los autores coinciden en que son los marcadores más predictivos y precisos para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Las concentraciones de ABT propuestas como el umbral diagnóstico son $>10\mu\text{mol/L}$, con incremento del porcentaje de AC $>42\%$.³⁷ Así mismo, se propone como criterio de diagnóstico la disminución del índice glicina/taurina <1 .^{38,39} Los niveles del ADC también se elevan,³⁶ pero en una menor proporción. Existen reportes en la literatura de elevación de estos AB- hasta de 10 a 100 veces más que los límites superiores normales.^{36,40}

Aún no existe consenso sobre si la elevación de los AB- séricos precede al inicio de los síntomas. Existen reportes de mujeres con AB- séricos elevados antes del establecimiento de los síntomas o la aparición de otras alteraciones bioquímicas.³⁹ Sin embargo, puede ocurrir también lo contrario, es decir, que en presencia de prurito las PFH o los ABT permanezcan normales y hasta un tiempo después se pongan de manifiesto las alteraciones propias de la enfermedad en las pruebas diagnósticas. Es por esto que, como ya se dijo, ante la sospecha de CIE, con exámenes de laboratorio normales, es recomendable repetir estos estudios.⁴¹

No existe acuerdo si los AB- séricos deben ser medidos en ayuno o en un estado post-prandial. En estudios de pacientes con CIE, el consumo de una comida regular causa una mayor y más prolongada elevación post-prandial de los niveles séricos de AB-, particularmente AC, que en las mujeres de un grupo control, sugiriendo que el uso de una prueba estándar en relación a la comida podría ser de ayuda para distinguir las formas leves de la enfermedad.^{42,43} Sin embargo, esta aproximación diagnóstica sería costosa y con mayor consumo de tiempo si fuera utilizada dentro de la práctica obstétrica de rutina.

En un estudio hecho por Thomassen y colaboradores,⁴⁴ el análisis urinario realizado en mujeres con CIE demostró un incremento en la excreción

de los ABT, de 10 a 100 veces en la excreción del AC y AQDC, pero disminución en la excreción del ADC y ALC. La secreción reducida de los AB-secundarios, según el autor, apoya la hipótesis de que una alteración a nivel del canalículo es una característica primaria en la patogenia de la CIE, y es consistente con una alteración en la circulación entero-hepática.

Recordemos que las alteraciones en las PFH nos traduce un daño hepato-celular. Se puede observar una elevación leve de las enzimas hepáticas en un 20% a 60% de las pacientes.²² Los niveles séricos de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) raramente duplican los valores normales del embarazo. Estas pueden presentar elevación en sus concentraciones antes o después que los AB-.^{39,45} Se piensa que la ALT es un indicador más sensible en la CIE, ya que existe un incremento 2 a 10 veces mayor en sus niveles séricos y, generalmente, es más marcado que la elevación de AST.^{39,46}

De la misma manera, se han observado niveles elevados de gamma glutamyl transferasa (GGT) en un 30% de las pacientes con CIE, y cuando este es el caso se asocia con otras alteraciones de las PFH.^{38,46-48} Se ha propuesto que la elevación de GGT está asociada a un gran daño hepato-celular.⁴⁸

Cabe enfatizar que la alteración de las PFH puede ocurrir tardíamente, por lo que en el seguimiento de la enfermedad se recomienda realizar dichas pruebas de manera seriada.

Las bilirrubinas son normales en la mayoría de los casos de CIE y tienen un valor limitado en su diagnóstico y seguimiento. Cuando existe elevación, ésta es a expensas de la forma conjugada, con una incidencia que puede ser de hasta un 25% y sus niveles pueden alcanzar hasta los 6mg/dL.³⁹

No se ha reportado que exista ninguna correlación entre los valores de ABT y otras pruebas hepáticas como AST, ALT o bilirrubinas totales en la CIE.¹⁶

La fosfatasa alcalina (FA) puede estar incrementada hasta cuatro veces sus valores normales. Regularmente es un marcador bioquímico útil en colestasis en pacientes no embarazadas, pero es menos útil durante el embarazo ya que normalmente esta enzima se encuentra elevada debido a que la placenta la produce.

La alfa glutation s-transferasa (GSTA) es una enzima de detoxificación que se libera rápidamente a la circulación ante el daño hepático agudo. Se ha sugerido como un marcador más sensible y específico de la integridad hepática que las otras PFH.⁴⁹ Recientemente un estudio confirmó que los niveles de GSTA se encuentran elevados en los casos de CIE con concentraciones promedio de 51.0 $\mu\text{mol/L}$ (rango 2.1-183.5) en comparación con el grupo control, en el que este valor fue de 1.62 $\mu\text{mol/L}$ (rango 0.25-6.1). Este estudio encontró también una relación estadísticamente significativa entre las concentraciones elevadas de GSTA y ALT en pacientes con CIE ($r=0.694$, $p=0.0001$).⁵⁰

Algunos estudios transversales han reportado alteraciones en el perfil de lípidos en presencia de CIE.^{51,52} En un estudio prospectivo longitudinal se encontró una elevación de las concentraciones de colesterol LDL, de la apolipoproteína B-100 y del colesterol total.⁵³ Sin embargo, debe recalarse que este estudio se realizó en un grupo de pacientes sin ayuno al momento de la muestra, por lo que sus resultados no terminaron de ser bien validados.

Williamson²⁶ cita la presencia de litos vesiculares hasta en un 13% de las mujeres con CIE. Parece lógico suponer que las mujeres con este padecimiento tengan una susceptibilidad aumentada a la colelitiasis, sin embargo no se han realizados estudios adecuados de casos y controles, puesto que el embarazo en sí mismo también se asocia a un aumento en la incidencia de litos asintomáticos.^{54,55} Por otra parte Geenes¹⁶ informa que los familiares en primer grado de las mujeres afectadas presentan un mayor riesgo de padecer colelitiasis que los controles (26% de los familiares de 227 casos de CIE comparados con 9% de 234 controles $P < 0.001$). En la CIE, los ductos intrahepáticos se observan normales mediante la ultrasonografía, pero los volúmenes de entrada y de eyección de la vesícula biliar son mayores, lo que podría ser un factor predisponente para la formación de litos vesiculares.⁵⁶⁻⁵⁸ Sin embargo éstos no participan de la etiología de la CIE ya que la enfermedad se ha descrito en mujeres con colecistectomía previa, lo que da prueba de que la presencia de litos vesiculares no es la causa de la CIE.⁵⁹

Eliakim,⁶⁰ informa de una serie de casos por él estudiada, de pacientes con CIE a las que les realizó biopsia hepática y encontró que existe una estructura histológica normal, sin evidencia de daño celular y únicamente una leve dilatación de los ductos biliares, así como estasis biliar canalicular, acumulación de bilis y una moderada inflamación del tracto portal. Los hallazgos a la microscopía electrónica demostraron que la arquitectura hepática se encuentra generalmente bien preservada, observándose solamente capilares biliares dilatados, microvellosidades distorsionadas y depósitos granulares (trombos biliares).

En un estudio prospectivo y comparativo, en pacientes con embarazo normal y pacientes con diagnóstico de CIE, no se encontraron diferencias en los niveles de glicemia de ayuno, en la curva de tolerancia oral a glucosa ni en la glucosa post-prandial de dos horas.²⁶

Jiang y colaboradores,⁶¹ en un estudio en 100 mujeres con diagnóstico de CIE, reportó la prolongación del tiempo de protrombina (TP) en aproximadamente un 20% de las pacientes; sin embargo, esto no fue consistente con la experiencia posterior del autor con otras 65 pacientes con elevación de AB- séricos, tratadas en su hospital entre 1996 y 2003, en las que no se encontró ninguna alteración del TP. Hasta la fecha se carece de evidencia científica adecuada que pueda demostrar la relación de este trastorno de la coagulación en pacientes con CIE.

Otro estudio realizado por Eloranta y colaboradores,⁶² no encontró diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de

alfa-fetoproteína (AFP) y gonadotropina coriónica humana (hCG) en embarazos complicados con CIE respecto de embarazadas normales.

Hasta este punto podemos decir que aún no existe un consenso mundial, ni tampoco nacional, sobre los criterios diagnósticos de esta patología.

Recientemente el Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) estableció guías para el diagnóstico y seguimiento de la CIE de acuerdo a los grados de recomendación basados en la evidencia existente.⁶³ En éstas se establece la realización de PFH para el diagnóstico de CIE que incluye transaminasas, gamma glutamyl transferasa, bilirrubinas y/o ABT con exclusión de otras causas de prurito y disfunción hepática (Recomendación C). De la misma manera, se debe confirmar la resolución posnatal del prurito y de las PFH (Recomendación C). Los estudios que se recomiendan para excluir otras causas son panel de hepatitis A, B y C, pruebas de detección para virus de Epstein Barr, citomegalovirus, estudios de autoinmunidad para hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria (anticuerpos anti-músculo liso y anti-mitocondriales) y el ultrasonido hepático. Las guías del RCOG recomiendan que para el seguimiento de la CIE resulta razonable medir las PFH semanalmente y realizar una nueva medición de las mismas a partir de 10 días después del nacimiento.

TRATAMIENTO

El ácido ursodeoxycólico (AUDC) es un AB- natural hidrofílico que constituye menos del 3% del total de los AB- fisiológicos en el hígado humano. Se ha utilizado por muchos años con efectos positivos en el manejo de la cirrosis biliar primaria y otros desórdenes colestásicos, y con el tiempo ha ganado mucha popularidad en el manejo de la CIE. Existe evidencia que el AUDC estimula la secreción biliar por medio de la regulación post-transcripcional del BSEP y los exportadores alternativos MRP4 (ABCC4) y MRP3 (ABCC3), pertenecientes a la familia de transportadores ABC. Así mismo, presenta efectos anti-apoptóticos y reduce la permeabilidad de la membrana mitocondrial a los iones y al citocromo C.^{64,65} Finalmente, el AUDC disminuye los niveles séricos del 17β -glucorónido del etinilestradiol, un metabolito del estradiol con propiedades colestásicas.¹⁶

Uno de los primeros reportes de la utilización del AUDC en la CIE, fue realizado por Palma y cols⁶⁶ en el año de 1992, y posteriormente realizó un ensayo clínico aleatorizado en 1997,⁶⁷ que incluyó 15 pacientes, 8 tratadas con AUDC y 7 con placebo. En esta casuística se administró el medicamento a una dosis de 1gr/día de manera continua por 20 días, o por 2 períodos de 20 días interrumpidos por un intervalo de 14 días libres del medicamento. El grupo tratado con AUDC presentó una mejoría estadísticamente significativa en la sintomatología clínica, así como en los marcadores séricos evaluados (transaminasas, bilirrubinas, ABT), después de 20 días de tratamiento frente al grupo placebo. Sin embargo, se observó recaída en la primera semana libre de medicamento.

En otro estudio, se utilizó este medicamento para tratar a 3 pacientes con CIE recurrente, las cuales presentaron mejorías clínicas significativas sin efectos fatales adversos.⁶⁸ Esto fue seguido de otros 2 pequeños ensayos clínicos aleatorizados (con máximo de 8 pacientes en cada brazo del estudio). En el primero de ellos el tratamiento consistió en 600mg al día de AUDC por 20 días de tratamiento el cual produjo mejoría estadísticamente significativa en el prurito y en las PFH, incluyendo los AB-, en comparación con los niveles basales.⁶⁹ Y el último estudio demostró una reducción de la sintomatología clínica que no alcanzó diferencias estadísticamente significativas por el pequeño número de pacientes tratadas.⁷⁰ No obstante, en ambos estudios el AUDC provocó una reducción significativa en las transaminasas séricas y en las bilirrubinas, al compararlas con el placebo. Y en uno de ellos hubo también una reducción significativa de los AB- séricos.⁷⁰

Adicionalmente, han sido reportadas series de casos que han demostrado que el AUDC mejora los resultados clínicos y bioquímicos en la CIE.^{71,72} Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado con placebo, comparó la eficacia de este medicamento y de la dexametasona en la CIE, reportando que el primero, pero no la última, redujo significativamente las transaminasas y bilirrubinas de todas las mujeres tratadas. Más aún, hubo una reducción significativa del prurito y los AB- en aquellas mujeres que tenían niveles mayores a $40\mu\text{mol/L}$.⁷³ Los estudios que han examinado la composición de los

AB- han demostrado que, de manera agregada a la reducción de las concentraciones de estos, el tratamiento con AUDC resulta en la normalización del índice de AC/AQDC y del índice glicina/taurina, ⁷⁴ así como en una reducción de los niveles de metabolitos sulfatados de progesterona en orina. Se ha propuesto que estos hechos están relacionados con la reducción del prurito. ⁷⁵

Entre los años 1998 y 2007 diversas publicaciones han informado que el tratamiento con AUDC reduce los niveles de los AB- en sangre obtenida del cordón umbilical y en el líquido amniótico, ^{74,76} así como los niveles de bilirrubinas en cordón umbilical. ⁷⁷ Los niveles de AB- en el líquido amniótico meconial no han demostrado cambios con el tratamiento con AUDC. ⁷⁸ Finalmente, este medicamento corrige la cinética de la transferencia de AB- en las placentas de pacientes con CIE. ⁷⁹

El AUDC también protege a los cardiomiocitos de las arritmias inducidas por los AB- en modelos in-vitro. ⁸⁰ Los efectos secundarios de este medicamento son pocos y poco frecuentes, y se producen cuando se utilizan altas dosis. Dichos efectos son, el malestar gastrointestinal y la diarrea. ¹⁶

La dexametasona inhibe la síntesis de estrógenos placentarios reduciendo la secreción de su precursor, el sulfato de dehidroepiandrosterona, proveniente de las glándulas adrenales fetales. ⁸¹ Un estudio realizado por Hirvioja ⁸² con 10 mujeres afectadas, en las que se utilizaron 12mg/día por una semana, sugiere un efecto benéfico con reducción de los niveles de estriol y estradiol y mejoría sintomática en todos los casos. Así mismo, hubo mejoría en las PFH y en los AB-, y la sintomatología no reincidió después de la interrupción del tratamiento. Sin embargo, estos resultados no fueron reproducibles en estudios posteriores. ⁸³

A pesar de que no existen reportes publicados de la utilización de la rifampicina en la CIE, se ha utilizado con buenos resultados en otras patologías hepáticas, incluyendo la litiasis y la cirrosis biliar primaria. ⁸⁴ En estos estudios, el tratamiento con rifampicina disminuyó significativamente los niveles de transaminasas y de los ácidos biliares totales (ABT), así como una mejoría en el prurito, sugiriendo su posible utilidad en el tratamiento de la CIE.

La vitamina K ha sido propuesta por muchos clínicos como profilaxis en contra del riesgo teórico de la hemorragia fetal anteparto o materna postparto. Esto basado en el riesgo que provoca la mala-absorción de vitaminas liposolubles (entre ellas la vitamina K) en este grupo de patologías. Sin embargo, no existen estudios que respalden estos tratamientos. ¹⁶

La s-adenosyl-l-metionina (SAME) es el principal donador de radicales metilo involucrado en la síntesis de fosfatidilcolina, y por lo tanto tiene influencia en la composición y permeabilidad de las membranas celulares hepáticas, y promueve la excreción biliar de los metabolitos hormonales. ⁸⁵ En ratas,

revierte la obstrucción del flujo biliar inducido por estrógenos.⁸⁶ Los primeros estudios realizados con SAME para el tratamiento de la CIE reportaron mejoría en la sintomatología y disminución de los niveles de AB-, y estos hallazgos fueron confirmados posteriormente en un estudio controlado con placebo “cuasi” experimental en 15 mujeres tratadas con altas dosis de SAME (800mg/día).⁸⁷ Sin embargo, un estudio posterior doble-ciego controlado, no demostró mejoría en la sintomatología o en las PFH después del tratamiento con las mismas dosis.⁸⁸ No se han reportado efectos adversos en las pacientes tratadas con este medicamento, y se ha informado buena tolerancia al mismo.

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que actúa por medio de la unión de AB- a nivel de la luz intestinal, inhibiendo así la reabsorción de los mismos, y aumentando su excreción fecal. De este modo, los niveles de AB- en la circulación entero-hepática, teóricamente se verían reducidos. Bajo este enfoque se han realizado diversos estudios que sugieren eficacia de la colestiramina a dosis de 12-24gr/día en la reducción del prurito en la CIE.^{89,90} Sin embargo, según lo publicado por Heikkinen,⁸⁹ la colestiramina no tiene efecto en los niveles de AB- y otros marcadores bioquímicos de la colestasis. Pero, por otra parte, sí disminuye la absorción de vitamina K en el intestino, provocando un efecto adverso al aumentar el riesgo de hemorragia posparto.⁹¹ Por lo tanto, hoy en día, la colestiramina no debe ser considerada dentro del manejo de la CIE.

Se han estudiado otros tratamientos como goma guar o guaran (un tipo de fibra que actúa a nivel intestinal) y el carbón vegetal, que causan disminución de los niveles de AB- pero sin mejoría en la sintomatología.^{92,93}

El tratamiento tópico a base de cremas acuosas con 2% de menthol es de valor en el tratamiento del prurito, pero no tiene ningún impacto en las alteraciones bioquímicas de la CIE.¹⁶ Se ha reportado el uso de plasmaféresis en casos de prurito refractario a tratamientos convencionales. Este tratamiento es una técnica de intercambio extracorpóreo utilizado para remover sustancias de alto peso molecular del plasma. Tiene la ventaja de producir una mejoría inmediata de la sintomatología pero sin impacto sobre los niveles de AB-, por lo que su beneficio aún no encuentra una clara explicación. Otra situación objetable es su costo elevado (aproximadamente \$1,500 dólares cada tratamiento).⁹⁴

Debido a que aún no existe el tratamiento óptimo, desde nuestro punto de vista y a la luz de la literatura revisada podemos decir que el AUDC tiene una gran aceptación como tratamiento de elección, sustituyendo a otros fármacos, ya que disminuye los metabolitos de progesterona y mejora los resultados en la pruebas de función hepática, sin observarse efectos adversos en el feto. Sin embargo aún no existe suficiente evidencia en la que se sustente un mejor resultado perinatal. La dosis comúnmente utilizada es de 13 a 15 mg/kg/día, con mediciones de los niveles de AB- y pruebas de función hepática semanales durante el tratamiento.^{1,4,16,95}

VIGILANCIA GESTACIONAL E IMPACTO SOBRE EL PRONÓSTICO MATERNO-FETAL

La colestasis es recurrente en embarazos subsecuentes hasta en un 60-70% de los casos. Como se ha citado, el pronóstico materno es favorable, y las mujeres afectadas generalmente no tienen secuelas hepáticas. En contraste, la CIE puede llevar a serias repercusiones sobre el feto. Los estudios clínicos muestran que esta enfermedad es un factor de riesgo elevado para nacimiento prematuro en un 15.7 a 60%, sufrimiento fetal en un 2 a 33%, óbito en 1 a 7%, presencia líquido meconial 16 a 58% y hemorragia postparto en 20 a 22%.^{16, 96-101}

Dos estudios han relacionado a la CIE con restricción del crecimiento intrauterino,^{99,102} pero la mayoría no encuentran esta complicación.^{45,103-105}

Se han sugerido distintas causas y mecanismos para explicar el impacto que ejerce la enfermedad sobre la gestación, y la más plausible de ellas propone, como elemento central, que flujo de los AB- a través de la placenta, que normalmente es desde el feto hacia la madre, se invierte y conduce a una elevación de los mismos en el feto, sobre el cual provocan efectos tóxicos.¹⁰⁶

La acumulación de AB- del lado fetal causa un efecto vasoconstrictor en las venas placentarias coriónicas resultando en vasoespasmo y necrosis vascular en la superficie placentaria que podría conducir a la asfixia fetal.^{107,108}

Se sospecha que un efecto adverso podría ser revertiendo la acción de la fosforilasa A2, enzima implicada en la producción de fosfatidilcolina, lo cual se traduciría en depleción del surfactante pulmonar, dando así lugar a insuficiencia respiratoria del recién nacido, neumonitis química y edema pulmonar.

Otro efecto propuesto es que los AB- provocan aceleración de la motilidad intestinal, explicando así la mayor prevalencia del líquido amniótico meconial. La alteración en la contractilidad cardíaca causada por la acumulación de AB-, podría explicar los casos de muerte intra-útero de forma súbita e inexplicada. La elevada incidencia de parto pretérmino podría estar en relación con la estimulación de la secreción de las prostaglandinas y la hipersensibilidad del miometrio a la oxitocina endógena, hechos inducidos por la elevada concentración de los AB-.¹⁰⁹

La evidencia clínica sugiere que la explicación más probable para el óbito fetal es un evento anóxico agudo, más que una insuficiencia crónica utero-placentaria.

No existe un método ideal para la vigilancia del bienestar fetal en la CIE.¹⁰ La medición de la concentración de ABT se ha sugerido para la evaluación del grado del control de los mismos en la sangre materna. En un estudio hecho en Suecia, la probabilidad de complicaciones fetales se relacionó directamente a la concentración de AB-, incluso después de controlar otros factores de riesgo (litiasis vesicular, historia familiar de colestasis). No se observaron complicaciones fetales hasta que los niveles séricos maternos de ABT estuvieron arriba de 40 μ mol/L.¹¹⁰ Un estudio realizado en la Universidad Kaunas en Lituania, encontró que el establecimiento temprano de prurito, en

conjunto con la marcada elevación de los niveles de ABT, podría predecir el nacimiento pretérmino.¹⁶

Existen numerosos reportes de casos de una Prueba Sin Estrés (PSS reactiva) y/o movimientos fetales normales, unos días e incluso horas antes de presentarse óbito fetal.^{73,97,110-114} Los estudios con flujometría Doppler de la arteria umbilical tampoco han resultado útiles para determinar el riesgo de compromiso fetal en la CIE, pues las complicaciones fetales se presentan de manera súbita y no hay modo de asegurar un pronóstico con pruebas de bienestar fetal.^{115,116}

Por lo tanto, el acuerdo general es que estas formas de vigilancia fetal no han presentado mayor relevancia en la prevención de la muerte fetal, y sólo el monitoreo regular de las transaminasas y los ABT es lo que podría ofrecer un referente teórico al momento de decidir una conducta obstétrica.

IMPACTO DEL TRATAMIENTO SOBRE EL PRONÓSTICO MATERNO-FETAL

En la actualidad, en la base de datos Cochrane sólo existe una revisión de cuatro estudios que evalúan el impacto del tratamiento de la CIE sobre el pronóstico fetal.^{117, Tabla 4} Tres de estos fueron ensayos clínicos aleatorizados que compararon el impacto de diferentes tratamientos y la presencia de óbito, y en la mortalidad perinatal en la CIE.

Binder y cols,⁹⁵ compararon la monoterapia a base de SAMe (N=78), AUDC (N=78) y la terapia combinada (N=78), no habiendo mortalidad perinatal en ninguno de los grupos. Sin embargo, en este estudio hubo interrupciones de la gestación antes de las 36 semanas completas, en los tres grupos estudiados, por lo cual, el abatimiento de la mortalidad fetal pudo ser resultante, al menos en parte, de esta medida y no necesariamente ser efecto de la farmacoterapia.

En otro estudio Glantz y cols, comparando el AUDC, dexametasona y placebo en una cohorte de 130 mujeres,¹¹⁰ registraron sólo una muerte fetal intrauterina, la cual ocurrió en el grupo placebo. Lo cual no tradujo diferencia significativa frente a los grupos de tratamiento.

En Chile, Palma y cols,⁶⁷ probaron el AUDC vs placebo, reportando sólo una muerte perinatal en el grupo placebo (0/8 con AUDC vs 1/7 en el grupo placebo).

Roncaglia y cols,⁹⁶ evaluaron de manera prospectiva el efecto de un protocolo de manejo para CIE que consistió en la detección de meconio utilizando la amnioscopia transcervical después de las 36 semanas de gestación, el empleo de PSS y la medición de índices de líquido amniótico dos veces por semana, con inducción de trabajo de parto a las 37 semanas. Al comparar la incidencia de muertes fetales de las series históricas reportadas utilizando el manejo convencional expectante para CIE, la tasa de muerte fetal fue significativamente menor en el grupo de este último estudio que en las series publicadas (0/218 vs 14/888, P=0.045), y la tasa de cesárea no presentó diferencias significativas.

Fuente	Localización y tipo de estudio	Intervención	Obito/Resultados perinatales
Binder 2006	Rep. Checa. ECA. Embarazos únicos (N=78) <36sdg con CIE moderada o severa	Comparó el impacto de monoterapia entre 3 grupos: SAME (1), AUCD (2) y terapia combinada (3) sobre MP.	MP: 0/25 vs 0/26 vs 0/27 en los grupos 1, 2 y 3 respectivamente (NS).
Glantz 2005	Suecia. ECA, doble ciego, placebo-control. Mujeres embarazadas (N=130; N=47 AUCD, N=36 dexametasona, N=47 placebo).	Comparó el impacto en los resultados perinatales del tratamiento de CIE con AUCD (1) o dexametasona (2) vs placebo (controles)	Muerte fetal (aborto+óbito): 0/47 vs 0/36 vs 1/47 en el grupo 1, 2 y controles.
Palma 1997	Chile. ECA. Mujeres embarazadas (N=15) con establecimiento temprano de CIE.	Comparó el impacto en los resultados perinatales del tratamiento con AUCD (intervenido) vs placebo (controles)	Obito: 0/8 vs 1/7 en el grupo de intervenidos vs controles.
Roncaglia 2002	Italia. Intervención de casos prospectivos. Mujeres embarazadas (N=218) con CIE y series históricas	Comparó el efecto de un protocolo de manejo para CIE utilizando la amnioscopia, PSS, ILA, inducción de TDP a las 37 semanas (intervención) vs controles históricos sobre los resultados obstétricos.	Obito: 0/218 vs 14/888 en los grupos intervenidos vs placebo respectivamente (P=0.045).

Tabla 4. Impacto del manejo de la CIE en óbito y mortalidad perinatal. Tomado de la publicación de Ezme V. Menezes¹¹⁷ ECA: estudio controlado aleatorizado. CIE: colestásis intrahepática del embarazo. SAME: s-adenosyl-l-methionina. AUCD: ácido ursodexosólico. MP: muerte perinatal. NS: no significativo. PSS: prueba sin estrés. ILA: índice de líquido amniótico.

Lee y cols,¹¹⁸ en un estudio retrospectivo analizaron si el nacimiento a las 37 semanas de gestación alteró los resultados perinatales adversos en pacientes latinas con CIE. Las pacientes se clasificaron en 3 grupos de acuerdo a la concentración de ácidos biliares totales (ABT): <20mmol/L (CIE leve), 20-<40mmol/L (CIE moderada), >40mmol/L (CIE severa). No se observó meconio en los nacimientos de pacientes con CIE leve, pero se encontró en 18% de los pacientes con CIE moderada y severa. El riesgo de presentar meconio incrementó de manera lineal, con un riesgo de 19.7% por cada aumento de la concentración de los ABT de 10mmol/L (P=0.001). Independientemente de la presencia de meconio, éste no se encontró asociado a resultados perinatales adversos entre las formas moderadas y severas de CIE. Se concluyó en este estudio, que existe una asociación entre la presencia de meconio y las formas moderadas y severas de CIE. El nacimiento a las 37 semanas se asoció con un menor riesgo de resultados adversos por CIE en todas las pacientes, incluyendo aquellas con mayores concentraciones de ABT.

A pesar de los diversos tratamientos actuales y sus conocidos mecanismos de acción, hasta la fecha no se ha observado un efecto relevante sobre los resultados perinatales adversos, esto se explicaría probablemente porque las concentraciones de los ABT en la circulación tienen un mayor impacto sobre el feto o a que aún existen mecanismos desconocidos sin identificar.

CONCLUSIONES

De la lectura y análisis de los trabajos de investigación obtenidos en nuestra búsqueda bibliográfica, se pueden sustraer las siguientes conclusiones relevantes:

- La CIE es una patología que aparece exclusivamente durante la gestación, preferentemente en el último trimestre, resolviéndose en el puerperio.
- En general el curso para la madre es benigno, sin representar riesgo hepático a largo plazo, no siendo así para el feto ya que se le ha asociado a diversos desenlaces adversos.
- Es destacable el hecho de que la CIE es una enfermedad fisiopatológicamente multifactorial, en la que se han demostrado influjos de tipo genético así como influjos hormonales y ambientales. Su etiología aún no es suficientemente clara, pero cada vez más se han podido comprender los factores asociados a ella gracias a los avances en la medicina molecular.
- Dentro de las manifestaciones clínicas, el prurito es el indicador clínico cardinal, localizado principalmente en palma y plantas. Las manifestaciones dermatológicas son inespecíficas e inconstantes, sin embargo sea que estas existan o no, ante la presencia de prurito pertinaz deben realizarse los exámenes correspondientes para investigar la CIE.
- No existen criterios ampliamente acreditados sobre los estudios útiles para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, se acepta que los estudios de rutina deben ser las PFH y la medición de la concentración de los ABT, sin que existan tampoco puntos de cortes estandarizados en las concentraciones séricas para su uso como método diagnóstico. Esto refleja la necesidad de normar los criterios diagnósticos, así como el uso de instrumentos para la estadificación de la sintomatología como lo es el prurito.
- Es importante destacar que ante un cuadro clínico sugestivo con exámenes de laboratorio normales, se deben repetir estos estudios posteriormente, ya que pueden alterarse después de la aparición de las manifestaciones clínicas iniciales.
- Con el tiempo, el tratamiento que ha tenido más aceptación es el AUDC, el cual ha demostrado el mayor impacto en la disminución sérica sobre las enzimas hepáticas y la concentración de los ABT. Este medicamento también es efectivo en el alivio del prurito, sin observarse efectos adversos en el feto; sin embargo no existe aún evidencia en la que se sustente un mejor resultado perinatal.
- Existe la necesidad de realizar estudios aleatorizados controlados que puedan evaluar las diferentes formas de intervención con la intención de evidenciar los beneficios del tratamiento.

- A pesar de los diversos tratamientos actuales, hasta la fecha no se ha observado un efecto relevante sobre los resultados perinatales adversos. Lo cual podría deberse a que las concentraciones de los ABT en la circulación tienen un mayor impacto sobre el feto o a que aún existen mecanismos desconocidos sin identificar
- El acuerdo general es que las diferentes formas de vigilancia fetal no han presentado mayor relevancia en la prevención de la muerte fetal, y sólo el monitoreo regular de las transaminasas y los ABT es lo que podría ofrecer un referente teórico al momento de decidir una conducta obstétrica.
- Para la resolución de la gestación no existe una vía de nacimiento que haya demostrado un mayor beneficio, sin embargo hoy en día lo recomendado es el programar el nacimiento fetal una vez alcanzado el término del embarazo, siendo la cesárea la vía de nacimiento más frecuentemente utilizada.
- Se debe insistir en la valoración de los antecedentes patológicos u obstétricos, ya que estos pueden estar relacionados a la enfermedad. Y sobre todo, debemos aprender a pensar en ella ante la presencia de datos de sospecha.
- A pesar de los progresos notables en el entendimiento de su patogénesis, esto aún no nos ha sido de mayor utilidad para la predicción del curso de la enfermedad.
- En síntesis, podemos concluir que aún falta mucho por investigar, sobre las diversas facetas de la CIE, ya que hasta la fecha no contamos con consensos establecidos sobre criterios diagnósticos, de tratamiento, así como del seguimiento y vigilancia materno-fetal. De igual manera, la terapéutica debe normarse en estas pacientes, ya que por el momento no existe suficiente evidencia a favor del fármaco óptimo.

REFERENCIAS

1. Kroumpouzou G, Cohen L. Specific dermatosis of pregnancy: an evidence-based systematic review. *A Journal Obstet Gynecol* 2003; 188: 1083-92.
2. Leslie K, Resnikov L, Simon F, Fennessey P, Reyes H, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 372-6.
3. Nichols A. Cholestasis of pregnancy a review of the evidence. *J Perinat Neonat Nurs* 2005; 19: 217-225.
4. Mullaly B, Hansen W. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature. *Obstet Gynecol S* 2001; 57:47-52.
5. Guntupalli S, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 2005; 33: S 332-339.
6. Caughey AB. Cholestasis of pregnancy: in need of a more rapid diagnosis. *J Perinatol* 2006; 26: 525-6.
7. Svanborg A. A study of recurrent jaundice in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1954; 33: 434-444.
8. Thorling L. Jaundice in pregnancy; a clinical study. *Acta Med Scand Suppl* 1955; 302: 1-123.
9. Koivurova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, Tuomivaara L, Järvelin MR. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod* 2002; 17: 2897-2903
10. Kondrackiene J, Kupciskas L. Liver diseases unique to pregnancy. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 337-45.
11. 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: 527-32.
12. Reyes H, González MC, Ribalta H, Aburto J, Matus C, Schramm G, et al. Prevalence of cholestasis intrahepatic of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-93.
13. Riely AC, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 167-76.
14. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94:189-193
15. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, Segovia N, Molina C, Arce S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989;9: 84-90
16. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049-66.
17. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107-13.
18. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26.

19. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-26
20. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, Klein K, Schaeffeler E, Nussler AK, et al. Interindividual variability of canalicular ATP-Binding cassette (ABC)-Transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006; 44: 62-74.
21. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 241-52.
22. Stieger B. Recent insights into the function and regulation of the bile salt export pump (ABCB11). *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 176-81.
23. Reyes H. Sex Hormones and Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Hepatology* 2008; 17:376-9.
24. Meyers M, Slikker W, Pascoe G. Characterization of cholestasis induced by estradiol 17-beta-D-glucuronide in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 4: 87-93.
25. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000; 118: 422-430.
26. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676-681.
27. Doshi S, Zucker SD. Liver emergencies during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 32: 1213-27.
28. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Mu"lleger RR. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Dermatol* 2007; 143: 757-62.
29. Creasy RK, Resnik R, Iams JD. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 6th edition, Saunders, Philadelphia, United States 2009.
30. Kenyon AP, Shennan A. Pruritus may precede a normal liver function test in pregnancy women's with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001; 108: 1190-95.)
31. Hay JE. Liver Disease in Pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067-76.
32. Russell DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 137-174
33. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 2003; 83: 633-671
34. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 540-543
35. Fulton IC, Douglas JG, Hutchon DJ, Beckett GJ. Is normal pregnancy cholestatic? *Clin Chim Acta* 1983; 130: 171-176
36. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 240-245
37. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91: 825-829

38. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 31-38
39. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587
40. Sjövall K, Sjövall J. Serum bile acid levels in pregnancy with pruritus (bile acids and steroids 158). *Clin Chim Acta* 1966; 13: 207-211.
41. Kenyon AP, Shennan A. Obstetric Cholestasis. *Fet Mat Med Rev* 2009; 20: 119-42.
42. Heikkinen J. Effect of a standard test meal on serum bile acid levels in healthy nonpregnant and pregnant women and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Clin Res* 1983; 15: 183-188
43. Laatikainen T. Postprandial serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Ann Clin Res* 1978; 10: 307-312
44. Thomassen PA. Urinary bile acids in late pregnancy and in recurrent cholestasis of pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1979; 9: 425-432.
45. Shaw D, Frohlich J, Wittmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
46. Laatikainen T, Ikonen E. Serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 313-318
47. Zecca E, Costa S, Lauriola V, Vento G, Papacci P, Romagnoli C. Bile acid pneumonia: a "new" form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics* 2004; 114: 269-272
48. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1283-1286.
49. Knapen MF, Peters WH, Mulder TP, Steegers EA. A marker for hepatocellular damage. *Lancet* 2000; 355: 1463-1464.
50. Joutsiniemi T, Leino R, Timonen S, Pulkki K, Ekblad U. Hepatocellular enzyme glutathione S-transferase alpha and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 1280-1284
51. Johnson P. Studies in cholestasis of pregnancy with special reference to lipids and lipoproteins. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1973; 27: 1-80
52. Nikkilä K, Riikonen S, Lindfors M, Miettinen TA. Serum squalene and noncholesterol sterols before and after delivery in normal and cholestatic pregnancy. *J Lipid Res* 1996; 37: 2687-2695.
53. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 106-114.
54. Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, Matsumoto AM, Lee SP. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359-365.
55. Tsimoyiannis EC, Antoniou NC, Tsaboulas C, Papanikolaou N. Cholelithiasis during pregnancy and lactation. Prospective study. *Eur J Surg* 1994; 160: 627-631.

56. Kirkinen P, Ylöstalo P, Heikkinen J, Mäentausta O. Gallbladder function and maternal bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18: 29-34.
57. Ylöstalo P, Kirkinen P, Heikkinen J, Mäentausta O, Järvinen PA. Gall bladder volume and serum bile acids in cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 59-61.
58. Ylöstalo P, Kirkinen P, Heikkinen J, Mäentausta O. Gallbladder volume in cholestasis of pregnancy. *N Engl J Med* 1981; 304: 359.
59. Ikonen E. Jaundice in Late Pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964; 43 Suppl 5: 1-130.
60. Eliakim M, Sadovsky E, Stein O, Shenkar YG. Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy. Report of five cases and electron microscopic observations. *Arch Intern Med* 1966; 117: 696-705.
61. Jiang ZH, Qiu ZD, Liu WW, Liu YH, Wang QN, Miao HZ, Zhou ZC, Wu XL, Xu BY, Gu CH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and its complications. Analysis of 100 cases in Chongqing area. *Chin Med J (Engl)* 1986; 99: 957-960.
62. Eloranta ML, Heinonen S, Kirkinen P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy has no effect on maternal serum second trimester alpha-fetoprotein and hCG. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 548-552.
63. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines (RCOG) 2006; 43: 1-12.
64. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001; 35: 134-46.
65. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998; 4: 165-78.
66. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, González MC, Hernández I, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-47.
67. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 1022-8.
68. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995; 37: 580-4.
69. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 133-40.
70. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1205-7.
71. 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: 131-5.

72. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández 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: 548-55.
73. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399-1405.
74. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *Hepatol* 1998; 28: 91-8.
75. 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: 544-51.
76. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001; 33: 504-8.
77. Azzaroli F, Mennone A, Feletti V, Simoni P, Baglivo E, Montagnani M, et al. Clinical trial: modulation of human placental multidrug resistance proteins in cholestasis of pregnancy by ursodeoxycholic acid. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1139-46.
78. Rodrigues CM, Marin JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut* 1999; 45: 446-52.
79. 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* 1998; 28: 829-39.
80. Gorelik J, Shevchuk AI, Diakonov I, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2003; 110: 467-74.
81. Kaupila A, Jouppila P, Karvonen P, Tuimala R, Ylikorkala O. Effect of dexamethasone on blood levels of ACTH, cortisol, progesterone, estradiol and estriol during late pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1976; 14: 177-81.
82. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 109-11.
83. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, Tribe RM, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynecol* 2006; 26: 110-4.
84. Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalusy U, Gumhold J, et al. Complementary stimulation of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* 2005; 129: 476-85.
85. Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na⁺, K⁺-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 1983; 3:12-7.
86. Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M, Rovagnati P, Galli-Kienle M. Ethinylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: prospective

- effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80:154-8.
87. Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990; 37: S122-5.
 88. Ribalta J, Reyes H, González MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084-9.
 89. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-162
 90. Lutz EE, Margolis AJ. Obstetric hepatitis: treatment with cholestyramine and interim response to steroids. *Obstet Gynecol* 1969; 33: 64-71
 91. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169-170.
 92. Riikonen S, Savonius H, Gylling H, Nikkilä K, Tuomi AM, Miettinen TA. Oral guar gum, a gel-forming dietary fiber relieves pruritus in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 260-264
 93. Kaaja RJ, Kontula KK, Rähä A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 178-181
 94. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2088-9.
 95. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006, 34:383-391.
 96. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 100:167-170.
 97. Alonso R, Melenko B, Ivakovic, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
 98. Owaidah A, Ouzounian J, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-959.
 99. Kenyon AP, Shennan A. Obstetric cholestasis. *Fet Mat Med Rev* 2004; 15: 247-72.
 100. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1:870-72.
 101. Fisk NM, Storey GNB. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *BJOG* 1988; 95: 1137-143.
 102. Vega J, Saez G, Smith M, Agurto M, Morris NM. Risk-factors for low-birth-weight and intrauterine growth-retardation in Chile. *Rev Med Chil* 1993; 121: 1210-19.

103. González MC, Reyes H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84–90.
104. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal-disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905–21.
105. Alsulyman O, Ouzounian J, Castro MA, Paul R, Goodwin TM. Cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 393.
106. Laatikainen TJ. Fetal bile-acid levels in pregnancies complicated by maternal intrahepatic cholestasis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 852–56.
107. Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile-acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211–15.
108. Altshuler G, Hyde S. Meconium-induced vasocontraction – a potential cause of cerebral and other fetal hypoperfusion and of poor pregnancy outcome. *J Child Neurol* 1989; 4: 137–42.
109. Zecca E, De Luca D, Marras M, Caruso A, Bernardini T, Romagnoli C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress síndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669-72.
110. Glantz A, Marschall HU, Mattson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
111. Medina-Lomeli JM, Medina-Castro N. Colestasis intrahepatica del embarazo, un riesgo fetal impredecible: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 486-8.
112. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel H-D, Gintautas V, Kupcinskis L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007; 46: 6226-30.
113. 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: 890-5.
114. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 803-4.
115. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991; 19: 351–55.
116. Guerra F, Guzman S, Campos G. Evaluation of maternal and fetal blood flow indices in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59: 17–21.
117. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Review of interventions. Reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009; 9: 1186-1471.
118. 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: 341–345.