



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**RESULTADOS PERINATALES Y MATERNOS ADVERSOS EN
COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA “ISIDRO
ESPINOSA DE LOS REYES”**

T E S I S

**Que para obtener el título de
ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO FETAL**

PRESENTA:

Dra. Daniela Lemionet Escanero

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACION**

Dra. Sandra Acevedo Gallegos

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Sandra Acevedo Gallegos



Ciudad de México, México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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).

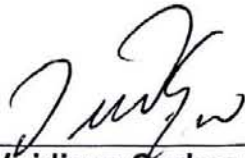
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACION DE TESIS:

Resultado perinatales y maternos adversos en colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

PRESENTA:

Dra. Daniela Lemionet Escanero



Dra. Viridiana Gorbea Chávez
Director de educación en ciencias de la salud



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesor titular del curso de Medicina Materno Fetal INPER



Dr. Juan Manuel Gallardo Gaona
Director de tesis
Profesor del curso de Medicina Materno Fetal INPER



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Asesor metodológico
Profesor del curso de Medicina Materno Fetal INPER



Índice

Introducción	3
Planteamiento del problema	3
Marco teórico	4
Justificación	16
Objetivos	16
Material y métodos	17
Aspectos éticos	21
Resultados	21
Discusión	30
Conclusiones	33
Anexo 1 (algoritmo diagnóstico)	35
Anexo 2 (algoritmo interrupción)	36
Bibliografía	37



Introducción

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una patología que aparece durante la gestación, preferentemente en el último trimestre. Es un enfermedad rara que su incidencia varía según diferentes factores y va desde 0.32% hasta 5.6%. Como sintomatología característica se considera la presencia de prurito de predominio en palmas y plantas y elevación de ácidos biliares. Aún se desconoce la etiología, pero se ha asociado a una función hepática deficiente para el metabolismo de ácidos biliares por lo que para su diagnóstico se utiliza la determinación sérica materna de ácidos biliares así como la determinación de enzimas hepáticas. La tasa de recurrencia en embarazos posteriores es de 60-70%. No se asocia con complicaciones maternas y el cuadro revierte dos a ocho semanas después de la terminación del embarazo. Esta patología se ha visto asociada a desenlaces perinatales adversos como parto pretérmino, óbito, líquido meconial, asfixia perinatal, etc., por lo que se considera una gestación de alto riesgo.

Por lo anterior resulta importante el estudio de la CIE y aún existen muchas dudas al respecto de esta entidad. Al revisar la literatura encontramos que no existe evidencia clara de algunas de las características con las que se le ha asociado y que tampoco existe un consenso para su diagnóstico y tratamiento.

Con este trabajo se buscó conocer los desenlaces perinatales asociados a CIE, así como el manejo en el Instituto Nacional de Perinatología, también se realizó una revisión de la literatura de esta patología para proponer algoritmos de diagnóstico y tratamiento en el INPer

Planteamiento del problema

En el 2009 se publicó en el Instituto Nacional de Perinatología la relación que existe entre la colestasis intrahepática del embarazo y algunos desenlaces perinatales adversos. En este trabajo también se analizó el valor diagnóstico de las enzimas hepáticas, así como el mejor tratamiento disponible en el Instituto para dicha patología. Sin embargo, recientemente se han publicado varios estudios con nueva información respecto a la CIE, por lo que es necesario actualizar y completar la información previamente revisada. Además en el Instituto Nacional de Perinatología no existen unos lineamientos que orienten a cerca del diagnóstico o del tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo



Marco teórico

DEFINICION

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una enfermedad hepática asociada al embarazo. Es la patología hepática más frecuente en mujeres embarazadas¹. Esta patología se caracteriza por prurito en ausencia de dermatosis y alteración en las pruebas de función hepática, cuando ninguna de las anteriores tiene alguna otra explicación y se resuelve al término del embarazo². La importancia clínica de la colestasis intrahepática recae en los daños potenciales al feto que pueden incluir: parto pretérmino, parto pretérmino iatrogénico y muerte fetal. También puede haber morbilidades maternas secundarias al prurito intenso y como consecuencia de la falta de sueño³

PREVALENCIA

La prevalencia de esta patología es variable ya que es influenciada por los factores genéticos y ambientales^{3,4}. La prevalencia en Estados Unidos es de 0.001%-0.32% y en Chile 4%. Sin embargo en la segunda mitad del siglo 20 algunas regiones han disminuido su prevalencia de colestasis intrahepática del embarazo. Por ejemplo entre 1960 y 1990 Chile disminuyó su prevalencia de 14% a 4%. Sin embargo, en el mismo periodo, Escandinavia aumentó su incidencia de 0.1% a 1.5%. No se conoce la prevalencia de esta patología en México, en población hispanica residente en Los Ángeles, California la incidencia es de 5.6%⁵. En el Instituto Nacional de Perinatología la incidencia de colestasis intrahepática del embarazo es de 0.1%³

FISIOPATOLOGIA

La colestasis se clasifica en extrahepática, cuando existe un impedimento mecánico para el drenaje de la bilis en los grandes ductos del sistema biliar, e intrahepática, cuando se encuentra trastornado cualquiera de los mecanismos implicados en la síntesis de los ácidos biliares dentro del hepatocito, o en su secreción desde éste hacia el sistema canalicular⁶



Se han reportado algunos factores de riesgo como la etnia, la historia familiar de CIE, hepatitis C, antecedentes de CIE en embarazos anteriores, gestaciones múltiples y edad materna superior a los 35 años. Existen algunos factores que podrían jugar un rol en la fisiopatología de la CIE como el medio ambiente, las deficiencias nutricionales, variaciones genéticas y cambios hormonales². Se ha visto que la prevalencia de CIE puede estar en relación con los cambios estacionales y ser más frecuente en invierno. En cuanto a las deficiencias nutricionales, el déficit de selenio ha sido el más investigado. Una deficiencia en este mineral puede llevar a la formación defectuosa de la bilis o a una alteración en la secreción por ser un cofactor de varias enzimas hepáticas oxidativas⁵

Los ácidos biliares se secretan desde el hepatocito hacia el canalículo biliar a través de la membrana canalicular, por medio de un transportador dependiente de ATP codificado en el gen **ABCB 11**, llamado bomba canalicular exportadora de sales biliares o **BSEP**. Existe también una bomba exportadora de fosfolípidos conocida como **MDR3**, que está codificada en el **gen ABCB4**, por último, existe un transportador de amino-fosfolípidos conocido como **FIC1** codificado en el gen **ATP8B1**^{2,6}. Se han realizados estudios para la investigación de las mutaciones o polimorfismos de cualquier de estos genes ya que pueden conducir a problemas en la secreción de ácidos biliares y producir colestasis. Mutaciones en el gen ABCB4 pueden alterar el tráfico de ácidos biliares y en consecuencia aumentar la concentración de los mismos. Las mutaciones en el gen ABCB 11, puede tener un papel en la patogenia de la CIE⁷. Huang y colaboradores han demostrado una menor actividad en la BSEP en placentas de pacientes con CIE. Se han descrito tres variantes de colestasis hereditarias: la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1, cuya fisiopatología obedece a mutaciones del gen **ATP8B1**. La tipo 2, en la que hay una disfunción de la BSEP, y obedece a mutaciones del gen **ABCB11**. Y la tipo 3, que involucra a la proteína MDR3 por mutaciones del gen **ABCB4**⁶.

Se ha observado una regulación a la alza de genes placentarios involucrados en la apoptosis, lo cual sugiere que la apoptosis del trofoblasto puede estar involucrada en CIE⁸. Otras líneas de investigación sugieren que la CIE puede ser secundaria a una alteración de hormonas esteroideas. Esto ha sido sustentado ya que la CIE sucede más frecuente en el tercer trimestre, que es cuando los niveles de estrógenos se encuentran al máximo⁹. También se han reportado casos de colestasis con el uso de anticonceptivos orales. Además la CIE se resuelve espontáneamente posterior a la resolución del embarazo, que es cuando se normalizan los niveles hormonales. Por último, parece haber una alteración en el metabolismo y excreción de la progesterona en pacientes con CIE. Una gran cantidad de estas hormonas puede resultar en una saturación de las enzimas hepáticas y de los transportadores utilizados normalmente para la excreción de la secreción biliar⁵



Los ácidos biliares pueden causar vasoconstricción en las venas placentarias y alteración en la morfología y función de la misma. En las placentas de ratas con CIE se observó que los ácidos biliares alteraban el sistema antioxidante e inducían daño oxidativo. Se cree que el daño oxidativo puede estar involucrado en la patogenia de la CIE. Las autopsias de los óbitos de las pacientes con CIE sugieren que la placenta sufrió daños por hipoxia aguda. De hecho la hipoxia aguda podría explicar la fuerte asociación entre las contracciones uterinas, que actúan como un reto anoxico para el feto, y la muerte fetal in útero en mujeres con CIE. En pacientes con CIE el ambiente patológico de la placenta la hace más vulnerable a la hipoxia aguda y a daños por reperfusión. La alteración en la función placentaria contribuye al desenlace perinatal adverso. Wei y colaboradores analizaron la expresión placentaria de tres genes relacionados con la regulación de la hipoxia en pacientes con CIE. Compararon la placenta de 20 pacientes con CIE y 20 pacientes con cesárea electiva. Demostraron que la CIE tiene una regulación a la alza del factor inducible de hipoxia (HIF-1 α) posiblemente activando la vía de la proteína de respuesta al daño del DNA (REDD1) y mTOR, alterando también el metabolismo de la glucosa. Estos hallazgos son compatibles con la respuesta adaptativa de la placenta a la hipoxia.¹⁰

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo se basa en la combinación de prurito y alteración de las pruebas de función hepática^{3,11}

El principal motivo de consulta es el prurito que se describe clásicamente como generalizado con predominio en palmas y plantas y de presentación nocturna⁵. El prurito en el embarazo se presenta en el 23% de las pacientes de las cuales solo una pequeña proporción tendrá CIE, por lo que es importante descartar otras causas de prurito. Es necesario revisar cuidadosamente la piel para diferenciar las huellas de rascado, presentes en la CIE, de otras patologías dermatológicas como eccema o atopia del embarazo. Si se encuentra una erupción hay que considerar la enfermedad de PUPPE (pápulas y placas urticarianas pruriginosas del embarazo)³. El prurito se suele resolver en el posparto mediato, sin embargo puede recurrir en el 40-60% de los casos. El prurito es causado por la concentración elevada de ácidos biliares en la piel, se desconoce cómo estos ácidos causan prurito; se sugiere que es por liberación de histamina o proteasas lisosomales en la piel, otra posibilidad puede ser el efecto directo sobre el sistema nervioso central o en las terminaciones nerviosas periféricas. Se ha postulado un mecanismo hormonal por el efecto de estrógenos y progesterona, que inhibe la secreción biliar y la acción de la enzima glucuronil-transferasa, en personas genéticamente susceptibles¹²



No existe un consenso en cuanto a los niveles anormalmente elevados en las pruebas de función hepática. Sin embargo la elevación de transaminasa, gama glutamiltransferasa o ácidos biliares sin explicación aparente debería ser necesario para sustentar el diagnóstico de colestasis intrahepática¹³. La fosfatasa alcalina durante el embarazo suele ser de origen placentario por lo que su elevación no refleja la función hepática³. Puede observarse una elevación leve de las enzimas hepáticas en 20 a 60% de las pacientes. Las concentraciones séricas de alaninoaminotransferasa (ALT) y aspartatoaminotransferasa (AST) raramente duplican los valores normales; la elevación puede ocurrir antes o después que la elevación de los ácidos biliares. Se cree que la TGP es un indicador más sensible de la enfermedad que la TGO, porque su incremento suele ser más marcado⁶. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en 2009, donde se estudiaron 50 pacientes con colestasis intrahepática en comparación con un grupo control de 51 pacientes, se calculó la sensibilidad y especificidad de las enzimas hepáticas: TGO 31 U/L sensibilidad 84.1%, especificidad 90%, TGP 34 U/L: sensibilidad 86.4%, especificidad 80%, BT 0.69 mg/dl sensibilidad 65.9%, especificidad 64%, DHL 160 U/L: sensibilidad 63.6%, especificidad 64%.¹⁴. También se han observado concentraciones elevadas de gamma glutamiltransferasa en 30% de las pacientes con colestasis del embarazo, y cuando éste es el caso, se asocia con otras alteraciones de las pruebas de función hepática. Se ha propuesto que su elevación se asocia con gran daño hepatocelular. Las bilirrubinas son normales en la mayoría de los casos y tienen un valor limitado en su diagnóstico y seguimiento; sin embargo, cuando se elevan es a expensas de la forma conjugada, con una incidencia que puede ser, incluso, de 25%, y sus concentraciones llegan a alcanzar 6 mg/dL⁶.

Es importante realizar una historia clínica detallada, en busca de usos de drogas, para descartar otras causas de elevación de las pruebas de función hepática. No se ha establecido el punto de corte para determinar anomalía en las pruebas de función hepática por lo que se sugiere utilizar los límites altos específicos para el embarazo. Para la TGO, TGP y bilirrubinas, el límite normal alto durante el embarazo es 20% menor al rango de las pacientes no embarazadas³

La elevación de ácidos biliares es la alteración de laboratorio más sensible y más frecuentemente encontrada en pacientes con CIE. Los ácidos biliares suelen incrementarse durante el tercer trimestre⁵. Brites propone que los marcadores más útiles para el diagnóstico de la enfermedad son los ácidos biliares totales y los índices de ácido cólico-quinodeoxicólico y de glicina-aurina. Las concentraciones propuestas para diagnóstico son de cifras mayores de 11µmol/L¹⁵. No hay consenso de si la elevación de los ácidos biliares séricos precede al inicio de los síntomas; sin embargo, existen reportes de mujeres con ácidos biliares elevados antes de la aparición de los síntomas o de otras alteraciones bioquímicas. Chen y colaboradores en 2013 demostraron una diferencia en los ácidos biliares aumentados dependiendo de la severidad de la CIE. De tal manera que los diferentes tipos de ácidos biliares podrían ser biomarcadores útiles para



la clasificación de la CIE. La implementación de los diferentes tipos de ácidos biliares a la práctica clínica, podría permitir al médico determinar el manejo apropiado para la CIE basado en el grado de severidad¹⁶. Es importante recalcar que los niveles normales de ácidos biliares no excluye el diagnóstico de CIE³ ya que los niveles de ácidos biliares en mujeres con CIE se sobreponen con los niveles normales de los mismos¹⁶.

También pueden haber otras alteraciones de laboratorio: GGT >40 UI/l, Colesterol: >300 mg (sobre todo LDL) y triglicéridos: 150 mg, Tiempo de protrombina <70%³

Hoy día aún no existe un consenso mundial de los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Sin embargo, según las guías del Royal College of Obstetricians and Gynecologists actualizadas en 2013³ se recomienda la realización de pruebas de función hepática (medición de transaminasas, gamma-glutamilttransferasa, bilirrubinas y ácidos biliares totales); y si estas resultan normales y el prurito es persistente, recomiendan repetir las pruebas cada 1-2 semanas, así como una última medición a partir de 10 días después del nacimiento, para confirmar su normalización (recomendación C). También recomiendan excluir otras causas de prurito y disfunción hepática. Se sugiere realizar: perfil de hepatitis A, B y C, pruebas de detección del virus de Epstein Barr y citomegalovirus, estudios de autoinmunidad para hepatitis crónica y cirrosis biliar primaria (anticuerpos anti-músculo liso y anti-mitocondriales) y ultrasonido hepático¹⁷.

En el Instituto Nacional de Perinatología el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo se realiza con los datos clínicos característicos el prurito y con elevación de enzimas hepáticas, principalmente TGP.

DESENLACE PERINATAL

Como se mencionaba previamente la importancia del estudio de la CIE radica en la asociación con una alta morbi mortalidad perinatal. Se ha reportado una frecuencia de muerte perinatal que va desde el 11 hasta el 20%. También se ha relacionado con otros desenlaces perinatales adversos como el parto pretérmino, presencia de líquido amniótico meconial y óbito cuya frecuencia en estas pacientes se reporta de 1-7%³. A pesar de que no se ha podido establecer predictores del desenlace perinatal adverso, se ha identificado de manera consistente que los ácidos biliares elevados (en especial > 40 mmol/L) se han relacionado con mayores tasas



de complicaciones fetales^{1,18}. Se desconoce el mecanismo por el cual se desarrollan los diferentes desenlaces obstétricos adversos.

El mecanismo de muerte fetal aún es desconocido. Existen varios estudios que han investigado los posibles mecanismos. En ratas se ha demostrado que la exposición a taurocolato provoca arritmias y alteración en la contractilidad cardíaca. Por lo tanto una de las teorías es que la muerte fetal en CIE sea a consecuencia de una falla cardíaca aguda causada por aumento de taurocolato fetal. Otro estudio demostró constricción de las venas placentarias por la exposición a colato. Dicha constricción pudo haber llevado a la interrupción abrupta del flujo sanguíneo hacia el feto y conducir a la asfixia fetal la cual conlleva al último a la muerte fetal^{5,19}. En el 2013 se realizó un estudio en población Sueca de 12 años de seguimiento²⁰, en donde se reclutaron 1 213 668 partos únicos con una incidencia de CIE del 0.32-0.58%. No se encontró aumento en el riesgo de óbito en las pacientes con CIE en comparación con pacientes sanas (aOR 0.92, IC 95% 0.52-1.62), en especial en las pacientes que tuvieron una interrupción temprana del embarazo. Browsers y colaboradores en el 2015 compararon el desenlace obstétrico en un grupo de pacientes con CIE. Las pacientes fueron clasificadas según la gravedad de la colestasis en leve, moderada y severa, dependiendo de los niveles de ácidos biliares (10-39 mmol/L, 40-99 mmol/L y > 100 mmol/L respectivamente). Los autores reportan únicamente 2 muertes in utero (0.9%). Ambos óbitos ocurriendo dentro del grupo de CIE severa¹. En el año 2014 se realizó, en el Reino Unido, un estudio prospectivo para determinar los desenlace perinatales en pacientes cursando CIE severa (ácidos biliares >40 mmol/L). Este estudio ha sido hasta ahora el estudio más grande realizado en este tipo de pacientes. Se incluyeron 713 pacientes y se reportó una incidencia de 1 en 1000 partos. En el caso de los óbitos se detectaron 10/664; 1.5% VS 11/2205; 0.5%, en grupo control, con un OR ajustado de 2.58, IC 95% 1.03-6.49²¹. A pesar de que existe una correlación entre la elevación de ácidos biliares y el óbito fetal, no se sugiere la medición de ácidos biliares en pacientes sin otros datos clínicos de CIE²². Williamson y colaboradores reportaron que en el 90% de los casos, los óbitos ocurren después de las 37 semanas de gestación²³. Se desconoce si existe un punto de corte de niveles de ácidos biliares que este más relacionado con desenlace perinatal adverso. Se ha implementado 40 mmol/L como punto de cohorte, sin embargo se han reportado óbitos con cifras menores de ácidos biliares⁵. Algunos autores así como el RCOG mencionan que a nivel hospitalario el riesgo de óbito en pacientes con CIE, en comparación con la población general, es bajo (nivel de evidencia B)³

Varios estudios han demostrado que los ácidos biliares aumentados, aumenta la sensibilidad y expresión de los receptores de oxitocina en el miometrio humano, lo cual podría explicar el mecanismo del parto pretérmino en paciente con CIE¹. En un estudio prospectivo donde se estudiaron 713 pacientes con CIE severa (ácidos biliares > 40 mmol/L) en comparación con el grupo control, se observó que las pacientes con CIE severa tuvieron un parto antes que las



pacientes del grupo control, con una diferencia de 2.12 semanas (IC 95% [1.98-2.27]) También hubo un incremento significativo en los partos preterimos espontáneos y iatrogénicos. La mayoría de los partos pretérmino fueron iatrogénicos con 17% en el grupo de pacientes con CIE en comparación con 2.7% de las pacientes del grupo control (inducido o electivo) (OR 7.39, IC 95% [5.33-10.25]). Las diferencias en las tasas de parto pretérmino continuaron siendo significativas aun después de realizar el ajuste de variables confusoras como edad materna, índice de masa corporal y ocupación. Estos resultados pueden ser el reflejo de la preocupación de los médicos respecto al desenlace perinatal adverso en pacientes con CIE y por lo tanto deciden la inducción del parto antes de las 37 semanas de gestación²¹. En otro estudio se observó que la edad promedio al parto fue de 37.5 semanas de gestación, en las pacientes con CIE. A la mayoría de las pacientes con CIE se les indujo el parto: 17% antes de las 37 semanas de gestación y 58% de las pacientes después de las 37 semanas²⁴. Se realizó un estudio de cohorte en Turquía⁴, que incluyó a 3710 mujeres de las cuales 32 con CIE. Se observó una correlación negativa entre la elevación de ácidos biliares y las semanas de gestación ($r=-0.409$, $p=0.038$). El Royal College of Obstetricians and Gynecologists recomienda que se evalúen los riesgos y beneficios de la interrupción antes de las 37 semanas en pacientes con CIE³. En este estudio se recomienda la interrupción del embarazo antes de las 37 semanas de gestación en pacientes con CIE y otras comorbilidades, ya que la tasa de óbitos en estas pacientes fue de 1.5% (OR 3.05; IC 1.29-7.21) y el aumento al doble de los ácidos biliares se relacionó con un aumento de 200% de muerte fetal in utero²⁴. Un estudio de 60 pacientes estudiadas de manera retrospectiva demostró que los niveles de ácidos biliares y el inicio temprano del prurito en la gestación son predictores independientes de parto pretérmino. (OR 2.13, 95% IC 1.13–3.25 y OR 1.7, 95% IC 1.23–2.95, respectivamente)²⁵

El meconio se puede explicar por el aumento en la motilidad intestinal secundario a la elevación de ácidos biliares. Se ha demostrado en ratones y en ovejas que la infusión de ácido cólico en el amnios estimuló a que se expulsara el meconio; con lo que se puede explicar la mayor frecuencia de líquido meconial en embarazos con colestasis intrahepática^{12,26}. Aunque la incidencia de meconio es alta en pacientes con CIE no existe evidencia suficiente que relacione el meconio con la muerte neonatal⁵. Acorde a lo comentado previamente, Wikström y col²⁰ no encontraron aumento en el riesgo de muerte neonatal (aOR 0.45, 95% IC 0.15-1.40) en pacientes con CIE en comparación con pacientes sanas. Browsers y colaboradores reportaron una mayor incidencia de líquido amniótico meconial, en las pacientes con casos severos de CIE¹. Igualmente en el Instituto Nacional de Perinatología, la presencia de meconio fue el único desenlace perinatal adverso en el que se demostró significancia estadística ($p=0.002$) entre las pacientes con colestasis intrahepática y los controles¹⁴

Se ha observado una asociación entre colestasis intrahepática del embarazo y fetos grandes para edad gestacional. En una cohorte retrospectiva de 12 años, Wikström y



colaboradores²⁰ reportaron que los recién nacidos de madres con CIE tiene mayor riesgo de ser grandes para la edad gestacional, este riesgo se mantuvo después de realizar el ajuste estadístico para las madres que cursaron con diabetes gestacional (aOR 2.27, IC 95% 2.02-2.55). Se ha propuesto que la CIE puede influir en la programación fetal para enfermedades metabólicas. En una cohorte realizada en Finlandia²⁷ se observó que a los 16 años, los hijos de madres con CIE ya tenían alteraciones en el perfil de lípidos. Los hombres tuvieron un mayor IMC y las mujeres tuvieron un aumento en la circunferencia abdominal y de cadera. En estudios realizados con ratones se observó un aumento de lípidos en la unidad feto placentaria y aumento en el transporte de colesterol transplacentario.

El distress respiratorio también ha sido relacionado con los niveles de ácidos biliares. Estudios realizados en ratones en los que se les inyectó por vía intratraqueal ácidos biliares, presentaron atelectasia, inflamación eosinofílica y formación de membrana hialina. Todos estos efectos fueron revertidos con la administración de surfactante²³. En un estudio reciente de recién nacidos con distress respiratorio inesperado, se asoció a CIE y mejoraron tras la administración de terapia con surfactante⁵

Otro de los desenlaces adversos que se ha visto asociado a CIE es la hemorragia posparto, esto puede ser secundario a la depleción de factores de la coagulación K dependientes por falla hepática. Se ha reportado mayor incidencia de hemorragia posparto en los casos de CIE moderada (ácidos biliares 40-99 mmol/L)⁵. También se ha reportado que existe una asociación entre CIE, diabetes gestacional (aOR 2.81 95% IC 2.32-3.41) y preeclampsia (aOR 2.62, 95% IC 2.32-2.78)^{20,28}. Recientemente se ha observado que las pacientes que cursaron con CIE tienen mayor riesgo de padecer cáncer hepático o de la vía biliar (OR 3.61, IC 95% 1.68-7.77 y 2.62 IC 95% 1.26-5.46, respectivamente)²⁹

EVALUACION DEL BIENESTAR FETAL

El rol de la monitorización fetal anteparto para predecir el bienestar fetal en pacientes con CIE es aún controversial. Ya que la muerte fetal en útero puede ocurrir 24 hrs después de un registro cardiotocográfico normal o incluso a las pocas horas. La reducción del óbito fetal se basa en el manejo activo de las pacientes con CIE, lo cual puede llevar a una mayor tasa de parto pretérmino iatrogénico y peso bajo al nacimiento, como se menciona previamente.



El análisis del doppler mediante el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical y el índice sístole diástole (S/D), es útil en la evaluación de la circulación feto-placentaria y en la predicción de bienestar fetal. La presencia de resistencia placentaria aumentada refleja insuficiencia placentaria, lo cual puede llevar a restricción del crecimiento y asfixia. Zhang y colaboradores realizaron un estudio para valorar el rol del doppler de la arteria umbilical mediante el IP y el índice S/D en relación con el desenlace perinatal en pacientes con CIE³⁰. Se evaluaron de manera retrospectiva 120 pacientes con CIE que se realizaron estudio de doppler 7 días previos a la terminación del embarazo y se comparó con un grupo control. El IP de la arteria umbilical y el índice S/D fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con CIE que en grupo control ($p < 0.001$). También hubo relación entre la alteración del doppler y el desenlace perinatal adverso en las pacientes con CIE. Se asoció el IP anormal y el índice S/D anormal con peso bajo al nacer, parto pretérmino, hipoxia fetal y admisión a UCIN. Estos datos son similares a los publicados por Survi en 2012 donde se encontró una diferencia de 2D entre las mediciones de doppler en pacientes con CIE y el grupo control con resultados estadísticamente significativos³¹. Lo cual sugiere que el doppler de la arteria umbilical puede ser útil en predecir el desenlace perinatal en pacientes con CIE^{30,31}. Sin embargo no se observó correlación estadística entre los niveles de TGO y TGP así como tampoco hubo relación en las alteraciones del doppler con parto pretérmino o con meconio³¹. Sin embargo Zimmermann y colaboradores no encontraron cambios significativos en el Doppler en 15 pacientes con CIE en comparación con el grupo control³². Estas diferencias se pueden deber al tamaño de la muestra o a las diferencias étnicas de las poblaciones.

Ya que no se ha observado restricción del crecimiento en los casos de muerte fetal in utero, se cree que no existe una insuficiencia utero-placentaria en los casos de pacientes con CIE⁵. Lo cual podría explicar porque la vigilancia mediante RCTG no es útil. Survi y colaboradores publicaron un estudio donde se incluyeron 69 pacientes con CIE. Se inició la monitorización fetal anteparto a partir de las 34 SDG e incluía: movimientos del feto registrados diariamente por la madre, perfil biofísico y velocimetría doppler. Se realizó la monitorización fetal semanalmente antes de las 36 SDG y dos veces por semanas hasta la interrupción del embarazo. No se encontraron PSS con alteraciones y todos los embarazos tuvieron un buen perfil biofísico³¹.

El riesgo de desenlace perinatal adverso está asociado a un aumento en los ácidos biliares, lo cual sugiere que los ácidos biliares tienen que ser medidos de manera rutinaria para la vigilancia a diferencia de las recomendaciones establecidas en guías publicadas anteriormente^{3,21}. El desenlace perinatal adverso aumenta 1-2% por cada mmol/L en la concentración de ácidos biliares³. La asociación entre óbito en pacientes con CIE y ácidos biliares > 40 mmol/L es la primera evidencia que justifica la interrupción del embarazo a las 37 semanas ya que los beneficios de la intervención se sobrepone a los riesgos de un recién nacido prematuro²¹.



Estudios que han utilizado el registro cardiotogoráfico fetal computarizado, el ultrasonido para valorar el crecimiento fetal o el Doppler, no llegaron a ninguna conclusión para prevenir el óbito fetal en pacientes con CIE. Por lo que los métodos estándar de vigilancia fetal anteparto, que se basan en detectar insuficiencia placentaria, no son útiles en el manejo obstétrico de la colestasis intrahepática³³. El RCOG no recomienda un método específico de vigilancia fetal antenatal para la predicción de muerte fetal (nivel de recomendación D). Igualmente menciona que el ultrasonido y la cardiotocografía no son métodos confiables para la predicción de muerte fetal (nivel C)³.

INTERRUPCIÓN

En el 2010 Pathak y colaboradores publicaron una revisión de colestasis intrahepática en la que no recomienda la interrupción del embarazo antes de las 37 semanas de gestación de manera rutinaria. Explican únicamente dos indicaciones para la interrupción temprana: 1) prurito materno intenso que no remite a tratamiento farmacológico y 2) antecedente de óbito secundario a CIE con recurrencia de CIE en el embarazo actual⁵. Otros autores como Jain y cols³⁴ han tratado de justificar la interrupción antes de las 37 semanas mediante el análisis de los desenlaces perinatales. En su estudio, se incluyeron 69 pacientes con CIE las cuales se vigilaron de manera estrecha a partir de las 34 semanas de gestación, mediante monitorización de movimientos fetales y perfil biofísico modificado así como monitorización fetal semanalmente o dos veces por semana dependiendo de la edad gestacional (antes y después de las 36 semanas de gestación, respectivamente). Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a dos grupos, dependiendo del momento de interrupción del embarazo: antes de las 37 o después de las 38 semanas de gestación. Las diferencias en los desenlaces perinatales (cesárea, ingreso a UCIN e ictericia neonatal) no fueron estadísticamente significativas. De tal manera que los autores concluyen que no existe una justificación para la interrupción temprana del embarazo en paciente con CIE, siempre y cuando se lleve una vigilancia estrecha de la gestación. Además cabe mencionar que en este estudio no se reportó ninguno óbito. También se ha intentado evaluar el riesgo de muerte fetal por cada semana adicional de manejo expectante. En el estudio publicado por Puljic en 2015³⁵ concluyen que en las pacientes con CIE, la interrupción del embarazo a las 36 semanas, podría reducir el riesgo de mortalidad perinatal en comparación con el manejo expectante, sin embargo hay que valorar las morbilidades asociadas a la prematuridad.

Los resultados publicados por Bull y colaboradores en 2014 confirman que la inducción del parto a las 37 semanas de gestación no previene por completo la muerte fetal in utero, ya que 6 de



10 de los óbitos reportados en el estudio ocurrieron antes de las 37 semanas. Estas es una razón más para monitorizar a las pacientes con laboratorios (en especial ácidos biliares) y utilizar los niveles de ácidos biliares para la interrupción del embarazo³³.

El RCOG no apoya el manejo activo de la CIE a diferencia del colegio American de Ginecología y Obstetricia³⁵. Por lo que Henderson y colaboradores³⁶ realizaron un estudio para aclarar estas diferencias. Se estudiaron 16 artículos publicados entre 1986-2011. Se analizó la CIE como una indicación para interrupción temprana del embarazo y la evolución de los protocolos del manejo activo de la CIE. En el primer grupo de artículos analizados (1967-1983) se observa una mayor muerte perinatal secundaria a secuelas de prematuridad. Este grupo de pacientes desencadenó la creencia de que la CIE se asocia a óbito fetal y por lo tanto se justifica el manejo activo del embarazo. El segundo grupo de artículos incluyó estudios en los que los autores siguieron las recomendaciones de interrupción del embarazo prematuramente y se observó que la diferencia en el riesgo de óbito asociado a CIE y en el riesgo de óbito de la población general no era estadísticamente significativo. Sin embargo no hubo modificaciones en el ámbito médico en cuanto a la interrupción del embarazo antes de las 37 semanas de gestación. Los autores concluyen estar de acuerdo con el RCOG, si existiera una relación entre CIE y óbito fetal, entonces esta asociación clínica no es estadísticamente significativa y por lo tanto no recomiendan la interrupción del embarazo prematuramente. Sin embargo continúa habiendo controversia respecto a la interrupción del embarazo. En un estudio reciente, los autores concluyeron que en las pacientes con CIE la interrupción del embarazo a las 36 semanas reduce la mortalidad perinatal en comparación con el tratamiento expectante. Estos resultados se mantienen si el diagnóstico se realiza después de las 36 semanas de gestación. Sin embargo, lo autores recomienda valorar el riesgo de óbito VS las morbilidades perinatales de los recién nacidos pretérmino³⁵. De tal manera que no existen un consenso mundial respecto a la interrupción del embarazo.

Wikström³⁷ se propuso investigar el riesgo de cesáreas de urgencia y asfixia fetal en paciente con CIE e inducción de trabajo de parto, en comparación con pacientes sanas. El riesgo de cesárea de emergencia en paciente con CIE y trabajo de parto espontáneo en comparación con paciente sin CIE fue el mismo (aOR 1.33 IC 95% 0.6-2.96), tampoco hubo diferencias significativas en el riesgo de asfixia fetal en relación a la presencia o ausencia de CIE. De tal manera que la vía de interrupción se tiene que decidir por indicación obstétrica y no por la patología de base (CIE)



TRATAMIENTO

Se han estudiado diversos tratamientos para la CIE. De manera general, el objetivo del tratamiento es alterar la circulación enterohepática de ácidos biliares para reducir su concentración en sangre materna³⁸. Se espera que esta reducción mejore el desenlace perinatal. Algunos fármacos incluso disminuyen el prurito materno y mejoran la función hepática. Ninguno de los fármacos actuales disminuye el riesgo de óbito secundario a CIE. Bacq y colaboradores realizaron un metanálisis para evaluar la eficacia del ácido ursodesoxicólico en relación al prurito, pruebas de función hepática y desenlaces neonatales³⁸. Se incluyeron 9 estudios. El AUD se asoció con la resolución absoluta del prurito (OR 0.23 IC 95% 0.07-0.74), también se asoció con la mejoría en los niveles de ALT (OR 0.24 IC 95% 0.11-0.52). Los autores concluyen que el AUD podría ser benéfico para algunos resultados perinatales^{38,39}. La biblioteca de Cochrane publicó en el 2013 una revisión en la que se analizaron las intervenciones en el tratamiento de CIE⁴⁰. Se analizaron 21 estudios con un total de 1197 mujeres. No se demostraron diferencias en el distres fetal al comparar el AUCD con el placebo (RR 0.67, IC 95% 0.22-2.02). Es necesario realizar más estudios para valorar los riesgos y beneficios del AUCD. Hubo significativamente menor cantidad de partos pretérminos con AUCD (RR 0.46, IC 95% 0.28-0.73). No fue el caso para los partos pretérminos espontáneos, donde no se encontró diferencia estadística (RR 0.99, IC 95% 0.41-2.36). El ácido ursodesoxicólico (AUCD) demostró mejoría en el prurito en comparación con el placebo. En cuanto al prurito se reportó mejoría con el uso de S-adenosilmetionina (SaMe) en comparación con el placebo. El AUCD fue más efectivo que SaMe o que la colestiamina en relación al prurito. La combinación de AUCD y SaMe resultó mejor que el placebo y que SaMe únicamente, para la disminución del prurito. Sin embargo la combinación de los fármacos no fue más efectiva que la utilización únicamente de AUCD. En general los efectos secundarios de los fármacos fueron náusea, vómito y diarrea.



Justificación

El principal interés en el estudio de la colestasis intrahepática del embarazo es su asociación con desenlaces perinatales adversos, por lo cual es necesario conocer cuáles son los desenlaces maternos y fetales en el Instituto Nacional de Perinatología. Sin embargo estos desenlaces pueden ser modificados con el diagnóstico oportuno de la patología y el tratamiento correcto. Con la realización de algoritmos se propone homogeneizar criterios diagnósticos para así poder detectar a las pacientes con CIE y por lo tanto poder detectar a las pacientes con mayor riesgo de presentar algún desenlace perinatal adverso y si es posible, prevenirlo. Además al estandarizar los tratamientos se asegura que la paciente este recibiendo el mejor tratamiento disponible y se evitan efectos adversos de terapias innecesarias.

Objetivos generales y específicos

GENERAL

Describir los resultados perinatales en pacientes con colestasis intrahepática del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología

ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo.
- Describir los métodos diagnósticos utilizados en el INPer para las pacientes con CIE
- Describir el tratamiento que reciben en el Instituto la pacientes con CIE



Material y métodos

TIPO DE ESTUDIO SEGÚN LA INVESTIGACION: Serie de casos

TIPO DE ESTUDIO POR LA PARTICIPACIÓN DEL INVESTIGADOR: Observacional

TIPO DE ESTUDIO POR RECOLECCIÓN DE DATOS: retrolectivo

TIPO DE ESTUDIO POR ANÁLISIS DE DATOS: descriptivo

TIPO DE ESTUDIO POR TEMPORALIDAD: longitudinal

LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO: Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DURACIÓN DEL ESTUDIO: Enero 2012 a Diciembre 2015

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con embarazo único o gemelar atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con expediente materno y neonatal incompleto
- Pacientes que hayan concluido su embarazo fuera del Instituto
- Pacientes con patología vesicular asociada
- Pacientes con lesiones dérmicas que no corresponden a huellas de rascado

VARIABLES

Características socio demográficas	Edad
	Índice de masa corporal
Hallazgos maternos	Prurito
	Enzimas hepáticas alteradas
Resultados maternos	Hemorragia obstétrica
	Parto pretérmino espontáneo
	Parto pretérmino iatrogénico
	Pequeño para edad gestacional
Resultado neonatales	Asfixia perinatal
	Apgar bajo
	Ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales
	Óbito
	Meconio
Tratamiento	

**DEFINICION DE VARIABLES**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad	Tiempo de existencia de una persona desde su nacimiento hasta la actualidad	Edad de la paciente en años	Cuantitativa discreta	Años
Índice de masa corporal	Estándar propuesto para evaluar el estado nutricional de la mujer embarazada	Estándar propuesto para evaluar el estado nutricional de la mujer Embarazada y se calcula dividiendo peso (kg) entre talla (m) al cuadrado a su ingreso al Instituto.	Cuantitativa discreta	Kg/m ²
Colestasis intrahepática del embarazo	Enfermedad cuya presentación predomina en el tercer trimestre del embarazo y cuyo diagnóstico se establece con sintomatología y alteraciones bioquímicas	Enfermedad cuya presentación predomina en el tercer trimestre del embarazo y cuyo diagnóstico se establece con sintomatología característica como prurito en palmas y plantas de predominio nocturno (sin lesiones dérmicas)	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Parto pretérmino espontáneo	Nacimiento mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas de gestación	Nacimiento mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas de gestación con peso al nacer mayor de 500 gramos	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Parto pretérmino iatrogénico	Nacimiento mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas de gestación, inducido	Nacimiento inducido medicamente o por elección de la paciente, mayor de 20 semanas y menor de 37 semanas de gestación con peso al nacer mayor de 500 gramos	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Meconio	Es un material verdoso	Es un material verdoso	Cualitativa	Presente/ausente



	que se observa por primera vez en el intestino fetal durante el tercer trimestre de la gestación. Es el resultado de los detritos fetales (descamación intestinal y piel, mucina gastrointestinal, lanugo, etc..)	que se observa por primera vez en el intestino fetal durante el tercer trimestre de la gestación. Es el resultado de los detritos fetales (descamación intestinal y piel, mucina gastrointestinal, lanugo, etc..)	nominal	
Hemorragia obstétrica	Sangrado durante el parto o cesárea mayor a lo esperado	Sangrado durante el parto mayor a 500 ml o durante la cesárea mayor a 1000 ml	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Pequeño para edad gestacional	Peso del recién nacido por debajo de la percentil 10 para las semanas de gestación	Peso del recién nacido por debajo de la percentil 10 para las semanas de gestación, según las tablas establecidas por Lubchenco y cols	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Asfixia perinatal	Cascada de eventos que conducen a daño celular como consecuencia de la acidosis metabólica	Cascada de eventos que conducen a daño celular como consecuencia de la acidosis metabólica, corroborada con gasometría de cordón con $pH < 7.05$ y $EB > 12$ mmol/L ó $pH < 7$	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Apgar bajo	Método para evaluar la condición al nacimiento relacionada a la capacidad de adaptación del neonato al medio	Apgar a los 5 minutos de nacimiento menor a 7	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Ingreso a UCIN	Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados mas intensivos que los cuidados del recién nacido	Admisión a cualquier tipo de unidad de cuidados mas intensivos que los cuidados del recién nacido (UCIN o UCRIEN) con duración	Cualitativa nominal	Presente/ausente



		mayor de 24 horas		
Óbito	Muerte intrauterina	Muerte intrauterina después de las 20 semanas de gestación	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Prurito	Parestesias de la piel que provoca el deseo de rascarse en la zona afectada.	Parestesias de la piel que provoca el deseo de rascarse en la zona afectada. Es característicamente generalizado con predominio en palmas y plantas y de presentación nocturna	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Enzimas hepáticas anormales	Elevación leve de las enzimas hepáticas (TGO/TGP). Se sugiere utilizar los límites altos específicos para el embarazo (20% menor al rango de las pacientes no embarazadas)	Elevación leve de las enzimas hepáticas (TGO/TGP). TGO>31 UI/L TGP>34 UI/L	Cualitativa nominal	Presente/ausente
Tratamiento	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad	Manejo farmacológico empleado basado en la evidencia disponible de estudios previos, encaminado a disminuir la morbilidad materna y/o fetal asociada a CIE	Cualitativa nominal policotómica	1. Acidoursodes oxicolico 2. Esteroides 3. Antihistaminicos 4. Tópico

MUESTRA

No es necesario realizar un cálculo de tamaño de muestra ya que se trata de un estudio descriptivo. El método de muestreo será no probabilístico de casos consecutivos



METODOLOGÍA

Se solicitó al Departamento de Análisis y Estadística del Instituto Nacional de Perinatología para obtener la lista de expedientes de pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo y se buscó en los registros diarios de la consulta de dermatología durante el periodo 2012-2015.

Se solicitó apoyo del Jefe de servicio de la Consulta Externa y de Archivo clínico para la revisión de expedientes. Con la revisión inicial se seleccionó el grupo de pacientes que cumplieran el criterio de inclusión y se separó a aquellas que tuvieron algún criterio de exclusión.

Se analizó cada caso clínico realizando una descripción de las variables previamente mencionadas. Los datos obtenidos se analizaron mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas para cada variable.

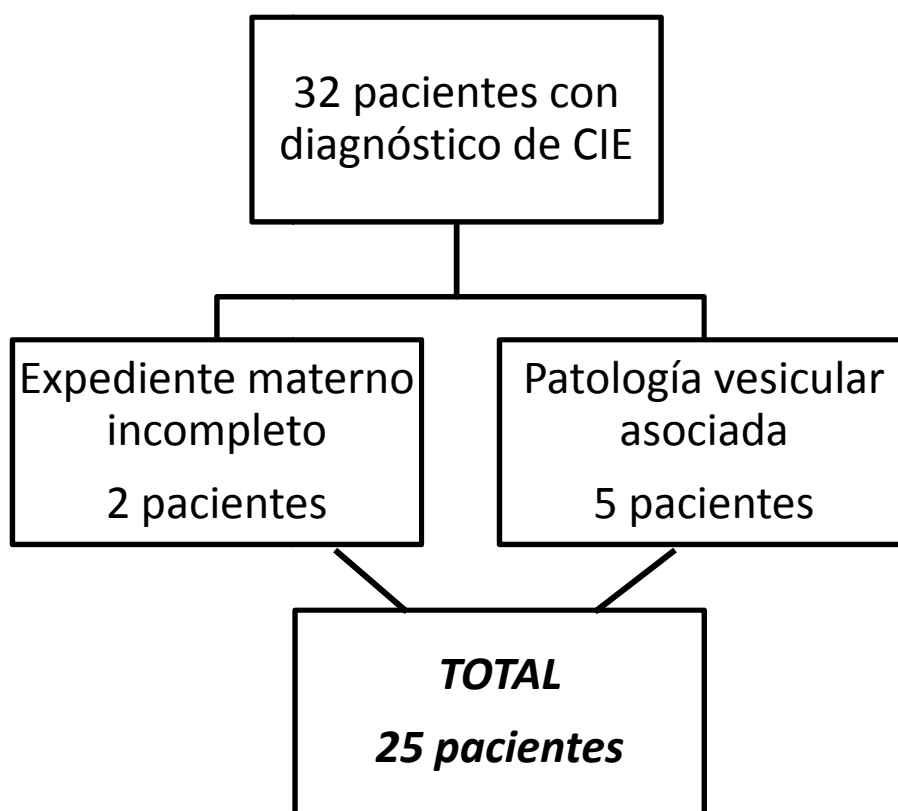
Aspectos éticos

De acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud, título segundo "De los Aspectos Éticos de la investigación en seres humanos", capítulo I "Disposiciones Comunes", artículo 17 sección I de dicha ley, la investigación actual se considera como "Investigación sin riesgo" para las pacientes, puesto que los datos se obtendrán de los expedientes clínicos.



Resultados

Se obtuvieron un total de 32 pacientes con colestasis intrahepática del embarazo según el departamento de estadística y las hojas de consulta diaria del departamento de dermatología. Sin embargo en 2 pacientes el expediente materno se encontraba incompleto y 5 pacientes tenían otra patología vesicular asociada, por lo que se excluyeron dichas pacientes quedando un total de 25 pacientes.



Las pacientes estudiadas se encontraron en un rango de edad de 16-42 años, con una mediana de 26 años. La mediana del IMC fue de 26.5 con un intervalo 20.6 a 32.3. El nivel socioeconómico con mayor frecuencia fue el 2 que coincide con la mediana (tabla 1)

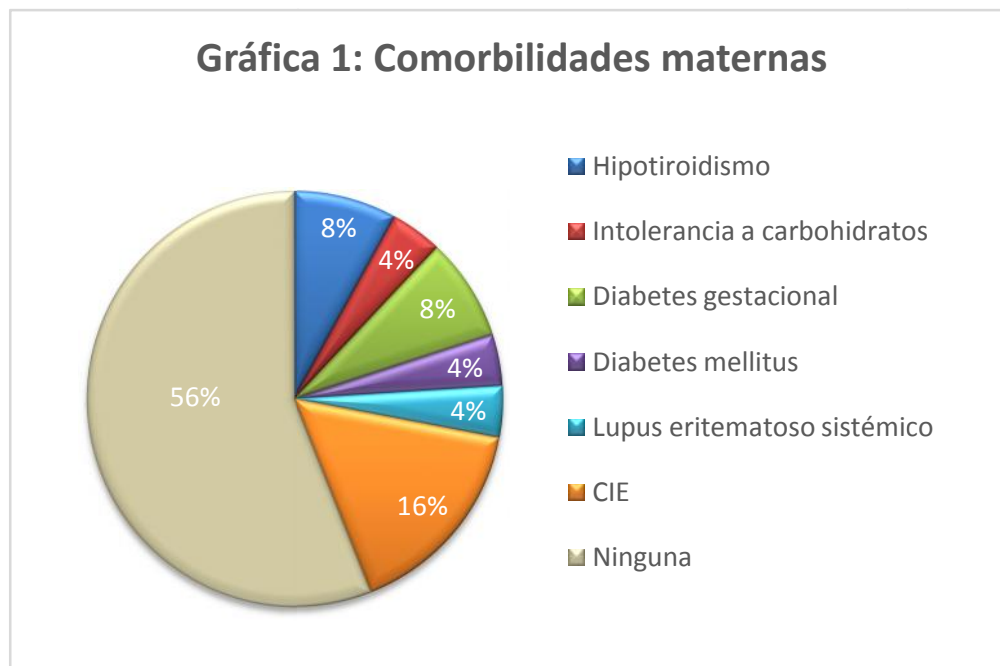


Característica demográfica	Población (n=25)
Edad materna ^a	26 (16-42)
Índice de masa corporal ^a	26.5 (20.6-32.3)
Nivel socio económico ^a	2
Embarazo gemelar	1

Tabla 1. Características sociodemográficas, ^avalores expresado en mediana

Respecto a los antecedentes heredo familiares no se encontró ninguna pacientes cuya madre haya tenido colestasis intrahepática, 8 pacientes (32%) tuvieron el antecedente de hipertensión arterial sistémica en familiares de primer grado.

En 11 pacientes (44%) se encontró alguna comorbilidad, de las cuales la principal fue colestasis intrahepática del embarazo en gestaciones previas, en un 16% de las pacientes y en segundo lugar hipotiroidismo y diabetes gestacional en 8% ambas. (Gráfica 1)

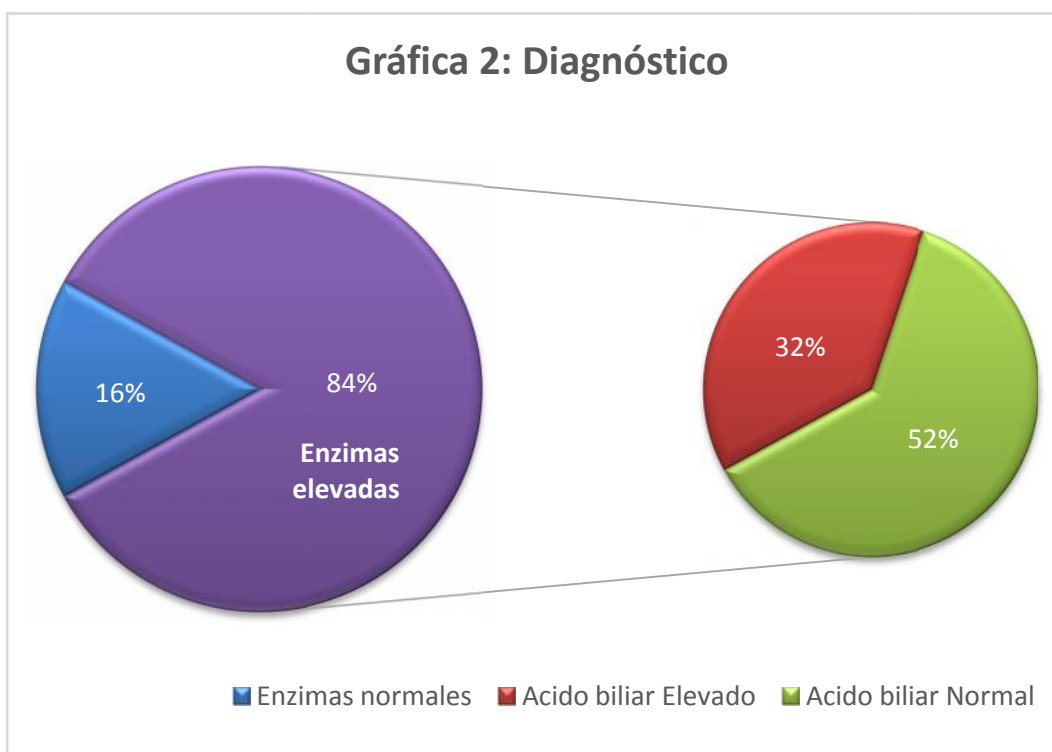




Dentro de los antecedentes obstétricos, el 32% de las pacientes (8) eran primigestas. De las pacientes multíparas se registraron 2 óbitos (8%) de los cuales las 2 pacientes (100%) tuvieron el antecedente de colestasis intrahepática durante dicho embarazo.

En cuanto al embarazo actual, describiremos los resultados en 4 etapas: 1) diagnóstico 2) tratamiento 3) desenlaces maternos 4) desenlaces perinatales

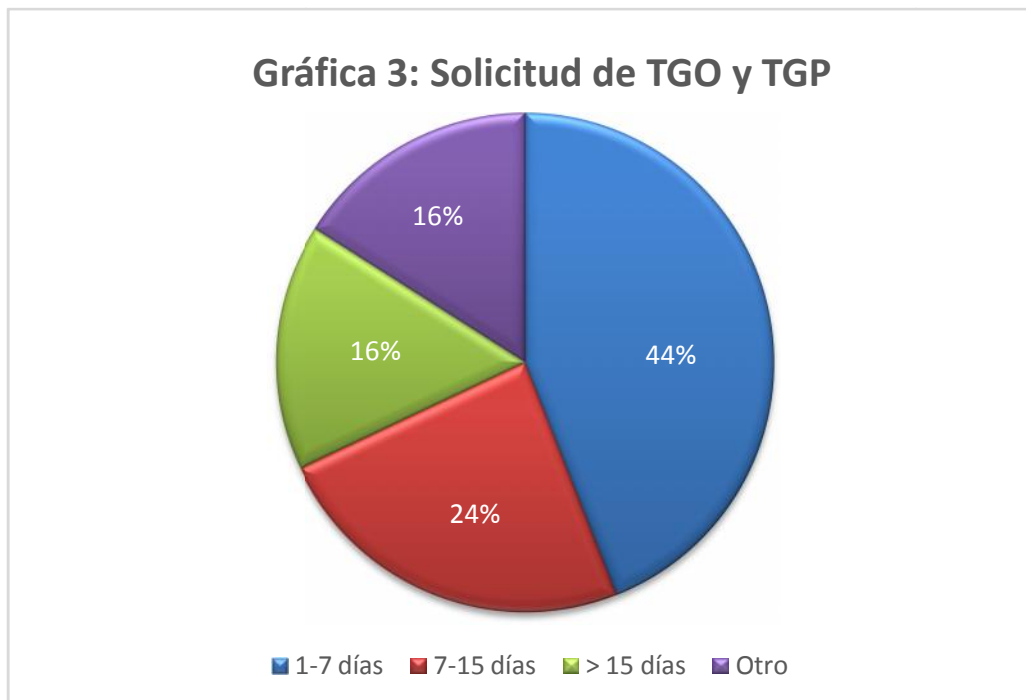
El diagnóstico se realizó de manera clínica en el 100% de las pacientes, con las características previamente mencionadas del prurito. Este diagnóstico se corroboró mediante elevación de enzimas hepáticas en el 84% de las pacientes (21) de las cuales 8 pacientes cursaron con elevación de ácidos biliares(Gráfica 2).



Respecto al prurito, inició en promedio a las 31.3 SDG, aunque se detectó desde las 23.1 SDG. En 4 pacientes (16%), el prurito se acompañó de lesiones dérmicas secundarias a rascado. En relación con el inicio de los síntomas en comparación con las alteraciones bioquímicas, el 48% de las pacientes (12) presentaron sintomatología antes de la elevación de enzimas hepáticas. Como ya se mencionó, el 84% de las pacientes presentaron elevación de enzimas hepáticas de las cuales predominó la elevación de TGP en 22 pacientes (88%) a diferencia de la elevación de TGO en 21 pacientes (84%), con un valor máximo de 276 UI/L y 327 UI/L respectivamente. Las enzimas hepáticas se elevaron a partir de las 29 SDG en promedio. Se calculó la frecuencia con las que se

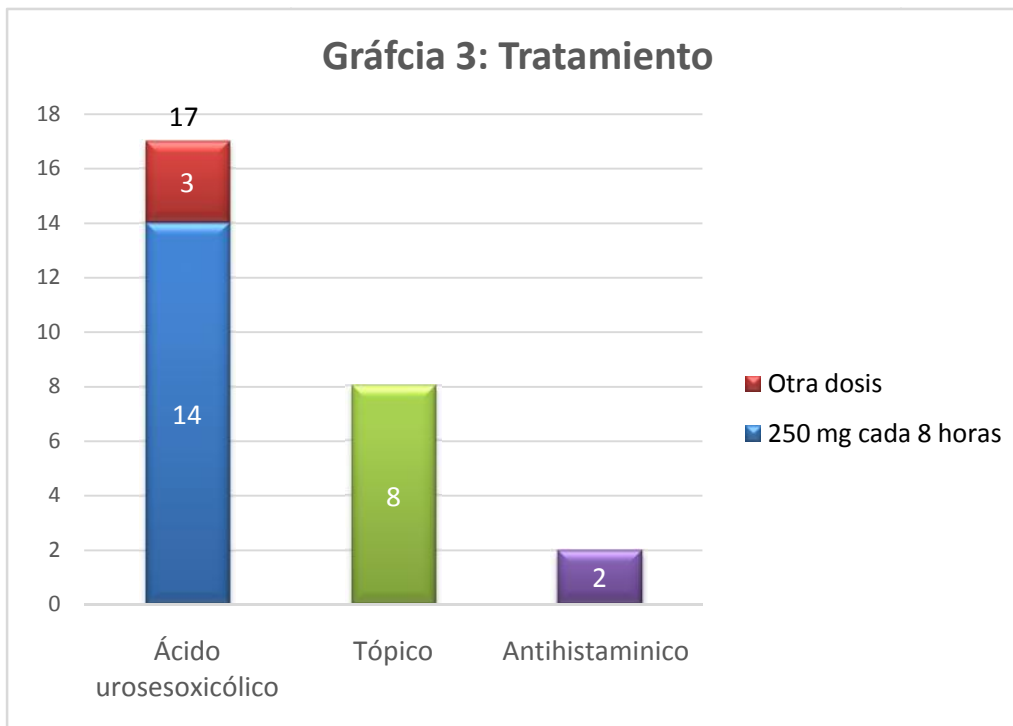


solicitaron las enzimas hepáticas y se clasificó a las pacientes en 3 grupos 1-7 días 7-15 días y más de 15 días, encontrado 11, 6 y 4pacientes en cada grupo respectivamente (gráfica 3)

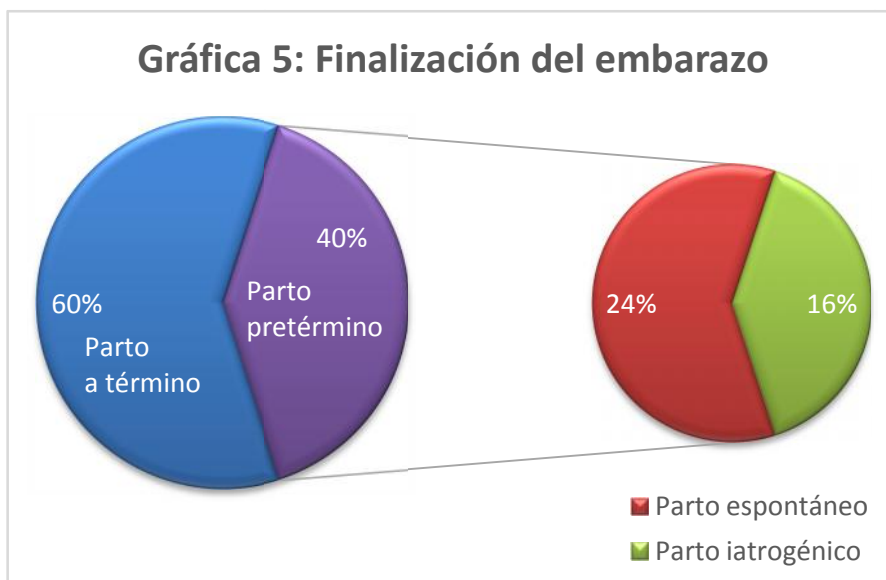


En el 20% de los casos (5 pacientes) se continuó el seguimiento mediante medición de enzimas hepáticas durante el puerperio. Se solicitaron ácidos biliares en 12 pacientes (48%) de los cuales 67% (8 pacientes) se reportaron por arriba de lo normal (10 mmol).1 de las pacientes se clasificó como CIE severa (ácidos biliares >100) con ácidos biliares de 128mmol

Respecto al tratamiento el 68% (17 pacientes) de las pacientes recibieron tratamiento con ácido ursodesoxicólico, de las cuales el 82% (14 pacientes) recibió la dosis de 250 mg cada 8 hrs .El 8% (2 pacientes) de las pacientes recibieron antihistamínicos para el prurito y 32% (8 pacientes) pacientes recibieron algún tratamiento tópico (gráfica 4)

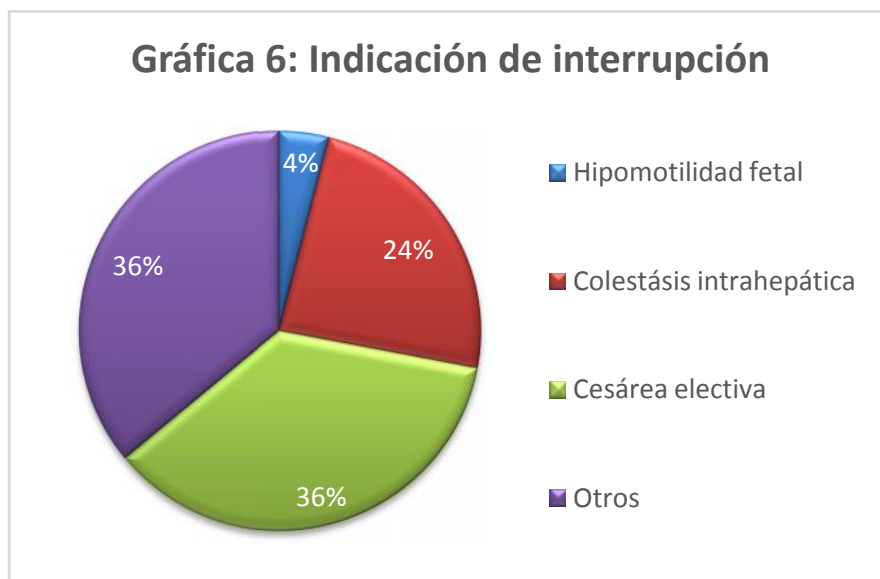


Se valoró la frecuencia de parto pretérminos el cual se presentó en el 40% de los casos (10 pacientes). 24% fueron partos pretérminos espontáneos (6 pacientes) y 16% fueron parto pretérmino iatrogénicos (gráfica 5)





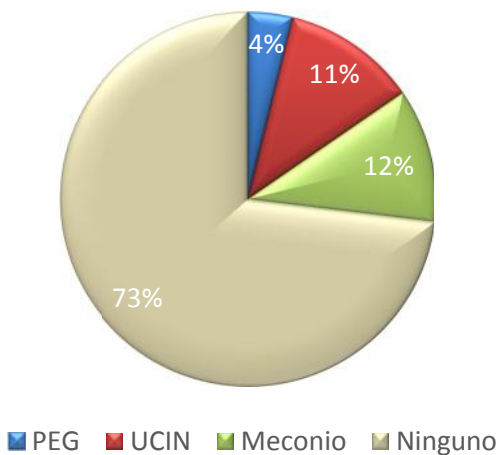
2 pacientes (8%) desarrollaron preeclampsia leve. No se reportó ningún caso de hemorragia obstétrica. La vía de interrupción del embarazo más frecuente fue la cesárea con un 92%. El embarazo se interrumpió alrededor de las 36.6 SDG (34.1-38.1 SDG). En 32% de las pacientes la indicación de la interrupción por vía abdominal fue la cesárea electiva por mayor beneficio fetal y en 24% la indicación fue por la presencia de colestasis intrahepática del embarazo. Únicamente en 1 paciente la indicación de la cesárea fue por hipomotilidad fetal (gráfica 6)



Se obtuvieron un total de 26 recién nacidos ya que uno de los embarazo fue un embarazo gemelar. En uno de los casos se detectó de manera prenatal un feto con bloqueo auriculo ventricular de tercer grado. Este embarazo se resolvió a las 38.1 semanas, se obtuvo un recién nacido con peso normal para edad gestacional, apgar 7/9 y no requirió ingreso a UCIN. Se observó 1 (4%) recién nacido con peso bajo para edad gestacional y no se reportó ningún caso de asfixia neonatal. 3 (12%) de los recién nacidos requirieron de cuidados intensivos. Se reportó meconio en 3 ocasiones (12%) (gráfica 7). El apagar promedio fue de 8/9, el apagar más bajo reportado al primer minuto fue de 6 y a los 5 minutos fue de 8, por lo que no hubo ningún caso apgar bajo. En el caso que se comentó de colestasis severa (ac biliares 128 mmol), los desenlaces perinatales reportados fueron: peso normal para edad gestacional, meconio y Apgar 6/9.



Gráfica 7: Resultados perinatales



Al describir los resultados perinatales y maternos en relación con las características maternas (tabla 1), observamos que de las 5 pacientes que presentaron CIE en el embarazo anterior, únicamente 1 desarrollo algún desenlace adverso (parto pretérmino). Una de las pacientes que curso con preeclampsia leve tuvo un embarazo gemelar. Algunas pacientes presentaron más de un desenlace perinatal al igual. Llama la atención que las pacientes que recibieron el tratamiento adecuado presentaron más desenlaces adversos en comparación con las pacientes que no recibieron tratamiento o que recibieron una dosis incorrecta. Como era de esperarse las pacientes con diagnóstico corroborado de CIE mediante ácidos biliares presentaron más desenlaces adversos.



	Ant. CIE (n=5)	Ac biliares (n=10)		Tratamiento (n=11)		
		Normales (n=2)	>10mmol/L (n=8)	AUD 250 mg cada 8 hrs (n=14)	AUD otra dosis(n=3)	Sin tratamiento (n=8)
UCIN (n=3)	-	-	1	3	-	-
Meconio (n=3)	-	-	2	3	-	-
PEG (n=1)	-	-	-	1	-	-
PP espont (n=6)	1	1	2	3	1	2
PP iatrogénico (n=4)	-	-	2	3	1	-
PE leve (n=2)	-	-	-	2	-	-

Tabla 1: desenlaces y características maternas



Discusión

En nuestros resultados no se encontró ninguna paciente cuya madre haya tenido colestasis intrahepática del embarazo, sin embargo, en la literatura se ha reportado que tanto el antecedente familiar de colestasis como de hipertensión son factores de riesgo para presentar esta patología, por lo que es necesario llevar un interrogatorio dirigido hacia la CIE en los antecedentes heredo familiares de la paciente. La historia clínica continúa siendo un método muy útil para la detección de factores de riesgo y para el diagnóstico de algunas patologías, por lo que es indispensable realizar una historia clínica detallada y dirigida en busca de factores de riesgo para CIE

Dentro de las características socio demográficas podemos ver que el rango de edad es muy amplio sin embargo el 75% de la población se encuentra por debajo de los 33 años, es decir que la mayoría de nuestra población de estudio, se encuentra por debajo de la edad materna considerada como factor de riesgo para desarrollar colestasis (35 años). El IMC pregestacional también se considera como un factor de riesgo para desarrollar CIE. En nuestro estudio el IMC promedio fue de 25.9, sin embargo este resultado no es valorable ya que las pacientes acuden de manera tardía al Instituto por lo que no contamos con el IMC pregestacional. Idealmente la paciente debería de acudir a una asesoría prenatal donde se registrarán las medidas antropométricas o por lo menos interrogar a la paciente acerca del peso preconcepcional y registrar ese dato en la historia clínica de primera vez

En cuanto a las comorbilidades maternas únicamente se ha encontrado un mayor riesgo para desarrollar colestasis, al antecedente de haber cursado otro embarazo con colestasis. Browsers y cols reportan una incidencia de 14.9% de pacientes con antecedente de CIE, por lo que podemos decir que nuestro resultado coinciden con los datos reportados en la literatura.

La CIE es una enfermedad que se suele detectar durante el tercer trimestre, tal y como lo encontramos en nuestros resultados, donde el momento de diagnóstico fue en promedio a las 31.3 SDG. En el Instituto Nacional de Perinatología el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo se realiza de manera clínica por lo que el 100% de las pacientes estudiadas presentaron prurito. En el Instituto algunas de las pacientes con prurito y/o CIE son enviadas a dermatología para valoración y es mediante este servicio que se corroboraron las lesiones por rascado, gracias a esta revisión se detectó una paciente con otro tipo de lesiones dérmicas que hicieron sospechar en la enfermedad de PUPPE. Es indispensable que estas pacientes sean valoradas por el servicio de dermatología ya que al observar otro tipo de lesiones que no sean secundarias a rascado, se puede descartar la CIE.

Ya que en el Instituto no contamos con ácidos biliares, el diagnóstico clínico se complementa con la medición de enzimas hepáticas. No existe en la literatura un punto de



cohorte establecido de enzimas hepáticas para diagnosticar colestasis, por lo que decidimos utilizar los valores previamente publicados en un estudio realizado en el Instituto en 2009. Únicamente 4 pacientes no cursaron con elevación de enzimas hepáticas, por lo que podemos decir que el diagnóstico clínico es un instrumento confiable en los lugares donde no se cuente con otro recurso. La enzima TGP es un indicador más sensible de la enfermedad que la TGO, porque su incremento suele ser más marcado⁶. En nuestro estudio la diferencia que hubo entre las pacientes que elevaron TGP y las que elevaron TGO fue de 1 paciente, perteneciente al grupo de TGP. La elevación de ácidos biliares es el hallazgo de laboratorios más frecuentemente encontrado y más sensible. Este recurso fue utilizado en 12 pacientes (48%) y el diagnóstico se confirmó mediante elevación de ácidos biliares en 8 pacientes es decir que el 66% de las pacientes a las que se les solicitó ácidos biliares cursaron con elevación del mismo. Estos hallazgos no concuerdan con la literatura ya que el hallazgo de laboratorios más frecuentemente encontrado fue la elevación de TGP y no la elevación de ácidos biliares, sin embargo, esto podría deberse a que los ácidos biliares no fueron solicitados en el 100% de la población. En el Instituto no se procesan los ácidos biliares por lo que es necesario enviarlos a un laboratorio de referencia, de tal manera que la obtención de este estudio depende de la capacidad económica de la paciente. Como ya mencionamos, la mayoría de las paciente estudiadas se encuentran dentro de un nivel socioeconómico bajo. A pesar de la utilidad del diagnóstico clínico, en especial en Instituciones donde no estén disponibles todos los recursos, hay que recordar que no se ha logrado identificar si la elevación de ácidos biliares precede al inicio de los síntomas o viceversa, por lo que es necesario que todas las pacientes con prurito característico entren al protocolo de estudio para CIE.

Las guías internacionales³ recomiendan el seguimiento mediante enzimas hepáticas en caso de que las pacientes persistan con prurito de etiología desconocida. Recomiendan que este seguimiento se realice cada 1-2 semanas, en el Instituto la mayoría de las pacientes tiene estudios de laboratorio en un lapso menor a 7 días. Este seguimiento intensivo no ha demostrado ningún beneficio ni materno ni fetal y representa únicamente un gasto en los recursos. También es necesario monitorizar la rapidez con la que ocurre la elevación de las enzimas hepáticas, si este aumento es muy rápido, probablemente no se trate de una colestasis intrahepática del embarazo. En nuestro estudio, únicamente 5 pacientes continuaron con el seguimiento de las enzimas hepáticas en el puerperio. Parte de la confirmación del diagnóstico es la resolución postnatal tanto de la sintomatología como de las alteraciones bioquímicas. En los embarazos normales puede haber una elevación fisiológica de las enzimas hepáticas en los primeros 10 días de puerperio por lo que se recomienda que los estudios de control sean después de este periodo. Es importante recordar que a pesar de que la principal importancia de la colestasis intrahepática del embarazo son los desenlaces perinatales, es indispensable que las pacientes tengan un seguimiento integral de la patología.



Aunque la asociación con óbito aún es polémica, el último estudio publicado por Geens y cols en 2014²¹ reportan una clara asociación con OR 2.58, 95% IC 1.03-6.49, sin embargo en nuestros resultados no encontramos ningún óbito, probablemente por la baja incidencia de este desenlace. De igual manera se observaron 3 ingresos a la UCIN así como meconio que podría ser un indicador indirecto de la severidad de la enfermedad. Se han reportado otros desenlaces como asfixia neonatal o hemorragia obstétrica, sin en nuestro estudio no observamos ninguna de las anteriores. Al realizar el análisis de los resultados en relación con los antecedentes maternos observamos que las pacientes con tratamiento presentaron más desenlaces adversos que las pacientes sin tratamiento. Sin embargo esto puede ser secundario a que el grupo de pacientes que recibió tratamiento es mayor al grupo de pacientes que no recibieron tratamiento. En la literatura se describe que el tratamiento con AUD 250 mg cada 8 hrs disminuye el parto pretérmino (RR 0.46, IC 95% 0.28-0.73)⁵

En 88% de los casos la vía de interrupción fue abdominal de las cuales más del 50% fue por cesárea electiva y CIE, sin embargo hay que recordar que la CIE por sí sola no es una indicación para la vía de interrupción abdominal. Detectamos una mayor incidencia de partos pretérminos espontáneos (24%), en comparación con los partos pretérminos iatrogénicos (16%), en la literatura se ha reportado un OR de 5.39 para parto pretérmino espontáneo en pacientes con CIE. El seguimiento clínico y bioquímico de las pacientes podría ayudar a predecir el parto pretérmino, ya que se ha observado asociación entre el inicio temprano del prurito y la elevación de ácidos biliares con el desarrollo del parto pretérmino²⁵. No existe un consenso en la literatura respecto al mejor momento para decidir la interrupción del embarazo, esto se debe a que no existe un método para llevar a cabo la vigilancia fetal en pacientes con CIE por lo que no se puede predecir el óbito. Sin embargo al realizar una revisión de la literatura^{5,21,33} consideramos que la decisión de interrupción tiene que ser mediante una valoración integral de la paciente en donde se incluya: sintomatología materna, antecedente materno de CIE en embarazos anteriores, ácidos biliares entre las 35-37 SDG para determinar la severidad de la patología y con base a estos criterios tomar la decisión de interrupción del embarazo

Respecto al seguimiento fetal aún no existe un método útil para detectar de manera oportuna a los fetos en riesgo. Algunos autores recomiendan el seguimiento mediante monitorización fetal 2 veces por semana a partir del diagnóstico⁵, sin embargo como ya hemos comentado, en la CIE la vigilancia fetal antenatal no tiene utilidad por lo que no consideramos que sea una recomendación útil. Además esto resultaría en una disminución de los recursos económicos del Instituto que podrían utilizarse de otra manera como por ejemplo, contar con ácidos biliares dentro de los laboratorios de rutina.

El ácido ursodesoxicólico se considera como la terapia de elección para estas pacientes, recordando que su principal beneficio es la disminución del prurito y de las enzimas hepáticas⁴⁰ pero aún no se comprueba su utilidad en los desenlaces perinatales. A pesar de que el 68% de las



pacientes obtuvieron el fármaco adecuado, únicamente el 56% lo recibieron a la dosis correcta. Se estipula que la dosis para que haya un efecto en las sales biliares es de 10-15 mg/kg/día, por lo que es necesario iniciar mínimo con dosis de 750 mg diarios e ir escalando la dosis según se considere necesario. También se ha observado que SAME, puede ser útil para la disminución del prurito, sin embargo en México no contamos con dicho fármaco.

Conclusiones

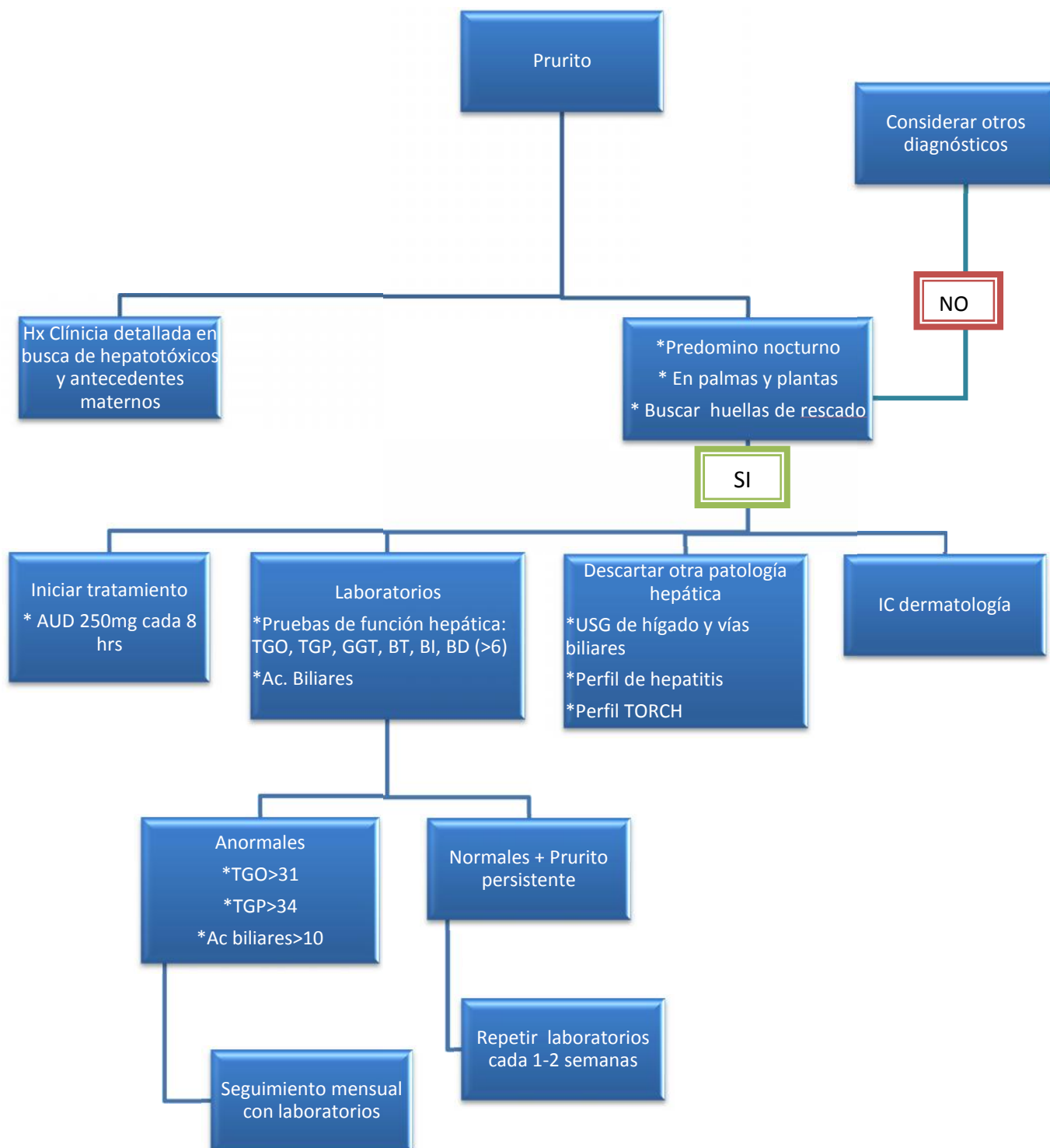
- El realizar un diagnóstico clínico de CIE en el Instituto, nos permite captar a la mayoría de las pacientes con esta patología, sin embargo es necesario corroborar el diagnóstico, lo cual se realiza únicamente en algunas pacientes ya sea por la falta de recursos (ácidos biliares) o por fallo en el algoritmo diagnóstico.
- El seguimiento prenatal de las pacientes con CIE es ineficiente ya que no existe evidencia que demuestre el beneficio de solicitar pruebas de función hepática de manera intensiva.
- Solo algunas pacientes cuentan con todos los estudios necesarios para poder integrar el diagnóstico de CIE como diagnóstico de exclusión
- Es necesario hacer hincapié en la necesidad de realizar una valoración integral de la paciente con diagnóstico de CIE durante el embarazo, para esto es preciso el seguimiento clínico y bioquímico de las pacientes durante el puerperio.
- La elevación de enzimas hepáticas ocurre en el 20-60% de las pacientes con CIE a diferencia de la elevación de ácidos biliares que es la alteración de laboratorio más sensible y más frecuentemente encontrada, por lo que es indispensable contar con ácidos biliares en el INPer. Además, no solo son útiles para el diagnóstico sino también para el seguimiento de las pacientes
- Hay que acabar con el paradigma que es necesario interrumpir la gestación antes de las 37 SDG. Es necesario establecer normas internas de conducta en estas pacientes ya que el criterio y momento de interrupción no se ajustan a las recomendaciones mundiales.
- A pesar de que la mayoría de las pacientes reciben tratamiento, este no es el adecuado.
- La falta de normativa para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de estas pacientes se traduce en un desperdicio de recursos para la Institución



Como podemos ver, existen varias diferencias en el manejo de las pacientes con CIE en el Instituto Nacional de Perinatología. A pesar de que la colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad poco frecuente, es indispensable que existan lineamientos internos para homogeneizar su diagnóstico, seguimiento y tratamiento, por lo que proponemos las siguientes medidas para su manejo. También hay que recordar la complejidad en el diagnóstico de esta patología por lo que es necesario realizar una valoración integral y multidisciplinaria de las pacientes.

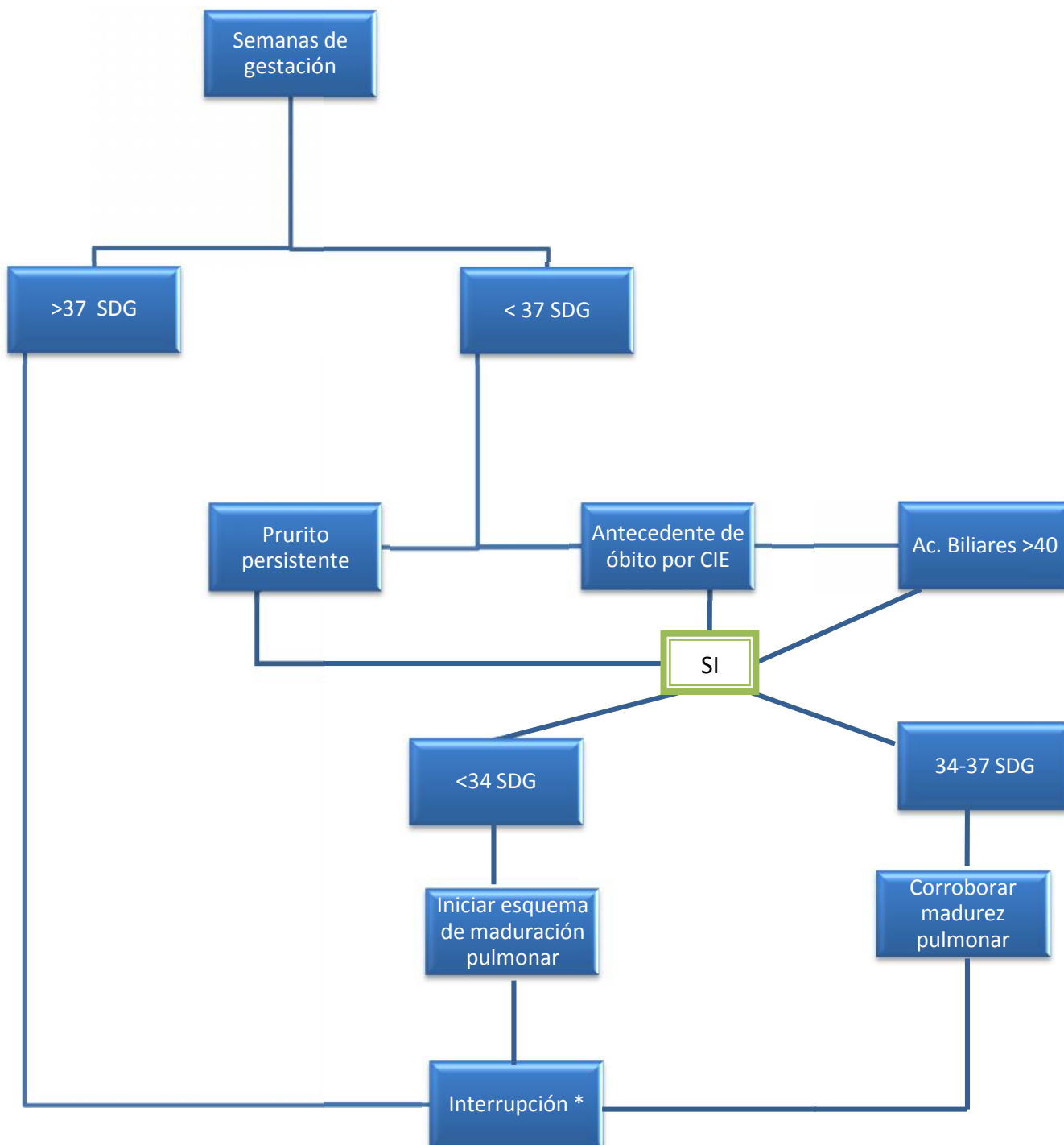


ALGORITMO DIAGNÓSTICO (anexo 1)





ALGORITMO PARA INTERRUPCIÓN (anexo 2)





Bibliografía

1. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, Bogte A, Oudijk M a. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):100e1-e100e7. doi:10.1016/j.ajog.2014.07.026.
2. Lomelí JMM, Meléndrez RAJ, Castro NM, Castro DM. Colestasis intrahepática del embarazo: Una revisión. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(4):285-294.
3. NGC-2011.pdf.
4. Pata O, Vardareli E, Ozcan A, Serteser M, Unsal I, Saruç M, Unlü C, Tözün N. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: correlation of preterm delivery with bile acids. *Turk J Gastroenterol*. 2011;22(6):602-605.
5. Pathak B, Lee RH. Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin NA*. 2010;37(2):269-282. doi:10.1016/j.ogc.2010.02.011.
6. Instituto clínico de ginecología y neonatología HCDB. PROTOCOLO: Colestasis intrahepática del embarazo. 2012.
7. Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, Deng R. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 2014;60(6):1993-2007. doi:10.1002/hep.27171.
8. Du Q, Pan Y, Zhang Y, Zhang H, Zheng Y, Lu L, Wang J, Duan T, Chen J. Placental gene-expression profiles of intrahepatic cholestasis of pregnancy reveal involvement of multiple molecular pathways in blood vessel formation and inflammation. *BMC Med Genomics*. 2014;7:42. doi:10.1186/1755-8794-7-42.
9. Lazzari R, Gervasi MT, Caroli D, Memmo a., Vidali E, Colavito D, D'Arrigo a., Leon a., Floreani a. OC7 Intrahepatic cholestasis of pregnancy: new insights into its pathogenesis. *Dig Liver Dis*. 2010;42(2010):S313. doi:10.1016/S1590-8658(10)60529-4.
10. Wei W, Hu YY. Expression of hypoxia-regulated genes and glycometabolic genes in placenta from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Placenta*. 2014;35(9):732-736. doi:10.1016/j.placenta.2014.06.372.
11. Arthur C, Mahomed K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and management; a survey of Royal Australian and New Zealand College of Obstetrics and Gynaecology fellows. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(3):263-267. doi:10.1111/ajo.12178.
12. Leonor DA, Ruiz B. www.medigraphic.com Dermatoses gestacionales. Revisión del tema. *@BULLET Rev Cent Dermatol Pascua @BULLET*. 16(3).
13. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ*. 2013;347:f6055.
14. Autonoma UN, México DE. Tesis.
15. Brites D, Rodrigues CMP, Van-Zeller H, Alexandra Brito, 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(1):31-38. doi:10.1016/S0301-2115(98)00086-4.
16. Chen J, Deng W, Wang J, Shao Y, Ou M, Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013;122(1):5-8. doi:10.1016/j.ijgo.2013.02.015.
 17. Nguyen KD, Sundaram V, Ayoub WS. Atypical causes of cholestasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9418-9426. doi:10.3748/wjg.v20.i28.9418.
 18. Chen H, Zhou Y, Deng D, Hao H, Dang J, Li J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: biochemical predictors of adverse perinatal outcomes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2013;33(3):412-417. doi:10.1007/s11596-013-1133-8.
 19. Patel S, Pinheiro M, Felix JC, Opper N, Ouzounian JG, Lee RH. A case-control review of placentas from patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Fetal Pediatr Pathol.* 2014;33(4):210-215. doi:10.3109/15513815.2014.899413.
 20. Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG.* 2013;120(6):717-723. doi:10.1111/1471-0528.12174.
 21. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: A prospective population-based case-control study. *Hepatology.* 2014;59(4):1482-1491. doi:10.1002/hep.26617.
 22. Silver RM, Parker CB, Goldenberg R, Reddy UM, Dudley DJ, Saade GR, Hogue CJR, Coustan D, Varner MW, Koch M a., Conway D, Bukowski R, Pinar H, Stoll B, Moore J, Willinger M. Bile acids in a multicenter, population-based case-control study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(5):460.e1-e460.e9. doi:10.1016/j.ajog.2013.11.017.
 23. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120-133. doi:10.1097/AOG.0000000000000346.
 24. Hospital G, Street T, Gard T, Hoge E a, Kerr C. HHS Public Access. 2015;6(2):356-372. doi:10.1007/s12671-013-0269-8.Moving.
 25. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel H-D, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6226-6230.
 26. Campos GA, Guerra FA, Israel EJ. Effects of cholic acid infusion in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(1):23-26.
 27. Papacleovoulou G, Abu-Hayyeh S, Nikolopoulou E, Briz O, Owen BM, Nikolova V, Ovadia C, Huang X, Vaarasmaki M, Baumann M, Jansen E, Albrecht C, Jarvelin MR, Marin JJG, Knisely a. S, Williamson C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest.* 2013;123(7):3172-3181. doi:10.1172/JCI68927.
 28. Martineau M, Raker C, Powrie R, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*



- 2014;176(1):80-85. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.12.037.
29. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):327-334. doi:10.1016/j.clindermatol.2016.02.004.
 30. Zhang K, He J, Dong M. Relationship between umbilical artery Doppler waveform analysis and perinatal prognosis in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;111(2):187-188. doi:10.1016/j.ijgo.2010.06.012.
 31. Suri V, Jain R, Aggarwal N, Chawla YK, Kohli KK. Usefulness of fetal monitoring in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1419-1424. doi:10.1007/s00404-012-2482-4.
 32. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med*. 1991;19(5):351-355.
 33. Bull LN, Vargas J. Serum bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy: not just a diagnostic test. *Hepatology*. 2014;59(4):1220-1222. doi:10.1002/hep.26888.
 34. Jain R, Suri V, Chopra S, Chawla YK, Kohli KK. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(5):953-959. doi:10.1111/jog.12005.
 35. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, Lacoursiere DY, Caughey AB. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):667.e1-e667.e5. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.012.
 36. Henderson CE, Shah RR, Gottimukkala S, Ferreira KK, Hamaoui A, Mercado R. Primum non nocere: How active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):189-196. doi:10.1016/j.ajog.2014.03.058.
 37. Wikström Shemer E a., Thorsell M, Marschall HU, Kaijser M. Risks of emergency cesarean section and fetal asphyxia after induction of labor in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A hospital-based retrospective cohort study. *Sex Reprod Healthc*. 2013;4(1):17-22. doi:10.1016/j.srhc.2012.11.005.
 38. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, Nicastri PL, Locatelli A, Floreani A, Hernandez I, Di Martino V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1492-1501. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.004.
 39. Carey EJ, White P. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis of pregnancy: good for the mother, not bad for the baby. *Evid Based Med*. 2013;18(6):e55. doi:10.1136/eb-2013-101298.
 40. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;6:CD000493. doi:10.1002/14651858.CD000493.pub2.