



## Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones,\* Daniel Silverio Zúñiga Lara,† José Luis Maya Quiñones§

### Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo es una forma reversible de colestasis que se presenta durante el segundo y tercer trimestres de la gestación. Se caracteriza por prurito generalizado que predomina en palmas y plantas, acompañado de una elevación en los niveles séricos de ácidos biliares. No implica un riesgo materno; sin embargo, existe un aumento en el riesgo de desenlaces fetales adversos, principalmente el nacimiento pretérmino, líquido amniótico meconial y muerte *in utero*. A pesar de que el ácido ursodesoxicólico ha demostrado ser eficaz, no se ha logrado la disminución de estos desenlaces y tampoco existe un método de vigilancia fetal ideal para estos casos. El presente artículo tiene como propósito la revisión de la literatura, así como la presentación de un caso de una paciente de 32 años con antecedente de dos óbitos fetales de etiología desconocida. Durante la semana 30.2 de la última gestación presentó prurito en palmas y plantas acompañado de discreta ictericia generalizada. Se tuvo sospecha de colestasis intrahepática del embarazo por el cuadro clínico y las cifras séricas de ácidos biliares elevadas.

**Palabras clave:** Colestasis, embarazo, muerte fetal, prurito, ácido ursodesoxicólico, óbito.

### Summary

The intrahepatic cholestasis of pregnancy is a reversible form of cholestasis which occurs during the second and third trimesters. It is characterized by generalized pruritus prevailing in palms and soles accompanied by an elevation in serum levels of bile acids. It does not involve maternal risk, however there is an increased risk of adverse fetal outcomes, mainly preterm birth, amniotic meconium staining and death *in utero*. Although the ursodeoxycholic acid has proven effective, it has not achieved the decrease of these outcomes and is not there an ideal method of fetal monitoring for these cases. The purpose of this article is a review of the literature and case report of a patient of 32 years with a history of two fetal deaths of unknown etiology. During the last 30.2 weeks of gestation she presented pruritus in palms and soles accompanied by discrete generalized jaundice. It was suspected intrahepatic cholestasis of pregnancy by clinical manifestations and figures of elevated serum bile acids.

**Key words:** Cholestasis, pregnancy, fetal death, pruritus, ursodeoxycholic acid, stillbirth.

\* Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal. Residente de Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

† Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Pedregal.

§ Medicina Interna, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Medicina Crítica en Obstetricia, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

#### Correspondencia:

Jacqueline Jhoanna Maya Quiñones  
Correo electrónico: j.jhoann@yahoo.com.mx

Aceptado: 28-11-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una forma reversible de colestasis que ocurre durante el segundo y tercer trimestres de la gestación, se caracteriza por prurito y elevación en las concentraciones séricas de ácidos biliares.<sup>1-3</sup> Es una condición de causa desconocida, asociada a un aumento tanto en la morbilidad como en la mortalidad perinatal. El ácido ursodesoxicólico es el fármaco que ha demostrado ser el más efectivo en este padecimiento; sin embargo, no existe un método de vigilancia fetal ideal que logre mejorar los desenlaces perinatales.<sup>1</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de colestasis intrahepática del embarazo varía ampliamente de acuerdo a los reportes en la literatura (con un rango de 0.1 a 15.6%), por razones que aún no se comprenden por completo.<sup>1</sup> Las variaciones geográficas (con diferentes grupos étnicos) influyen sobre las diversas tasas de la enfermedad. La incidencia de la CIE es mayor en Bolivia y en las montañas más frías de Chile (entre los indios araucanos) y Escandinavia, por razones aún desconocidas.<sup>2</sup> En Estados Unidos se reporta una incidencia de 5.6%, predominando en población hispana.<sup>4</sup> México no cuenta con datos en este sentido.

## ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La causa de la colestasis intrahepática del embarazo es desconocida; sin embargo, se involucran factores hormonales, genéticos y ambientales. Se han reportado algunos factores de riesgo como la etnicidad, una historia familiar de enfermedades biliares, hepatitis C, CIE en embarazos previos, gestación múltiple y edad materna mayor a 35 años.<sup>3,4</sup>

Los factores genéticos pueden explicar los casos familiares y la alta incidencia en ciertos grupos étnicos. El ABCB4 (cinta de unión de adenosín trifosfato, subfamilia B, miembro 4), gen que codifica para la proteína de resistencia multidroga 3 (MDR3), se involucra de forma primaria en un subtipo de colestasis intrahepática familiar progresiva llamada PFIC3.<sup>4</sup> Las mutaciones heterocigotas en este gen se han encontrado en familias consanguíneas en las cuales hay mujeres con episodios de colestasis durante el embarazo.<sup>5,6</sup>

Las bases genéticas de la CIE son complejas, y algunos genes que codifican para otros transportadores canalculares o sus reguladores pueden estar potencialmente involucrados en la patogénesis.<sup>7-9</sup>

Los estrógenos ahora se conocen como causa de colestasis tanto en condiciones experimentales como clínicas; el rol es similar en los casos de colestasis intrahepática del embarazo.<sup>10</sup> Un factor que apoya esto es que esta entidad ocurre principalmente durante el tercer trimestre de la gestación, cuando las concentraciones de estrógeno alcanzan su pico máximo. Otro factor que apoya esta teoría es que la CIE se presenta con mayor frecuencia en embarazos gemelares, asociados a niveles de estrógenos circulantes mayores que en las gestaciones únicas.<sup>11</sup>

La colestasis intrahepática del embarazo también puede estar relacionada con alteraciones en el metabolismo de progesterona, por lo que su administración es considerada como un factor de riesgo.<sup>12</sup> Por ello, se recomienda evitar el uso de esta hormona en mujeres con historia previa de CIE, así también debe ser inmediatamente retirado en caso de presentarse algún evento con sospecha de colestasis durante el embarazo.

Algunos autores han propuesto la fertilización *in vitro* como factor de riesgo para CIE, pero hasta el momento no está claro si los métodos de reproducción asistida afectan la incidencia o la severidad.<sup>13</sup>

La variación estacional que se ha observado en países como Finlandia, Suiza y Chile sugieren que los factores ambientales pueden modular la expresión de la enfermedad; sin embargo, aún no se ha logrado identificar con claridad cuáles son los factores específicos que pueden verse involucrados.<sup>14</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es típicamente anunciado por un desarrollo de prurito, el cual puede llegar a ser en ocasiones intolerable. Éste es, a menudo, generalizado y predomina en región palmar y plantar de manos y pies; empeora durante las noches. El depósito de ácidos biliares en las terminaciones nerviosas de la piel se ha propuesto como un mecanismo causal de este síntoma. Otra de las teorías sugiere que el acúmulo de las sales en los hepatocitos causa una liberación de sustancias pruriginosas.<sup>15</sup> Aunque la causa es desconocida, el prurito precede a las anomalías en las pruebas de laboratorio.<sup>16</sup>

El examen físico es inespecífico, puede mostrar escoriaciones secundarias al rascado. La ictericia es rara, ocurre en menos del 10% de los casos, y a menudo es posterior al prurito. Otro síntoma, aunque menos frecuente, es la esteatorrea.<sup>17</sup>

Hallazgos de laboratorio: las concentraciones totales séricas de ácidos biliares incrementan en los casos de CIE y pueden ser la primera y única anomalía en los exámenes de laboratorio.<sup>18-20</sup> El ácido cólico sérico incrementa

más que el ácido quenodesoxicólico, resultando en una marcada elevación en el índice ácido cólico/quenodesoxicólico comparada con mujeres embarazadas sin CIE.<sup>21</sup>

## DIAGNÓSTICO

Toda mujer embarazada que presente prurito requiere de exámenes de laboratorio complementarios.

La mayoría de las pacientes son diagnosticadas durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. El diagnóstico de la colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se basa en la presencia de prurito asociada a concentraciones elevadas de ácidos biliares séricos totales y de aminotransferasas, así como a ausencia de alguna patología que produzca síntomas y hallazgos de laboratorio similares, como preeclampsia o síndrome de HELLP.<sup>22</sup>

Aún no existe consenso sobre el valor ideal en los niveles séricos de ácidos biliares que permita hacer el diagnóstico de CIE; la literatura recomienda el empleo de un punto de corte de 10 a 14  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>17</sup>

Se han encontrado otras alteraciones en la pruebas de función hepática en casos de CIE; sin embargo, todas ellas con pobre valor diagnóstico, como elevación de fosfatasa alcalina, aumento de bilirrubinas totales, disminución de albúmina, acentuación en el incremento normal, que ocurre durante la gestación, de colesterol LDL y triglicéridos.<sup>3</sup>

El ultrasonido de hígado y vías biliares no es necesario para el diagnóstico, ya que demuestra hallazgos normales (vías biliares no dilatadas y parénquima hepático de aspecto habitual). Sin embargo, es de utilidad para poder descartar alguna otra patología, sobre todo si el prurito se acompaña de síntomas abdominales.<sup>3</sup>

Generalmente no se requiere de la toma de biopsia de tejido hepático para el diagnóstico. Cuando es realizado el estudio histopatológico, se pueden encontrar datos de colestasis sin inflamación.<sup>23</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales del prurito de la colestasis intrahepática del embarazo sin ictericia son algunas dermatosis como: eccema, escabiasis, pápulas y placas urticariginosas del embarazo; reacciones alérgicas y prurito secundario a estrías abdominales.

El hígado graso del embarazo se presenta con elevación de transferasas por arriba de 500 U/L, hipoglucemia severa, encefalopatía hepática y coagulación intravascular diseminada.

Otros de los diagnósticos diferenciales de la CIE son: preeclampsia, síndrome de HELLP, hepatitis viral, coledocolitiasis e ingesta de fármacos hepatotóxicos.<sup>3</sup>

## MANEJO FARMACOLÓGICO

El tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo se enfoca en la reducción de síntomas, así como en la prevención de complicaciones principalmente fetales. Se han estudiado varios fármacos y hasta el momento el ácido ursodesoxicólico ha sido el más prometedor y el que ha mostrado mayor efectividad en los ensayos clínicos aleatorizados.<sup>17</sup>

El ácido ursodesoxicólico tiene diferentes mecanismos de acción: incrementa el flujo biliar, protege a los hepatocitos de la apoptosis causada por los ácidos biliares y disminuye la secreción endógena de estos ácidos.<sup>4</sup> Este ácido ha sido empleado para el alivio de los síntomas, así también para mejorar las pruebas bioquímicas a nivel hepático. Además, no se han encontrado efectos adversos fetales o maternos.<sup>17,24,25</sup> La dosis óptima aún no ha sido establecida; usualmente se prescriben 500 mg dos veces al día o 300 mg tres veces al día (15 mg/kg/día) por vía oral hasta el nacimiento. La mayoría de las pacientes presenta mejoría de los síntomas, del mismo modo que en los exámenes de laboratorio una a dos semanas posteriores al inicio del fármaco.<sup>17</sup> Respecto de los desenlaces perinatales adversos, los efectos de este fármaco son menos claros, se ha propuesto que mediante su empleo se ha logrado un aumento de peso de los recién nacidos comparados con aquellos que no lo recibieron, así como edad gestacional mayor al nacimiento.<sup>4</sup>

Se han estudiado otros fármacos; sin embargo, no se han tenido resultados alentadores. La hidroxizina mejora el prurito, pero puede agravar la dificultad respiratoria en recién nacidos pretérmino. La colestiramina incrementa la excreción fecal de sales biliares al disminuir su absorción a nivel de íleon, con menor eficacia en la mejoría del prurito que el ácido ursodesoxicólico y con efectos maternos secundarios, como esteatorrea. La eficacia del precursor de glutatión S-adenosilmetionina es controversial y no se recomienda su uso.<sup>26-29</sup>

El mecanismo propuesto de la dexametasona en casos de CIE es una reducción en los niveles de estriol en la circulación tanto materna como fetal. Estudios pequeños en este sentido han demostrado una reducción en el prurito sin efectos adversos maternos o fetales. Sin embargo, en estudios más grandes no se demostró dicha reducción de la sintomatología comparada con placebo, concluyendo que este fármaco no mejora ninguno de los desenlaces perinatales adversos conocidos, y que incluso puede presentarse un agravamiento del cuadro clínico.<sup>4</sup>

Se han empleado otros tratamientos como el carbón activado, luz ultravioleta, emolientes tópicos y fenobarbital, pero los resultados han sido poco claros y, por lo tanto, no recomendados en la práctica clínica.<sup>4</sup>

## PRONÓSTICO MATERNO

Si la colestasis es severa, puede ocurrir deficiencia de vitaminas liposolubles, que además puede ser agravada por la administración de colestiramina.

El pronóstico materno en casos de colestasis intrahepática del embarazo es bueno en general.<sup>18</sup> El prurito suele desaparecer en los primeros días después del nacimiento, acompañado de normalización en las concentraciones séricas de los ácidos biliares y otras pruebas hepáticas. Las mujeres que se vieron afectadas durante la gestación no muestran posteriormente secuelas a nivel hepático.

La CIE tiene una recurrencia durante los siguientes embarazos, de 60 a 70%, siendo los eventos variables en severidad. Las pacientes que cursaron con CIE tienen un riesgo aumentado (2.7 veces) para el desarrollo de cálculos biliares en etapas posteriores.<sup>30,31</sup>

Los CDC (*Centers for Disease Control*) consideran que los estrógenos y las progestinas son una opción aceptable para ser empleada como método anticonceptivo en aquellas mujeres con historia previa de CIE, esto debido a que los beneficios superan a los riesgos. Sin embargo, en las pacientes donde la presentación de CIE fue relacionada con el uso de hormonales, se prefiere evitarlos, ya que aumenta el riesgo de volver a presentarla.<sup>32</sup>

## DESENLACES PERINATALES Y SEGUIMIENTO FETAL

En contraste con el favorable pronóstico materno, la colestasis intrahepática del embarazo para el feto conlleva un riesgo significativo, llegando en ocasiones hasta la letalidad. Las principales complicaciones son los nacimientos pretérmino, líquido amniótico meconial, muerte fetal y aumento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio neonatal (asociado a la entrada de ácidos biliares a las vías respiratorias).<sup>33,34</sup>

La incidencia de partos pretérmino en casos de CIE varía ampliamente, de acuerdo con los diversos estudios (6 a 60%). El riesgo de prematuridad parece estar relacionado inversamente con la edad gestacional de presentación del prurito. El mecanismo es poco claro, se ha asociado con un aumento en la respuesta de las células miométriales a la oxitocina.<sup>34</sup> El tinte meconial del líquido amniótico, placenta o membranas se relaciona a un aumento en la motilidad del colon fetal, secundario a los niveles aumentados de ácidos biliares en la circulación; éste se presenta en un 17 a 24% de los casos de CIE.

La incidencia de muerte fetal es menor (1 a 3%). Ésta ocurre raramente antes de la semana 37 de gestación. Diversos estudios muestran que la edad media de presentación es durante las 38 semanas de gestación (SDG).<sup>35</sup> El mecanismo de este desenlace, hasta el momento, se

conoce de manera pobre, pero se ha relacionado con el desarrollo súbito de una arritmia fetal por depósito de ácidos biliares en las células miocárdicas, o con un espasmo de los vasos placentarios secundario a altos niveles de ácidos biliares en la circulación, provocando disminución de flujos sanguíneos hacia el feto y, por lo tanto, alteraciones en la oxigenación, finalmente la muerte.<sup>3,36</sup>

Hasta el momento no contamos con un método de vigilancia fetal ideal para los casos de CIE, el cual haya mostrado una reducción en la presentación o severidad de los desenlaces perinatales adversos. Algunos autores recomiendan el empleo rutinario de la prueba sin estrés (PSS) o del perfil biofísico (PBF) hasta dos veces por semana; sin embargo, no se cuenta con evidencia suficiente que apoye este tipo de práctica de manera habitual, ya que hasta el momento, estos métodos no han sido capaces de predecir el riesgo de muerte fetal, incluso se han presentado muertes horas después de una prueba negativa, apoyando la idea de que la muerte fetal ocurre de manera súbita.<sup>4,37,38</sup>

Algunos autores han propuesto que los niveles séricos de ácidos biliares totales pueden ser empleados como predictores de muerte fetal; sin embargo, hasta el momento no hay resultados concluyentes, sino contradictorios. Éstos sugieren un incremento de riesgo de 1 a 2% por cada  $\mu\text{mol/L}$  de ácido biliar sérico, para desenlaces fetales adversos como nacimiento pretérmino, eventos de asfixia y líquido amniótico meconial. Sin embargo, otros autores consideran que sólo podrían ser de utilidad hasta que los niveles séricos de estos ácidos sean mayores a  $40 \mu\text{mol/L}$ ; no obstante, se han reportado complicaciones fetales, incluso letales, con niveles mucho menores a éste.<sup>39,40</sup>

No existe consenso sobre el momento ideal de nacimiento en casos de CIE. Algunos obstetras recomiendan el nacimiento antes de la semana 38, otros antes de la 37, y otros incluso de manera más temprana. Sin embargo, la mayoría concluye que el momento ideal de interrupción es la semana 37, debido a que el 90% de los óbitos fetales ocurren después de esta edad gestacional.<sup>35,41</sup>

La espera de parto espontáneo se ha asociado con un aumento en las tasas de muerte *in utero*, así como con eventos de asfixia.<sup>29</sup> Sin embargo, la interrupción del embarazo de forma temprana aumenta las tasas de nacimiento por cesárea y admisión a cuidados intensivos neonatales.<sup>16</sup>

Si se decide el nacimiento, se sugiere la toma, previamente, de amniocentesis, para confirmar la madurez pulmonar necesaria para la posterior interrupción, así como para descartar o confirmar la presencia de meconio y evaluar la posibilidad de iniciar con madurez cervical.<sup>4,17</sup>

## CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente femenino sano de 32 años de edad; niega toxicomanías; sin antecedentes personales patológicos de importancia; grupo y Rh A positivo. Con antecedente de dos óbitos fetales hace cinco y tres años, obtenidos por vía vaginal; los pesos al nacimiento fueron de 3,000 y 2,954 g, de 39 y 38 semanas de edad gestacional, respectivamente. Ambos embarazos, aparentemente normoevolutivos, fueron atendidos en medio privado, en el Estado de San Luis Potosí. El primer feto carecía de alteraciones estructurales aparentes durante el ultrasonido de segundo nivel y al nacimiento, no contó con estudio histopatológico o citogenético. El feto de la segunda gesta tampoco tenía alteraciones estructurales; el estudio histopatológico no presentaba alteraciones; cariotipo reportado como 46, XX normal. Durante este embarazo, debido a antecedente de muerte fetal, solicitaron biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, cultivos cervicovaginales y urinarios, perfil TORCH, curva de tolerancia oral a la glucosa en la semana 14 y 28 de gestación, perfil tiroideo, anticuerpos antinucleares, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina: ninguno presentó alteraciones.

La paciente acudió al Servicio de Urgencias con embarazo de 30.2 semanas de gestación, refiriendo prurito generalizado, de predominio en manos y pies, el cual le impedía conciliar el sueño. A la exploración física, presentaba discreta ictericia como único hallazgo. Se solicitaron pruebas de función hepática y ultrasonido hepático, con resultados dentro de los parámetros normales. Posteriormente se solicitaron niveles séricos de ácidos biliares, siendo de 35  $\mu\text{mol/L}$ . Ante la sospecha diagnóstica de colestasis intrahepática del embarazo, se inició ácido ursodesoxicólico, 500 mg cada 12 horas, con mejoría sintomática a las 48 horas posteriores. Se aplicó esquema de maduración pulmonar a las 28 SDG. En la semana 37 se realizó amniocentesis, corroborándose madurez pulmonar; se decidió la inducción de trabajo de parto con misoprostol. Por vía vaginal fue obtenido el recién nacido masculino de 3.015 g, Apgar 8/9, Capurro 37.2 SDG. El binomio madre-hijo es egresado al segundo día del puerperio.

## CONCLUSIONES

En toda paciente que durante el embarazo presente prurito, se deberá sospechar y descartar la colestasis intrahepática del embarazo, debido al impacto que esta entidad presenta sobre los desenlaces fetales y neonatales, considerada, por tanto, como una condición de alto riesgo fetal. Hacer un diagnóstico oportuno, como en nuestro

caso, permite iniciar un manejo adecuado, así como la interrupción del embarazo de manera oportuna, ya que es la única medida que hasta el momento ha demostrado disminución en la tasa de muerte fetal secundaria a este padecimiento.

Desafortunadamente la gran mayoría de los médicos que se enfrentan a esta patología no la sospechan, y la pequeña proporción que logra el diagnóstico continúa recurriendo al manejo expectante, a pesar de la magnitud de los resultados fetales y neonatales que conlleva.

Hasta el momento no se ha logrado establecer un método de vigilancia fetal ideal que ayude en la disminución de las muertes fetales secundarias a la CIE. Se han propuesto varios protocolos de vigilancia antenatal, no obstante sin éxito evidente.

Para evitar los desenlaces perinatales secundarios a la CIE, principalmente la muerte fetal, no basta con reducir los niveles séricos de ácidos biliares mediante el empleo de ácido ursodesoxicólico o realizar pruebas fetales antenatales como PSS o PBF de rutina. No contamos con la evidencia suficiente o concluyente que haya logrado correlacionar los niveles séricos de ácidos biliares con la severidad de la enfermedad o con los desenlaces perinatales, por lo que su medición no puede ser utilizada en la práctica clínica como método de vigilancia o seguimiento fetal, tampoco como predictores de muerte o cualquier otro desenlace adverso fetal o neonatal.

El mayor reto para el médico que se enfrenta a este padecimiento consiste en otorgarle mayor valor a las complicaciones que, por su naturaleza, conlleva el nacimiento pretérmino *versus* el riesgo de óbito que implica la espera de un parto espontáneo.

Debido a que el manejo activo aumenta las complicaciones relacionadas con la inducción de parto, pero que sí ha mostrado una clara reducción en la tasa de muerte fetal, nosotros, como varios autores, proponemos, del mismo modo que en el caso presentado, iniciar con un esquema de madurez pulmonar en el momento pertinente, así como corroborar este dato mediante amniocentesis en la semana 36 o 37 de gestación, con la consiguiente inducción de trabajo de parto. Esta conducta tendrá como propósito tratar de evitar, en lo mayor posible, las probables complicaciones asociadas a la prematurez y, a su vez, disminuir el riesgo de óbito con la interrupción del embarazo de manera oportuna, ya que, como se comentó previamente, el 90% de las muertes fetales ocurre a partir de la semana 38 de gestación.

## REFERENCIAS

1. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 1.



2. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
3. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol* 2000; 33: 1012-1021.
4. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010; 37: 269-282.
5. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E et al. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 282-287.
6. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210-211.
7. Keitel V, Vogt C, Häussinger D, Kubitz R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 624-629.
8. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 133: 507-516.
9. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48: 125-132.
10. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289-301.
11. Gonzalez MC, Reyes H, Arrese M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84-90.
12. Meng LJ, Reyes H, Palma J et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 1029-1040.
13. Wånggren K, Sparre LS, Wramsby H. Severe jaundice in early IVF pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 112: 228-229.
14. Arrese M, Macías RI, Briz O et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e9.
15. Saleh MM, Abdo KR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 2007; 16: 833-841.
16. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282-288.
17. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Gynecol Obstet* 2010; 22: 100-103.
18. Bacq Y, Sapet T, Bréchet MC et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358-364.
19. 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.
20. 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.
21. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28: 91-98.
22. Vanjak D, Moreau R, Roche-Sicot J et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123-1125.
23. Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10: 555-570.
24. Palma J, Reyes H, Ribalta J et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022-1028.
25. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129: 894-901.
26. Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC 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: 1084-1089.
27. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
28. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 109-113.
29. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17-21.
30. Hirvioja ML, Kivinen S. Inheritance of intrahepatic cholestasis of pregnancy in one kindred. *Clin Genet* 1993; 43: 315-317.
31. Ropponen A, Sund R, Riikonen S et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-728.
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010: Adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th ed. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-4): 1-86.
33. Zecca E, De Luca D, Marras M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2006; 117: 1669-1672.
34. Williamson C, Hems LM, Goulis DG et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004; 111: 676-681.
35. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-1143.
36. Sepúlveda WH, González C, Cruz MA, Rudolph MI. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 42: 211-215.
37. Riaseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
38. Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-960.
39. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 975-979.
40. Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M et al. The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol* 2007; 143: 757-762.
41. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 167-170.