



Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión

Juan Manuel Medina Lomelí,* Rosa Alicia Jáuregui Meléndrez,** Néstor Medina Castro,*
Daniela Medina Castro***

RESUMEN

La etiopatogenia de la colestasis intrahepática del embarazo incluye factores genéticos y ambientales. El hecho central de su fisiopatología es el incremento de los ácidos biliares en la sangre materna y fetal. Las altas concentraciones de esos ácidos causan prurito materno y alta morbilidad y mortalidad perinatal. La confirmación diagnóstica radica en la detección de ácidos biliares elevados en la sangre materna. El mejor tratamiento es el ácido ursodeoxicólico y, aunque es claro que abate las concentraciones de los ácidos biliares y el prurito, no lo es que disminuya la morbilidad y mortalidad perinatal. Los estudios hoy disponibles para la valoración del bienestar fetal no son útiles para predecir el riesgo de muerte del feto, pues parece claro que ésta ocurre debido a la hipoxia fetal aguda súbita. La medida más eficaz para abatir la tasa de óbitos en esta afección es la interrupción del embarazo entre las semanas 36 a 37. El objetivo de este escrito es presentar una revisión actualizada de la bibliografía relacionada con esta enfermedad.

Palabras clave: colestasis, intrahepática, embarazo, óbito.

ABSTRACT

The etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy includes genetic and environmental factors. Bile acids elevation in maternal and fetal blood is the main fact of its physiopathology, causing maternal itching and high perinatal morbidity and mortality. High levels of maternal blood bile acids are diagnostic. Best treatment is ursodeoxycolic acid and clearly it produces amelioration of bile acid levels and itching, but it is uncertain if it reduces perinatal morbidity and mortality. As far as fetal death is one of sudden onset, probably due to acute hypoxia, tests to evaluate and predict fetal condition are useless. Pregnancy interruption at 36-37 gestation weeks is the best strategy for lowering fetal death incidence. The purpose of this work is to achieve an actualized literature review on this disease.

Key words: intrahepatic, cholestasis, pregnancy, stillbirth.

RÉSUMÉ

La pathogénie de la cholestase intrahépatique de la grossesse comprennent des facteurs génétiques et environnementaux. Le fait central de sa physiopathologie est des acides biliaires dans l'augmentation sang maternel et foetal. Des concentrations élevées de ces acides causer des démangeaisons taux élevé de morbidité maternelle et périnatale et la mortalité. La confirmation du diagnostic est la détection des acides biliaires élevés dans le sang maternel. Le meilleur traitement est l'acide ursodésoxycholique, et bien il est clair que les concentrations de l'abbé d'acides biliaires et le prurit, il n'est pas de diminuer la morbidité et la mortalité périnatales. Des études sont maintenant disponibles pour l'évaluation de bien-être foetal ne sont pas utiles pour prédire le risque de mort foetale, il semble clair que cela se produit en raison de l'hypoxie foetale aiguë soudaine. La mesure la plus efficace pour faire baisser le taux de décès dans cette condition est l'interruption de grossesse entre les semaines 36 à 37. Le but de cet article est de présenter un bilan actualisé de la littérature sur cette maladie.

Mots-clés: cholestase intrahépatique, la grossesse, la mort.

RESUMO

A patogênese da colestase intra-hepática da gravidez incluem fatores genéticos e ambientais. O fato central da sua fisiopatologia são os ácidos biliares aumentados no sangue materno e fetal. Altas concentrações destes ácidos causar prurido morbidade e perinatal elevada e mortalidade. A confirmação do diagnóstico é a detecção de ácidos biliares elevados no sangue materno. O melhor tratamento é o ácido ursodesoxicólico, e embora seja claro que as concentrações de Abbe de ácidos biliares e prurido, não é para diminuir a morbidade e mortalidade perinatal. Estudos já disponíveis para a avaliação de bem-estar fetal não são úteis para prever o risco de morte fetal, parece claro que isso ocorre devido à hipoxia aguda súbita fetal. A medida mais eficaz para reduzir a taxa de mortes nessa condição é a interrupção da gravidez entre as semanas 36 a 37. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão atualizada da literatura sobre esta doença.

Palavras-chave: colestase, intra-hepática, gravidez, morte.

La colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno propio de la gestación humana que casi siempre aparece durante el segundo o tercer trimestres. Se caracteriza por prurito y ácidos biliares elevados en la sangre materna e implicar aumento del riesgo de parto pretérmino, óbito y líquido amniótico meconial; por eso se considera una gestación de alto riesgo. La tasa de recurrencia en embarazos posteriores es de entre 60 y 70%.¹ No se asocia con complicaciones maternas, y el cuadro revierte dos a ocho semanas después de la terminación del embarazo, sin dejar alguna secuela en la madre.² Sin embargo, existe evidencia de que las mujeres con este trastorno tienen riesgo de enfermedad hepática en el futuro.³

Su frecuencia es variable en los distintos grupos étnicos y países; es tan alta como 13.8% en Chile en 1978,⁴ o tan baja como en Estados Unidos y Australia, donde es menor al 1% en la población caucásica no hispana.⁵ (Cuadro 1) En México no hay estudios que permitan establecer su prevalencia; sin embargo, este problema debe investigarse siempre que exista la sospecha clínica y en los casos de óbitos inexplicables.

Se cita que su presentación es más común en invierno en Finlandia, Suecia, Portugal y Chile, así como en pacientes con embarazo gemelar (20 a 22%), en embarazos obtenidos por fertilización *in vitro*, respecto de embarazos espontáneos (2.7 vs 0.7%), en mujeres con antecedentes de la enfermedad en embarazos previos y en seropositivas a hepatitis C.²

En México no estamos acostumbrados a pensar en esta enfermedad. Frente a esta omisión, la pregunta es: ¿cuántos óbitos, “sin causa aparente”, podrían corresponder a

Cuadro 1. Prevalencia de la colestasis intrahepática del embarazo en diferentes países.²

País	Prevalencia (%)
Australia	0.2-1.5
Bolivia	4.3-13.8
Canadá	0.07
Chile	4.7-27.6
China	0.05-0.32
Finlandia	0.54-1.1
Francia	0.2-0.53
Italia	0.96-1.0
Estados Unidos	0.32-5.6

colestasis intrahepática del embarazo no diagnosticada, simplemente porque no se piensa en ella y, por lo tanto, no se investiga? No lo sabemos con certeza, pero el primer paso para la identificación temprana y el tratamiento oportuno de la enfermedad radica en que aprendamos a pensar en ella. Por esto es deseable revisar el tema periódicamente para tener información actualizada. Para contribuir a esta finalidad realizamos una revisión bibliográfica de los aspectos más relevantes de la enfermedad.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COLESTASIS

La bilis es una mezcla de fosfolípidos, colesterol, aniones orgánicos, ácidos biliares, etc. Estos últimos constituyen el mayor componente, se sintetizan en el hepatocito y excretan hacia el canalículo biliar por acción de transportadores ubicados en la membrana canalicular de la célula. Desde los canalículos, los ácidos y otros componentes de la bilis fluyen hacia el cístico y, a través de éste, hacia la vesícula biliar. Enseguida, la bilis se vierte, a través del colédoco, hasta el duodeno, donde los ácidos biliares propician la absorción de grasas y vitaminas liposolubles.^{6,7}

Los ácidos biliares se clasifican en primarios y secundarios. Los primarios son el cólico, que representa 70% del total, y el quenodeoxicólico, que constituye el otro 30%. Estos dos ácidos se conjugan con taurina y glicina, que les confiere una alta liposolubilidad en el intestino. Los secundarios son el ácido deoxicólico y el ácido litocólico, que resultan del metabolismo bacteriano de los primarios en el colon. Los ácidos biliares se absorben en el intestino y, a través de la vena porta, llegan al hepatocito donde éste los captura; se excretan de nuevo hacia el canalículo biliar. El proceso de circulación de estos ácidos desde el

* Médico adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Español de México.

** Ginecología y Obstetricia. Egresada del Hospital Español de México.

*** Médico asociado al Hospital Español de México, especialista en Genética perinatal.

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Medina Lomelí. Correo electrónico:

Recibido: enero 2012 Aceptado: febrero 2012

Este artículo debe citarse como: Medina-Lomelí JM, Jáuregui-Meléndrez RA, Medina-Castro N, Medina-Castro D. Colestasis intrahepática del embarazo: una revisión. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(4):285-294.

hepatocito hasta el intestino, y desde éste (a través del sistema porta) de nuevo hasta el hepatocito, se conoce como circulación entero-hepática. Alrededor de 95% de los ácidos biliares se recuperan del intestino en cada ciclo de circulación enterohepática, y el otro 5%, que se pierden en el intestino, se reabastecen por medio de su síntesis en el hígado.⁷

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 canalicular.

La captura de ácidos biliares en la membrana sinusoidal del hepatocito, desde el torrente sanguíneo, casi siempre a través de una vía sodio dependiente (la vía del polipéptido cotransportador sodio-taurocolato), y en menor medida por una vía sodio independiente mediada por péptidos transportadores de aniones orgánicos. 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.⁷⁻⁹ Existe también una bomba exportadora de fosfolípidos conocida como MDR3, que está codificada en el gen *ABCB4* y, por último, existe un transportador de amino-fosfolípidos conocido como FIC1 codificado en el gen *ATP8B1*.⁶

Las mutaciones o polimorfismos en cualquiera de los genes que codifican para cualquiera de estas bombas o transportadores pueden conducir a problemas en la secreción de los ácidos biliares y producir colestasis.

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*.

Para mejor comprensión de estos aspectos de la fisiología se recomienda la lectura de los trabajos de Bruno Stieger,¹⁰ y de Feras T. Alissa.⁷

Etiopatogenia de la colestasis intrahepática del embarazo

La causa de la colestasis intrahepática del embarazo es compleja y no del todo entendida. En los últimos años

se ha acumulado evidencia de grupos de mujeres con la enfermedad y condiciones homocigóticas o heterocigóticas para mutaciones de genes implicados en la síntesis de las moléculas transportadoras que promueven la secreción de los ácidos biliares.

Un estudio realizado por Meier demostró que en el estudio de algunos transportadores canaliculares, el BSEP, MDR3 y MRP2 (este último relacionado con la secreción de metabolitos de estrógenos y progesterona, y codificado por el gen *ABCC2*) tuvieron una amplia variabilidad interindividual en su expresión en el hígado. La autora propone que ciertos polimorfismos, en los genes que codifican para algunos de estos transportadores, influyen de manera importante en su patrón de expresión, como las bajas concentraciones de MDR3 y de BSEP, junto con altas de expresión de MRP2, lo que podría representar riesgos acumulados para colestasis. Meier advierte que esta suposición está sujeta a validación por un análisis genético apropiado en pacientes con la enfermedad.⁹

Se han informado casos con mutaciones en los genes *ABCB4* y *ATP8B1*, y variaciones genéticas del *ABCC2* y del *ABCB11*. No obstante, aunque la predisposición genética juega un papel aceptado, la colestasis intrahepática del embarazo es un trastorno multifactorial y existen diversas influencias, como la hormonal.

El embarazo es un estado relativamente colestásico y se ha propuesto que las hormonas sexuales juegan un papel en la colestasis intrahepática del embarazo a través de anomalías en su síntesis y secreción, o por medio de una respuesta anómala a la sobrecarga hormonal.¹¹ Esto se desprende de que pacientes con antecedente de la enfermedad pueden tener colestasis cuando ingieren pastillas anticonceptivas. Además, en experimentación en ratas se demostraron los potentes efectos procolestásicos del estradiol, que induce una disminución aguda y reversible del flujo de los ácidos biliares.¹² Zollner y colaboradores,⁶ describen en su revisión que, en animales de experimentación, el flujo biliar independiente de los ácidos biliares, llevado a cabo principalmente por la actividad del transportador MRP2, presenta una disminución atribuida a menor actividad del transportador por menor disponibilidad de éste, inducida por efecto de estrógenos exógenos. Así mismo, el etinilestradiol reduce el flujo de ácidos biliares por inhibición de la actividad de BSEP, lo que se asocia con alteraciones en los sistemas de captación

de la membrana basolateral, debida a la disminución en la expresión de los transportadores.^{6,10}

La progesterona también puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Esto se ha sugerido a partir de observaciones realizadas en mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, en quienes se han encontrado concentraciones elevadas de metabolitos sulfatados de progesterona, al compararlas con mujeres con embarazo normal. En la misma revisión efectuada por Zollner⁶ se reportan estudios de experimentos *in vitro* a partir de los que se propone una probable implicación de esta hormona que inhibe la actividad del transportador BSEP. Este conjunto de observaciones apoya la hipótesis de una participación hormonal procolestásica en la colestasis intrahepática del embarazo.¹³

Sin embargo, en el año 2000 Leslie y su grupo¹⁴ obtuvieron resultados contrarios a esta hipótesis, por lo que es necesario realizar más estudios para poder concluir el papel que juegan estas hormonas en la enfermedad.

Cuadro 2. Factores de riesgo para colestasis intrahepática del embarazo.⁶

Defectos genéticos que condicionan síndromes hereditarios pro-colestasis (por ejemplo: FIC1, BSEP, MDR3, MRP2, CFTR).

Origen racial y étnico (por ejemplo: indios araucanos o mapuches de Chile)

Antecedente de colestasis intrahepática del embarazo

Embarazo gemelar o de alto orden fetal

Embarazo por técnicas de reproducción asistida (por ejemplo: fertilización *in vitro*)

Seropositividad a hepatitis C

Antecedente de colangitis

Concentraciones elevadas de metabolitos sulfatados de progesterona

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica suele ser posterior a las 25 semanas de gestación, con un pico en la semana 30. Se caracteriza por prurito intenso en ausencia de lesiones cutáneas, que puede acompañarse de ictericia en grados variables.¹⁵ El prurito es de inicio y predominio en las palmas y plantas, luego en las extremidades y, por último, en el tronco y la cara. En ocasiones la paciente puede percibirlo doloroso. Suele ser más intenso durante la noche, puede ser difícil de tolerar y se han publicado casos de intento de suicidio.⁵

Este síntoma es el dominante y puede ser la expresión única; sin embargo, a pesar de su gravedad, no suele haber cambios en la piel, salvo excoriaciones secundarias al rascado.² No obstante, Rapini opina que cualquier dermatosis propia del embarazo puede coexistir con colestasis, y propone que debe valorarse la función hepática en cualquier dermatosis del embarazo acompañada de prurito.¹⁶

La ictericia se ha reportado en 10 a 25% de las mujeres con la enfermedad,⁵ y la paciente se percata de ella una a cuatro semanas posteriores al inicio del prurito. Otros síntomas asociados son: náusea, malestar general, insomnio, irritabilidad y esteatorrea por mala absorción de grasas debida a deficiencia de ácidos biliares en el intestino. Esto último genera deficiencia de vitamina K y riesgo teórico aumentado de hemorragia postparto. También puede haber heces fecales pálidas y orina oscura. La enfermedad desaparece en las primeras semanas del puerperio

DIAGNÓSTICO

El cuadro clínico debe hacer sospechar la enfermedad para realizar los exámenes de laboratorio correspondientes. Debe tenerse en cuenta la exclusión de otros padecimientos como hepatitis infecciosa o autoinmunitaria y cirrosis biliar primaria.

En gestaciones normales existe una mínima elevación en la concentración de ácidos biliares totales conforme pasan los días de embarazo. Los estudios muestran que no hay cambios en el ácido deoxicólico, pero el quenodeoxicólico duplica sus valores. El comportamiento del ácido cólico no es concluyente.

Brites propone que los marcadores más útiles para el diagnóstico de la enfermedad son los ácidos biliares totales y los índices de ácido cólico-quenodeoxicólico y de glicina-aurina.¹⁷ La mayoría de los autores coincide en que la elevación de los ácidos biliares totales en la sangre es el marcador más preciso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Las concentraciones propuestas por Brites para diagnóstico son de cifras mayores de 11 μmol/L. 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.¹⁸ No obstante, también puede ocurrir que el prurito preceda a las alteraciones en las pruebas de función hepática y a la elevación de los ácidos

biliares,¹⁹ por lo que ante el prurito pertinaz los estudios deben repetirse cuando inicialmente hayan sido normales.

No existe acuerdo de si los ácidos biliares totales deben medirse en ayuno o en estado posprandial. En pacientes con la enfermedad se produce mayor y más prolongada elevación posprandial de las concentraciones séricas de los ácidos biliares que en las mujeres sin esta afección. Esta observación sugiere que una prueba estándar posprandial podría ayudar a distinguir las formas leves de la enfermedad.²⁰

Puede observarse una elevación leve de las enzimas hepáticas en 20 a 60% de las pacientes. Las concentraciones séricas de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) raramente duplican los valores normales; la elevación puede ocurrir antes o después que los ácidos biliares.¹⁸ Se piensa que la ALT es un indicador más sensible de la enfermedad que la AST, porque su incremento suele ser más marcado.^{2,18} También se han observado concentraciones elevadas de gamma glutamil transferasa 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 hepato-celular.²¹

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/dL.¹⁸

En la búsqueda bibliográfica realizada en este trabajo no se encontraron estudios para ninguno de los marcadores diagnósticos en los que se mide la validez estadística de dichas pruebas diagnósticas, es decir, sensibilidad, especificidad, etc. No se ha reportado que exista correlación entre los valores de los ácidos biliares totales y otras pruebas hepáticas como AST, ALT o bilirrubinas totales.

La fosfatasa alcalina es un marcador bioquímico, útil en la colestasis de pacientes no embarazadas; sin embargo, es menos útil durante el embarazo porque normalmente esta enzima está elevada debido a que la placenta la produce.

La alfa glutation-s-transferasa es una enzima de detoxificación que se libera rápidamente a la circulación ante el daño hepático agudo. Se ha sugerido que puede ser un marcador más sensible y específico de la integridad hepática que las otras pruebas de función hepática.²² Un estudio de Juotsiniemi y colaboradores confirmó que sus

concentraciones promedio están elevadas en los casos de colestasis respecto del grupo control (51.0 vs 1.62 $\mu\text{mol/L}$).²³

Algunos estudios transversales han reportado alteraciones en el perfil de lípidos en la colestasis intrahepática del embarazo.^{24,25} En un estudio prospectivo y longitudinal se encontró elevación de las concentraciones de colesterol LDL y HDL, de colesterol total y de la apolipoproteína B-100.²⁶ Sin embargo, este estudio se realizó sin ayuno, por lo que sus resultados no se validaron.

Eliakim informó una serie de casos de colestasis intrahepática del embarazo con biopsia hepática, y encontró una histología sustancialmente normal, sólo una leve dilatación de los ductos biliares, estasis biliar canalicular, acumulación de bilis y moderada inflamación del conducto portal. La microscopía electrónica mostró una arquitectura hepática preservada, observándose sólo capilares biliares dilatados, microvellosidades distorsionadas y depósitos granulares (trombos biliares).²⁷

Hoy día aún no existe un consenso mundial de los criterios diagnósticos de esta enfermedad. Sin embargo, el Royal College of Obstetricians and Gynecologists, en el año 2006, publicó unas guías para el diagnóstico y seguimiento de la colestasis intrahepática del embarazo, con grados de recomendación basados en la evidencia existente.²⁸ En ellas se recomienda la realización de pruebas de función hepática (medición de transaminasas, gamma-glutamyl transferasa, bilirrubinas y ácidos biliares totales); y si estas resultan normales y el prurito es persistente, las guías recomiendan repetir las pruebas semanalmente, 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, y los estudios que sugieren son: 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 hepático.

TRATAMIENTO

El ácido ursodeoxicólico es un ácido biliar natural, hidrofílico, que constituye menos de 3% del total de los ácidos biliares fisiológicos. Se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria

y otros trastornos colestásicos y, al paso del tiempo, ha ganado un lugar en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. Está demostrado que este ácido estimula la secreción biliar por medio de la regulación postranscripcional del BSEP y de otros exportadores alternativos. Así mismo, tiene efectos antiapoptóticos^{29,30} y disminuye las concentraciones séricas del glucurónido del 17- β -etinilestradiol, un metabolito del estradiol con propiedades colestásicas.²

Uno de los primeros reportes de la utilización del ácido ursodeoxicólico en la colestasis intrahepática del embarazo fue el de Palma y colaboradores³¹ en el año de 1992, quien posteriormente realizó un ensayo clínico aleatorio en 1997, que incluyó ocho pacientes tratadas y siete con placebo.³² El medicamento se aplicó a una dosis de 1 g al día y se observó una mejoría clínica significativa, así como en los marcadores séricos evaluados (transaminasas, bilirrubinas, ácidos biliares totales), después de 20 días de tratamiento. Sin embargo, hubo recaída en la primera semana libre de medicamento.

En otro estudio, este medicamento se indicó como tratamiento en tres pacientes con colestasis intrahepática del embarazo recurrente, que tuvieron mejorías significativas sin efectos fetales adversos.³³ Esto fue seguido de dos pequeños ensayos clínicos con asignación al azar. En el primero se indicaron 600 mg al día de ácido ursodeoxicólico por 20 días, obteniéndose disminución significativa del prurito y en todos los estudios de laboratorio.³⁴ El otro estudio mostró reducción de los síntomas que no alcanzó diferencias significativas por el pequeño número de casos.³⁵ No obstante, en ambos estudios el medicamento demostró una reducción significativa en las transaminasas, en las bilirrubinas y ácidos biliares séricos, al compararlos con el placebo. Además, se han publicado series de casos que muestran que el ácido ursodeoxicólico mejora los resultados clínicos y bioquímicos en la colestasis intrahepática del embarazo.^{36,37} Un ensayo clínico con asignación al azar, realizado por Glantz, que comparó la eficacia de este medicamento y de la dexametasona en mujeres con la enfermedad, reportó que el ácido ursodeoxicólico redujo significativamente las transaminasas y las bilirrubinas de todas las mujeres tratadas, efecto que no se observó con la dexametasona. Más aún, hubo una reducción significativa del prurito y los ácidos biliares en mujeres con concentraciones mayores a 40 mmol/L.³⁸ Se ha demostrado, también, que el ácido ursodeoxicólico normaliza los índices de

ácidos cólico-quenodeoxicólico y el de glicina-aurina,³⁹ y reduce las concentraciones de metabolitos sulfatados de progesterona en orina.

Diversas publicaciones han informado que este medicamento disminuye las concentraciones de ácidos biliares en la sangre obtenida del cordón umbilical y en el líquido amniótico.^{39,40} También hay pruebas de que corrige la cinética de la transferencia de ácidos biliares en placentas de pacientes con colestasis intrahepática del embarazo⁴¹ y que protege a los cardiomiocitos de las arritmias inducidas por los ácidos biliares en modelos *in vitro*.⁴² Sus efectos secundarios (malestar gastrointestinal y diarrea) son pocos y ocurren cuando se utilizan altas dosis.²

La dexametasona abate la síntesis de dehidroepiandroterona en la suprarrenal fetal y, de este modo, inhibe la síntesis placentaria de estrógenos. Este hecho planteó la posibilidad de que se produjera un efecto benéfico en la fisiopatología de la colestasis, y un estudio realizado por Hirviöja con diez mujeres afectadas, en las que se utilizaron 12 mg al día durante una semana, sugirió un efecto positivo con reducción de las concentraciones de estriol y estradiol y disminución de los síntomas en todos los casos. Así mismo, hubo mejoría en las pruebas de función hepática y en los ácidos biliares, y los síntomas no reincidieron después de la interrupción del tratamiento.⁴³ Sin embargo, estos resultados no fueron reproducibles en estudios posteriores.⁴⁴

La vitamina K se ha propuesto como profilaxis del riesgo teórico de la hemorragia fetal anteparto o materna postparto, pues en la colestasis existe una malabsorción de vitaminas liposolubles. Sin embargo, no hay estudios que respalden este tratamiento.²

La S-adenosyl-L-metionina está implicada en la síntesis de fosfatidilcolina, por lo que influye en la composición y permeabilidad de las membranas celulares hepáticas, y promueve la excreción biliar de los metabolitos hormonales.⁴⁵ En ratas revierte la obstrucción del flujo biliar inducido por estrógenos.⁴⁶ Los primeros estudios que emplearon A-adenosil-L-metionina para el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo, reportaron mejoría clínica y de las concentraciones de ácidos biliares;⁴⁷ sin embargo, estudios posteriores con mejor diseño (doble-ciego) no demostraron mejoría sintomática ni bioquímica.⁴⁸

La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que actúa por medio de su unión a los ácidos biliares en

la luz intestinal, inhibiendo la reabsorción de los mismos y aumentando su excreción fecal. Así, las concentraciones de ácidos biliares en la circulación entero-hepática, teóricamente se reducirían. Bajo este enfoque se realizaron estudios que sugerían la eficacia de la colestiramina, a dosis de 12-24 g al día, en la reducción del prurito en la colestasis del embarazo.^{49,50} No obstante, según lo publicado por Heikkinen, la colestiramina no tiene efecto en las concentraciones de ácidos biliares ni en otros marcadores de colestasis,⁴⁹ pero disminuye la absorción de vitamina K, y aumenta el riesgo de hemorragia posparto.⁵¹ Hoy día la colestiramina no debe considerarse en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo.

El tratamiento tópico con cremas acuosas con 2% de mentol es de valor en el tratamiento del prurito pero sin repercusión en las alteraciones bioquímicas de la colestasis.² Se ha reportado la indicación de plasmaféresis en casos de prurito resistente a tratamientos convencionales. Este tratamiento tiene la ventaja de disminuir inmediatamente los síntomas, pero sin efecto en las concentraciones de ácidos biliares, por lo que su ventaja aún no encuentra una clara explicación. Su gran inconveniente es su costo elevado.⁵²

A la luz de la bibliografía revisada puede decirse que el ácido ursodeoxicólico tiene gran aceptación como tratamiento de elección porque disminuye los síntomas y mejora los resultados en las pruebas de función hepática, sin producir efectos adversos en el feto, pero aún no existe suficiente evidencia en la que se sustente un mejor resultado perinatal. La dosis comúnmente utilizada es de 13 a 15 mg por kg al día, y deben realizarse mediciones de las concentraciones de ácidos biliares totales y pruebas de función hepática semanales durante el tratamiento.^{1,16,53}

Repercusión de la CIE en el pronóstico materno-fetal y la evaluación del bienestar fetal

Las mujeres afectadas no suelen tener secuelas hepáticas pero, en cambio, puede llevar a serias repercusiones en el feto.^{2,54} Se han sugerido distintos mecanismos para explicar la repercusión de esta enfermedad en el feto. La más plausible de las teorías propone que la difusión de los ácidos biliares a través de la placenta, que normalmente es del feto hacia la madre, se invierte y conduce a elevación de los mismos en el feto, provocándole efectos tóxicos diversos. Existe evidencia de que las altas concentraciones de dichos ácidos producen vasoespasmo en los vasos coriónicos y necrosis vascular en la superficie placentaria, lo que podría

conducir a la asfixia fetal; y pueden provocar alteración en la contractilidad cardíaca del feto, lo que contribuiría a explicar los casos de muerte intra-útero de forma súbita.⁴²

Otro efecto propuesto de los ácidos biliares es que aceleran la motilidad intestinal, lo que explica la mayor prevalencia de líquido amniótico meconial. Del mismo modo, la elevada incidencia de parto pretérmino se ha relacionado con secreción excesiva de prostaglandinas e hipersensibilidad del miometrio a la oxitocina endógena, hechos inducidos por la elevada concentración de ácidos biliares.⁵⁴

La explicación más probable para el óbito es la anoxia aguda y no la insuficiencia placentaria crónica, por lo que no existe un estudio con valor predictivo de riesgo fetal. Se ha sugerido que la concentración de ácidos biliares totales en la sangre materna sea útil para predecir el riesgo de muerte intrauterina. En un estudio realizado en Suecia se encontró que la probabilidad de complicaciones fetales se relacionó con la concentración sérica de ácidos biliares, incluso habiendo controlado otros factores de riesgo. En este estudio hubo complicaciones fetales cuando las concentraciones séricas maternas de ácidos biliares totales fueron mayores de 40 mmol/L.⁵⁵

Existen diversos reportes de casos de una prueba sin estrés o movimientos fetales normales, unos días u horas antes de sobrevenir el óbito.⁵⁶⁻⁶⁰ La velocimetría Doppler de la arteria umbilical tampoco ha sido útil para detectar el riesgo de óbito, lo que respalda la afirmación de que éste es consecuencia de un fenómeno súbito, y no gradual y progresivo.^{61,62} Por último, Strehlow y su grupo demostraron con ecocardiografía fetal que el intervalo mecánico PR está significativamente aumentado, respecto de controles normales.⁶³ Sin embargo, la utilidad de este hallazgo aún es incierta, y hoy en día sólo el monitoreo de las transaminasas y los ácidos biliares totales son un referente orientador en la toma de decisión obstétrica.

Efecto del tratamiento en el pronóstico materno-fetal

En la base de datos Cochrane se citan sólo tres ensayos clínicos aleatorios que compararon la repercusión de diferentes tratamientos en la incidencia de óbito y la mortalidad perinatal.⁶⁴ Uno de ellos comparó tres esquemas terapéuticos: S-adenosil-L-metionina (N=78), ácido ursodeoxicólico (N=78) y la combinación de ambos (N=78), y no hubo mortalidad perinatal en ninguno de los grupos.⁵³ Sin embargo, hubo interrupciones de la gestación antes de

las 36 semanas en los tres grupos estudiados, por lo que el abatimiento de la mortalidad fetal pudo ser, al menos en parte, por esta medida y no por el tratamiento. En otro de los estudios se comparó ácido ursodeoxicólico, dexametasona y placebo en 130 mujeres,⁵⁶ y se registró sólo una muerte fetal, que ocurrió en el grupo placebo y no trajo diferencia significativa. Por último, Palma y su grupo³² compararon ácido ursodeoxicólico con placebo y reportaron sólo una muerte perinatal en el grupo placebo (0/8 vs 1/7).

Lee y sus colaboradores,⁶⁵ en un estudio retrospectivo, analizaron el efecto del nacimiento a las 37 semanas de gestación en los resultados perinatales adversos en mujeres con la enfermedad. Las pacientes se clasificaron de acuerdo con su concentración de ácidos biliares en tres grupos: leve (<20 mmol/L), moderado (de 20 a <40 mmol/L) y severo (>40 mmol/L). El meconio correlacionó con las formas moderada y severa, pero no hubo diferencias en los resultados perinatales adversos. El nacimiento a las 37 semanas se asoció con menor riesgo de resultados adversos en los tres grupos.

A pesar de los diversos tratamientos, hasta la fecha no se ha observado un efecto relevante en los resultados perinatales adversos. Quizá esto se deba a que aún existen mecanismos desconocidos que afectan el pronóstico fetal.

CONCLUSIONES

De la lectura y análisis de los trabajos de investigación encontrados en nuestra búsqueda bibliográfica se señalan las siguientes conclusiones relevantes:

- * La colestasis intrahepática del embarazo es una enfermedad multifactorial, en la que existen factores genéticos, hormonales y ambientales.
- * No existe consenso de los estudios útiles para el diagnóstico de esta enfermedad, pero se acepta que las pruebas de función hepática y los ácidos biliares totales séricos deben ser los estudios de rutina.
- * El prurito es el indicador clínico cardinal, sin lesiones dérmicas. Ante el prurito pertinaz, sea que existan o no dermatosis del embarazo asociadas, deben realizarse estudios para investigar la enfermedad. También es importante que ante un cuadro clínico sugerente, si los estudios de diagnóstico son normales deben repetirse en forma seriada porque pueden

alterarse después de la aparición de las manifestaciones clínicas.

- * El medicamento aceptado para el tratamiento es el ácido ursodeoxicólico. También pueden indicarse ungüentos y lociones antipruriginosas y monitorear la concentración de ácidos biliares en forma semanal.
- * No hay estudios que validen que el tratamiento farmacológico modifique la repercusión fetal de la enfermedad.
- * Los estudios hoy disponibles para la evaluación del riesgo de muerte fetal no son útiles en esta enfermedad.
- * La interrupción del embarazo entre 36 y 37 semanas ha demostrado abatir la tasa de óbitos. Se debe considerar la interrupción del embarazo cuando la concentración de ácidos biliares totales rebasa 40 mmol/L.

Abreviaturas

- ABCB11.** Por sus siglas en inglés: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 11.
- MDR/TAP.** Por sus siglas en inglés. Multidrug resistance (MDR) / Transporter associated with antigen processing (TAP)
- BSEP.** Bile Salt Export Pump. (Bomba canalicular exportadora de sales biliares).
- MDR3.** Multidrug resistance 3.
- ABCB4.** Por sus siglas en inglés: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 4.
- FIC1.** Familiar intrahepatic cholestasis 1.
- Gen ATP8B1.** Por sus siglas en inglés: ATPase, aminophospholipid transporter, class I, type 8B, member 1.
- MRP2.** En español: Multiresistencia asociada a la proteína 2.
- ABCC2.** Siglas en inglés: ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR / MRP), member 2.
- ALT.** Por su significado en español: Alanino amino-transferasa
- AST.** Por su significado en español: Aspartato amino-transferasa
- LDL.** Lipoproteínas de baja densidad
- HDL.** Lipoproteínas de alta densidad

REFERENCIAS

1. Kroumpouzou G, Cohen L. Specific dermatosis of pregnancy: an evidence-based systematic review. *A Journal Obstet Gynecol* 2003;188:1083-1092.
2. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.
3. Caughey AB. Cholestasis of pregnancy: in need of a more rapid diagnosis. *J Perinatol* 2006;26:525-526.

4. Reyes H, González MC, Ribalta H, Aburto J, et al. Prevalence of cholestasis intrahepatic of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:487-493.
5. Riely AC, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004;8:167-176.
6. Zollner G, Trauner M. Mechanisms of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 1-26.
7. Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:241-252.
8. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Eng J Med* 1998;339:1217-1226.
9. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, Klein K, et al. Inter-individual variability of canalicular ATP-Binding cassette (ABC)-Transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006;44:62-74.
10. Stieger B. Recent insights into the function and regulation of the bile salt export puma (ABCB11). *Curr Opin Lipidol* 2009;20:176-81.
11. Reyes H. Sex Hormones and Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Hepatology* 2008;47(2):376-379.
12. Meyers M, Slikker W, Pascoe G. Characterization of cholestasis induced by estradiol 17-beta-D-glucuronide in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;4:87-93.
13. Williamson C, Hems LM, Goulis DG, Walker I, et al. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-681.
14. Leslie K, Resnikov L, Simon F, Fennessey P, Reyes H, et al. Estrogens in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:372-376.
15. Doshi S, Zucker SD. Liver emergencies during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 2003;32:1213-1227.
16. Rapini RP. The skin and pregnancy. En: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* 6th ed. New York: Saunders Elsevier, 2009;1123-1134.
17. Brites D, Rodrigues CM, van-Zeller H, Brito A, Silva R. Relevance of serum bile acid profile in the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy in an high incidence area: Portugal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:31-38.
18. Heikkinen J. Serum bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983;61(5):581-587.
19. Kenyon AP, Shennan A. Obstetric Cholestasis. *Fet Mat Med Rev* 2009; 20(2):119-42.
20. Heikkinen J. Effect of a standard test meal on serum bile acid levels in healthy nonpregnant and pregnant women and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Clin Res* 1983;15:183-188.
21. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:1283-1286.
22. Knapen MF, Peters WH, Mulder TP, Steegers EA. A marker for hepatocellular damage. *Lancet* 2000;355:1463-1464.
23. Joutsiniemi T, Leino R, Timonen S, Pulkki K, Ekblad U. Hepatocellular enzyme glutathione S-transferase alpha and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1280-1284.
24. Johnson P. Studies in cholestasis of pregnancy with special reference to lipids and lipoproteins. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1973;27:1-80.
25. Nikkilä K, Riikonen S, Lindfors M, Miettinen TA. Serum squalene and noncholesterol sterols before and after delivery in normal and cholestatic pregnancy. *J Lipid Res* 1996;37:2687-2695.
26. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, et al. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:106-114.
27. Eliakim M, Sadovsky E, Stein O, Shenkar YG. Recurrent cholestatic jaundice of pregnancy. Report of five cases and electron microscopic observations. *Arch Intern Med* 1966;117:696-705.
28. Obstetric Cholestasis. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guidelines (RCOG) 2006;43:1-12.
29. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134-146.
30. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, Kren BT, Steer CJ. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med* 1998;4:165-178.
31. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, González MC, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 1992;15:1043-1047.
32. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;1022-1028.
33. Davies MH, da Silva RC, Jones SR, Weaver JB, Elias E. Fetal mortality associated with cholestasis of pregnancy and the potential benefit of therapy with ursodeoxycholic acid. *Gut* 1995;37:580-584.
34. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet* 1996;52:133-140.
35. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:1205-1207.
36. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med* 2001;10(2):131-135.
37. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005;25:548-555.
38. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
39. Brites D, Rodrigues CM, Oliveira N, Cardoso M, Graca LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *Hepatol* 1998;28:91-98.
40. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504-508.

41. Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid in alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol* 1998;28:829-839.
42. Gorelik J, Shevchuk AI, Diakonov I, de Swiet M, Lab M, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG* 2003;110:467-474.
43. Hirvioja ML, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:109-111.
44. Diac M, Kenyon A, Nelson-Piercy C, Girling J, Cheng F, et al. Dexamethasone in the treatment of obstetric cholestasis: a case series. *J Obstet Gynaecol* 2006;26:110-114.
45. Boelsterli UA, Rakhit G, Balazs T. Modulation by S-adenosyl-L-methionine of hepatic Na⁺, K⁺-ATPase, membrane fluidity, and bile flow in rats with ethinyl estradiol-induced cholestasis. *Hepatology* 1983;3:12-17.
46. Stramentinoli G, Di Padova C, Gualano M, Rovagnati P, Galli-Kienle M. Ethynylestradiol-induced impairment of bile secretion in the rat: prospective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implication in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981;80:154-158.
47. Frezza M, Centini G, Cammareri G, Le Grazie C, Di Padova C. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1990;37:S122-125.
48. Ribalta J, Reyes H, González MC, Iglesias J, Arrese M, 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.
49. Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982;14:153-162.
50. Lutz EE, Margolis AJ. Obstetric hepatitis: treatment with cholestyramine and interim response to steroids. *Obstet Gynecol* 1969;33:64-71.
51. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet*
52. Warren JE, Blaylock RC, Silver RM. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:2088-2089.
53. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med* 2006;34:383-391.
54. Fisk NM, Storey GNB. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *BJOG* 1988;95:1137-43.
55. Vega J, Saez G, Smith M, Agurto M, Morris NM. Risk-factors for low-birth-weight and intrauterine growth-retardation in Chile. *Rev Med Chil* 1993;121:1210-1219.
56. Glantz A, Marschall HU, Mattson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474.
57. Medina-Lomeli JM, Medina-Castro N. Colestasis intrahepática del embarazo, un riesgo fetal impredecible: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:486-488.
58. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel H-D, et al. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007;46:6226-6230.
59. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, Hamed F, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-895.
60. Matos A, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, Patricio B. Antepartum fetal cerebral hemorrhage not predicted by current surveillance methods in cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;89:803-804.
61. Zimmermann P, Koskinen J, Vaalamo P, Ranta T. Doppler umbilical artery velocimetry in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis. *J Perinat Med* 1991;19:351-355.
62. Guerra F, Guzman S, Campos G. Evaluation of maternal and fetal blood flow indices in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994;59:17-21.
63. Strehlow SL, Pathak V, Goodwin TM, Pérez BM, Hebrahimi M, Lee RH. The mechanical PR interval in fetuses of woman with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(205):455.e1-5.
64. Menezes EV, Yakoob MY, Soomro T, Haws RA, Darmstadt GL, Bhutta ZA. Review of interventions reducing stillbirths: prevention and management of medical disorders and infections during pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:1186-1471.
65. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, et al. Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341-345.