

Serie guías clínicas: Colestasia intrahepática del embarazo

Álvaro Sepúlveda-Martínez, Jorge Hasbun H., Enrique Valdés R, Hugo Salinas P., Mauro Parra-Cordero

Unidad de Medicina Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, HCUCH

OBJETIVOS DE LA GUÍA CLÍNICA

1. Conocer los criterios diagnósticos de la colestasia intrahepática del embarazo.
2. Proponer una nueva estrategia de vigilancia antenatal de predicción de muerte fetal.
3. Identificar el manejo farmacológico más adecuado según la evidencia actual.
4. Proponer una estrategia de manejo basado en parámetros clínicos y de laboratorio.
5. Establecer criterios de interrupción en pacientes con CIE.

Fecha creación: julio 2013

¿A QUIÉN VA DIRIGIDA LA PRESENTE GUÍA CLÍNICA?

La siguiente guía va dirigida a matronas, estudiantes de Medicina, becados/residentes de Ginecología y Obstetricia, becados/residentes de Medicina Materno-Fetal, obstetras que se desempeñan en hospitales de 2° y 3° nivel y especialistas en Medicina Materno-Fetal, con el fin de actualizar los conocimientos en el diagnóstico y manejo de gestaciones afectadas por colestasia intrahepática del embarazo (CIE).

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

En la presente guía se utilizará la clasificación de nivel de evidencia y grado de recomendación propuesta por *Harbour et al*⁽¹⁾.

Nivel de evidencia

- 1++:** Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con riesgo muy bajo de sesgo.
- 1+:** Metaanálisis bien diseñados, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con riesgo bajo de sesgo.
- 1-:** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ERC, o ERC con alto riesgo de sesgo.
- 2++:** Revisiones sistemáticas de estudios caso-control o cohorte de alta calidad, o estudios de caso-control o cohorte de alta calidad con riesgo muy bajo de factores confundentes o con alta probabilidad de que la relación sea causal.

- 2+: Caso-control o cohortes bien desarrollados con bajo riesgo de factores confundentes, y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
- 2-: Estudios caso-control o cohorte con alto riesgo de factores confundentes, y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3: Estudios no analíticos, por ejemplo, reporte de casos o serie de casos.
- 4: Opinión de expertos.

Grado de recomendación

- A: Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ERC en categoría 1+, y directamente aplicable a la población objetivo, o
Una revisión sistemática de ERC o un nivel de evidencia consistente principalmente de estudios en categoría 1+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global en los resultados.
- B: Cantidad de evidencia que incluya estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 1+ o 1+.
- C: Cantidad de evidencia que incluye estudios en categoría 2+ directamente aplicable a la población objetivo y demostrando consistencia global de los resultados, o
Evidencia extrapolada de estudios en categoría 2+.
- D: Evidencia nivel 3 o 4, o
Evidencia extrapolada de estudios 2+

INTRODUCCIÓN

La incidencia de CIE en Chile ha disminuido en las últimas décadas con cifras cercanas al 10–14%

de los embarazos en la década del 70⁽²⁾, hasta cifras actuales que fluctúan en torno al 2–4%^(3,4). En países anglosajones la prevalencia es aún más baja: Estados Unidos 0,001% a 0,32% y Reino Unido 0,7%⁽⁵⁾. La etnia mapuche y las temporadas de bajas temperaturas (invierno) se asocian a incidencias mayores⁽⁶⁾.

DIAGNÓSTICO

¿Cuál es el mejor criterio diagnóstico de CIE?

- El diagnóstico de CIE debe ser de exclusión, habiendo descartado causas médicas de prurito y alteración de pruebas hepáticas. Debe ceder la sintomatología una vez finalizado el embarazo. (D)
- El diagnóstico es preferentemente clínico, con prurito palmo-plantar de predominio nocturno durante el tercer trimestre. (C)
- Los niveles de pruebas hepáticas deben ser considerados con el uso de curvas ajustadas al embarazo. (C)

Previamente a realizar el diagnóstico de CIE es fundamental descartar otras causas de prurito/ictericia que pudieran requerir un manejo específico. Se deberá solicitar exámenes de hepatitis A, B y C, ecografía abdominal, serología para citomegalovirus, anticuerpos antimitocondriales y antimúsculo liso (descartar hepatitis autoinmune), estudio de preeclampsia e hígado graso agudo del embarazo⁽⁷⁾ [3].

Las pacientes afectadas por CIE presentan habitualmente prurito palmo-plantar que puede extenderse al resto del cuerpo, de predominio nocturno desde el tercer trimestre y en mayor frecuencia durante meses de menor temperatura, asociado a alteraciones bioquímicas de la función hepática^(5,8).

Se han utilizado diversos puntos de corte para definir la alteración de la función hepática, no existiendo consenso internacional⁽⁹⁻¹¹⁾. Incluso algunos autores plantean que solamente el cuadro clínico

es suficiente para el diagnóstico, no requiriendo la presencia de pruebas hepáticas alteradas^(12,13) [2-].

Se requiere imperiosamente la creación de tablas de pruebas hepáticas específicas en población gestante local, ajustado por trimestre de embarazo, para de esta manera lograr definir adecuadamente rangos de severidad asociados con mal resultado perinatal. Girling JC *et al* evaluó prospectivamente a 430 pacientes normales, planteando que el límite normal de las pruebas hepáticas durante todo el embarazo es 20% más bajo que el rango de población no gestante⁽¹⁴⁾ [3], lo que refuerza la necesidad de estandarizar valores de referencia específica del embarazo.

¿Cuándo se considera una CIE como severa?

- Se recomienda clasificar la severidad de una CIE basado en los niveles de bilirrubina plasmático >1,2 mg/dl. (D)
- No se recomienda la clasificación basada en niveles plasmáticos de sales biliares debido a la ausencia de valores de corte consistentes y dificultad técnica para su procesamiento. (D)
- Se recomienda clasificar de severa a toda CIE asociada a amenaza de parto prematuro objetivada en un registro basal no estresante. (D)

Debido a la baja incidencia de la enfermedad, no existe consenso en los criterios a utilizar para definir un cuadro como severo. Tampoco hay consenso si el diagnóstico debe hacerse basado exclusivamente en criterios clínicos o asociados a criterios de laboratorio.

Estudios nacionales⁽¹⁵⁾, en concordancia con expertos de nuestro Departamento de Obstetricia y Ginecología, concuerdan que una CIE se considera severa si presenta niveles de bilirrubinemia sobre 1,2mg/dl, presencia de prurito invalidante que no cede a tratamiento farmacológico o presencia de meconio en líquido amniótico [4], te-

niendo estos marcadores una mayor asociación con mortinatos. La mayor asociación a parto prematuro ha sido demostrada en diversas series de casos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, existiendo estudios *in vitro* que han comprobado una sobreexpresión y respuesta de los receptores de oxitocina miometrial de pacientes con CIE⁽¹⁸⁾.

Los niveles plasmáticos de sales biliares presentan el inconveniente de ser técnicamente difícil de medir. Además no existe consenso con respecto al valor de corte a utilizar para considerar una CIE como severa^(8,19-21) [3], por lo que actualmente no se recomienda su medición en el desarrollo de esta guía clínica.

FACTORES DE RIESGO

¿Existen factores de riesgo prevenibles para CIE?

- Se recomienda pesquisar factores de riesgo de CIE en todo ingreso a control antenatal para identificar pacientes con riesgo de recurrencia del cuadro en embarazo actual. (D)

Existen diversos factores de riesgo asociados a CIE, algunos modificables y otros no modificables. Dentro de los modificables: déficit nutricionales, uso de anticonceptivos, dieta grasa, hepatitis C. Dentro de los no modificables: edad materna mayor a 35 años, variaciones genéticas, gestación múltiple, CIE embarazo previo^(5,8). La identificación de estos factores de riesgo permite identificar las pacientes con riesgo de recurrencia, lo que se observa en el 47 a 90% de los casos de CIE^(6,22) [3].

MANEJO ANTENATAL

¿Cómo debe monitorizarse una paciente con CIE?

- Pacientes con prurito compatible con CIE y pruebas hepáticas normales (habiendo descartado otras causas), debe monitorizarse semanalmente

con pruebas hepáticas. (D)

- Pacientes con CIE afectadas por prurito severo o invalidante y/o bilirrubina sobre 1,2mg/dl deben ser evaluadas a las 34 semanas con amniocentesis en búsqueda de meconio fetal, en cuadros leves deberá realizarse a las 38 semanas de gestación. (D)

Kenyon A *et al* evaluaron prospectivamente a 10 pacientes con prurito compatible con CIE, pero con pruebas hepáticas normales al diagnóstico, confirmando que a una mediana de 4,5 semanas todas desarrollaron algún grado de alteración de las pruebas hepáticas; sin embargo, ninguna presentó alteración en los niveles de bilirrubina⁽²³⁾ [3].

Roncaglia N *et al* evaluaron prospectivamente la implementación de un manejo activo antenatal en 206 pacientes afectadas por CIE. En pacientes con cuadro severo de menos de 36 semanas fueron evaluadas con amniocentesis (madurez pulmonar e identificación de meconio) o amnioscopia, identificando la presencia de líquido amniótico meconial en un 20% de las pacientes que se interrumpieron antes de las 37 semanas por indicación médica. Un 12% de las pacientes presentó niveles de bilirrubina sobre 1,2mg/dl. Sin embargo, no describe relación del nivel de bilirrubina con la presencia de meconio en líquido amniótico⁽²⁴⁾. [3]

A pesar de no existir evidencia que establezca la edad gestacional indicada para realizar una amniocentesis en pacientes con CIE, un consenso de expertos de nuestro Departamento definió las 34 semanas y 38 semanas como la edad gestacional más indicada en CIE severa y leve respectivamente [4]. (Figura 1)

¿Es posible predecir las complicaciones perinatales con los métodos tradicionales de monitorización fetal en embarazos con CIE?

- No se recomienda la monitorización electrónica anteparto, el perfil biofísico ni el uso del

Doppler de arteria umbilical como predictores de muerte fetal en pacientes afectadas por CIE. (D)

- En toda paciente con CIE se recomienda la medición del PR mecánico fetal como pesquisa de feto en riesgo de bloqueo cardíaco. (D)

Estudios recientes han evaluado diversos métodos de monitorización fetal en embarazos afectados por CIE. Suri V *et al* evaluaron a 69 pacientes afectadas por CIE con registro diario de movimientos fetales, perfil biofísico y Doppler umbilical diario hasta las 36 semanas, luego control semanal. A pesar de que parámetros del Doppler umbilical estuvieron alterados en un tercio de los casos, ningún método de monitorización fetal se asoció a complicaciones perinatales. Los dos casos que presentaron disminución de movimientos fetales presentaron meconio espeso al parto⁽²⁵⁾ [3]. A su vez, He J *et al* evaluó a 21 casos de muerte fetal en pacientes con CIE, no pudiendo demostrar una relación de las pruebas de bienestar fetal antenatal con la predicción de muerte fetal⁽²⁶⁾ [3]. Diversos reportes de casos han demostrado hallazgos de muerte fetal inexplicada en embarazos de término con CIE y monitoreo de frecuencia cardíaca fetal normal incluso hasta 24 horas previo a la muerte^(27,28) [3].

Un reporte reciente demostró en 120 pacientes con CIE que el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical estaba significativamente más elevado que el grupo control, y que esto se relacionó con menor peso al nacer y peor resultado neonatal⁽²⁹⁾. Sin embargo, esto contrasta con vasta evidencia que desestima el Doppler umbilical con resultados adversos perinatales en pacientes con CIE, por lo que mientras no exista mayor evidencia no se recomienda como herramienta de monitorización en pacientes con CIE [2-].

Strehlow S *et al* evaluaron a 14 pacientes con CIE y 7 controles, demostrando que el PR mecánico de

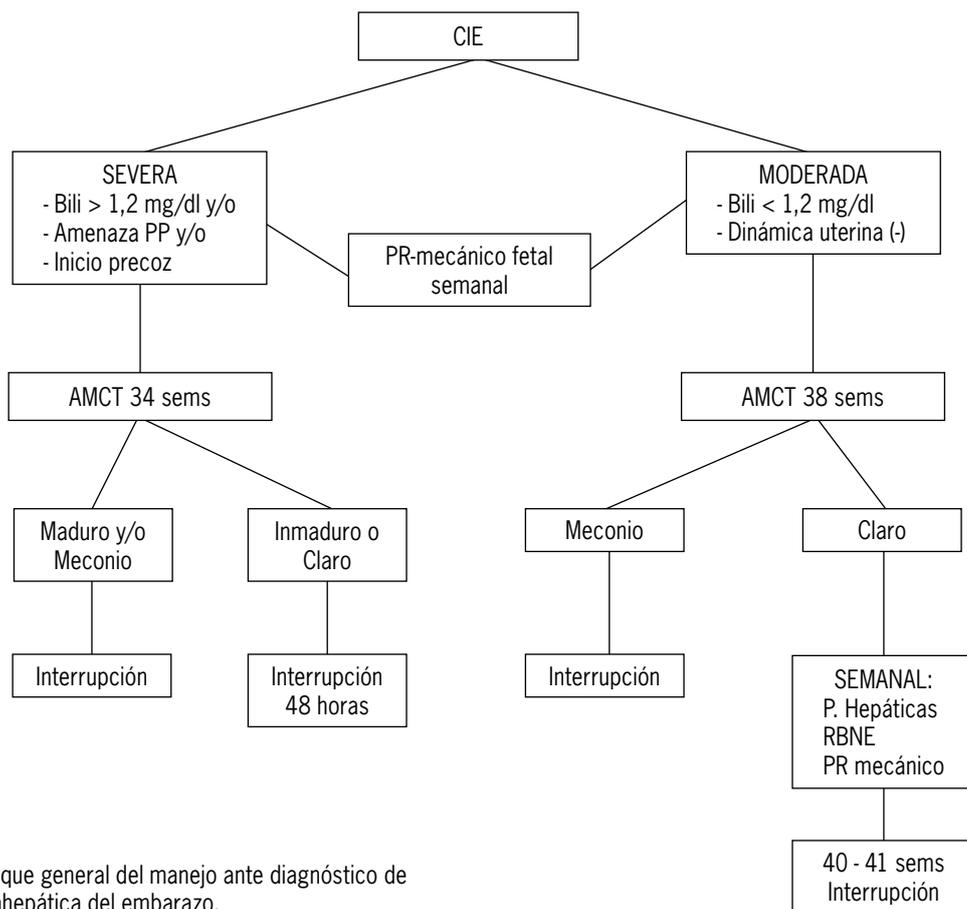


Figura 1. Enfoque general del manejo ante diagnóstico de colestasia intrahepática del embarazo.

fetos de pacientes con CIE era significativamente mayor que el grupo control, y al ser evaluado con un modelo de regresión logística multivariada, la CIE fue el único parámetro significativo asociado a alteración del PR mecánico fetal⁽³⁰⁾ [2-]. En asociación a estos resultados, un estudio local de Rodríguez M *et al* (datos no publicados) evaluó a 31 pacientes afectadas con CIE y 17 controles, confirmando que el grupo afectado presenta un PR mecánico fetal significativamente mayor, con dos casos compatibles con bloqueo cardíaco de primer grado, uno de ellos requiriendo seguimiento neonatal⁽³¹⁾ [2-]. Estos hallazgos pueden ser explicados por un estudio de Williamson C *et al*, quienes evaluaron el efecto de los ácidos biliares en corazones de ratas, demostrando un efecto tóxico en el miocardio con desincronización de la

frecuencia cardíaca secundario a una destrucción de la red eléctrica⁽³²⁾.

¿Existe un tratamiento eficaz antenatal en pacientes afectadas por CIE?

- Se recomienda que toda paciente con CIE sea manejada con ácido ursodeoxicólico como tratamiento de sintomatología materna y disminución de complicaciones perinatales. (A)
- El uso de antihistamínicos puede utilizarse como manejo sintomático en cuadros de CIE leve. (D)

Diversos fármacos se han evaluado para el manejo de la CIE. El año 2004 Roncaglia N *et al* randomizó a 46 pacientes con CIE de menos de 36

semanas a tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUD) o S-adenosil-L-metionina, demostrando superioridad de la primera en mejorar parámetros de función hepática. Sin embargo, no hubo diferencias en relación a mejoría de prurito o resultados perinatales⁽³³⁾ [1-]. Resultados similares demostró Binder T *et al* al randomizar 78 pacientes con el tratamiento mencionado anteriormente⁽³⁴⁾ [1-]. El sesgo de estos estudios es no realizar comparación contra grupo placebo, por lo que no es posible evaluar su real impacto en los resultados perinatales.

Glantz A *et al* randomizaron a 130 pacientes a tratamiento con AUD, dexametasona o placebo. El AUD demostró ser superior que dexametasona en mejorar parámetros de laboratorio de función hepática y en disminución de prurito; sin embargo, no presentó diferencias en mejorar las complicaciones perinatales en comparación con el grupo placebo⁽³⁵⁾ [1+].

Un estudio alemán randomizó a 84 pacientes con CIE a tratamiento por dos semanas con AUD o colestiramina, demostrando que con el primero la respuesta clínica y de laboratorio fue superior que con colestiramina. Además el grupo tratado con AUD tuvo parto a edad gestacional mayor que el grupo tratado con colestiramina⁽³⁶⁾ [1-].

Un reciente metaanálisis de nueve estudios randomizados que incluyó a 454 pacientes asignados a AUD versus otros tratamientos, placebo o sin tratamiento, demostró que el tratamiento con AUD se asocia no solo a mejor respuesta clínica del prurito y de laboratorio, sino que además presenta una disminución significativa de los resultados perinatales (prematuridad, distrés respiratorio, ingreso a UCIN y sufrimiento fetal agudo)⁽³⁷⁾ [1+].

A pesar de usarse extensivamente los antihistamínicos en el tratamiento de la CIE, no hay evidencia que demuestre su beneficio. Expertos lo recomiendan por su efecto sedante de utilidad en pacientes donde el cuadro se exacerba por las noches⁽⁵⁾ [4].

Las dosis a utilizar de AUD serán de 13 a 15mg/kg/día en dos a tres tomas diarias.

MANEJO DEL PARTO

¿Cuál es el mejor momento de interrupción del parto?

- No se recomienda la interrupción programada a las 37 semanas en cuadros de CIE moderada para disminuir el riesgo de muerte fetal súbita.
- En pacientes con CIE severa icterica con meconio en líquido amniótico a las 34 semanas, monitoreo fetal alterado o prurito severo refractario a tratamiento se recomienda inducción de parto con madurez pulmonar comprobada.
- Se recomienda la vía de parto vaginal según condiciones obstétricas.

A pesar de la conducta extendida de inducir pacientes con CIE a las 37 a 38 semanas^(12,24,38) [2-] no existe evidencia que justifique esta conducta en pacientes con CIE leve⁽⁴⁾. Hay que considerar los potenciales riesgos neonatales de una inducción temprana versus los beneficios. Siempre considerar conducta caso a caso, como antecedente de óbito previo por CIE o fracaso a tratamiento para justificar una inducción precoz. Para el desarrollo de esta guía clínica se considerará la inducción de CIE leve a las 40–41 semanas con control estricto bisemanal.

La evidencia disponible no especifica criterios de severidad consistentes de laboratorio que justifi-

quen una inducción. Opinión de expertos de nuestro Departamento plantean la inducción de CIE severa (bilirrubina >1,2mg/dl) a las 34 semanas si existe presencia de meconio en amniocentesis o un monitoreo fetal alterado [4].

La vía de parto preferida debe ser la vaginal. Un

estudio de cohorte retrospectivo demostró que aquellas pacientes con CIE que se realizan inducción de parto entre las 37 y 39 semanas, tuvieron un riesgo significativamente menor de cesárea de emergencia que aquellas con inicio de trabajo de parto espontáneo⁽³⁹⁾, [2-] lo que avala la seguridad de la inducción en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001;323:334–6.
2. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G, *et al.* Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:487–93.
3. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:211–6.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 43 2006. Obstetric Cholestasis.
5. Pathak B, Sheibani L, Lee R. Cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:269–82.
6. Hay JE. Liver Disease in Pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067–76.
7. Kenyon AP, Nelson-Piercy C, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002;109:282–8.
8. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049–66.
9. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:905–21.
10. Dann AT, Kenyon AP, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Tribe RM. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2004;40:1406–14.
11. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:569–76.
12. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A Hamed F, Kato SR, Parer JT, Germain AM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890–5.
13. Lopez J, Glasinovic JC, Marinovic I Vela P, Ahumada E, Valdivia MT, Gómez X. Clinical and laboratory characterization in 100 cases of pregnancy cholestasis. *Rev Med Chil* 1982;47:215–21.
14. Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:246–50.
15. Bertolo C, Ramirez C, Reid I, Gostin L. Colestasia intrahepatica del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1976;16:141–9.
16. Kondrackiene J, Beuers U, Zalinkevicius R, Tauschel HD, Gintautas V, Kupcinskas L. Predictors of premature delivery in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2007;13:6226–30.
17. Chen H, Zhou Y, Deng DR, Hao HY, Dang J, Li J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: biochemical predictors of adverse perinatal outcomes. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2013;33:412–7.
18. Germain AM, Kato S, Carvajal JA, Valenzuela GJ, Valdes GL, Glasinovic JC. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:577–82.
19. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R *et al.* Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: A randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022–8.

20. Carter J. Serum bile acids in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:540–3.
21. Bacq Y, Myara A, Brechot MC, Hamon C, Studer E, Trivin F *et al.* Serum conjugated bile acid profile during intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1995;22:66–70.
22. Williamson C, Hems L, Goulis D, Walker I, Chambers J, Donaldson O *et al.* Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676–81.
23. Kenyon A, Piercy C, Girling J, Williamson C, Tribe R, Shennan A. Pruritus may precede abnormal liver function tests in pregnant women with obstetric cholestasis: a longitudinal analysis. *BJOG* 2001;108:1190–2.
24. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;100:167–70.
25. 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;286:1419–24.
26. He J, Chen L, Liang C. Clinical analysis of fetal death cases in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011;46:333–7.
27. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal Death in a Patient With Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:458–60.
28. Lee R, Incerpi M, Miller D, Pathak B, Goodwin T. Sudden Fetal Death in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:528–31.
29. 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 Gynaecol Obstet* 2010;111:187–8.
30. Strehlow S, Pathak B, Goodwin T, Perez B, Ebrahimi M, Lee R. The mechanical PR interval in fetuses of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:455.e1–455.e5.
31. Sepúlveda-Martínez A, Rodríguez M, Moreno JA, Márquez R, Parra-Cordero M. Increased mechanical PR interval in fetuses from pregnancies with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Presentado en el 12th World Congress in Fetal Medicine, Marbella, Spain.
32. Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, Lab M, de Swiet M, Korchev Y. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra-uterine fetal death in obstetric cholestasis. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:363–9.
33. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo J, *et al.* A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17–21.
34. 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;34:383–91.
35. Glantz A, Marschall H, Lammert F, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399–1405.

36. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894–901.
37. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T *et al.* Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492–501.
38. Lee RH, Kwok KM, Ingles S, Wilson ML, Mullin P, Incerpi M *et al.* Pregnancy outcomes during an era of aggressive management for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Perinatol* 2008;25:341–5.
39. Wikström Shemer EA, 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;4:17–22.

CORRESPONDENCIA



Dr. Mauro Parra-Cordero
Departamento Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 2978 8881 / 2978 8880
E-mail: mcparra@hcuch.cl