

**ROL DEL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE COLESTASIS
INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO EN MUJERES ASISTIDAS EN EL
HOSPITAL PÚBLICO MATERNO INFANTIL DE LA CIUDAD DE SALTA**

Venier Moreno, Noella¹; Aloia, María Ximena Margarita²; Clavero, Carola³

¹Laboratorio Central -Sector Química Clínica- Hospital Público Materno Infantil, Salta (Argentina)

²Laboratorio Central -Sector Química Clínica- Hospital San Bernardo, Salta (Argentina)

³Laboratorio Instituto Médico de Alta Complejidad (IMac), Salta (Argentina)

Correspondencia: Venier Moreno Noella, Laboratorio central Hospital Público Materno Infantil, Avda. Sarmiento 1301- Salta. Correo electrónico: noeveniermoreno@gmail.com, Tel celular: 0387-155232140

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es una forma reversible de colestasis, siendo la hepatopatía más frecuente en embarazadas con severas complicaciones perinatales. De etiología desconocida, su diagnóstico precoz y seguimiento son importantes para proteger el bienestar físico de la embarazada y las posibles complicaciones del gestante. Se analizaron parámetros bioquímicos que ayudan al diagnóstico y posibles factores asociados a la patología, utilizando retrospectivamente 188 historias clínicas de pacientes embarazadas del Hospital Público Materno Infantil (HPMI) de la ciudad de Salta, quienes entre Enero y Diciembre de 2015, fueron diagnosticadas con CIE por el servicio de obstetricia e inmediatamente tratadas con ácido ursodexoxicólico (AUDC). El 58% de las pacientes diagnosticadas se encontraba entre las semanas 31 - 35 de gestación. Factores de riesgo como edad de la gestante, paridad, diagnóstico de CIE anterior y embarazos múltiples, no estuvieron asociados al nuevo diagnóstico. Si bien el prurito (generalizado o palmo plantar) es el síntoma que precede al diagnóstico de la patología, se hallaron aumentos parámetros bioquímicos como Ácidos Biliares (AB), Aspartato Aminotransferasa (AST) o Alanina Aminotransferasa (ALT) en el 67% de los casos. Los AB aumentaron en el 54,3% de los casos, mientras que ALT y AST se modificaron más lentamente en el tiempo y Bilirrubina Total (BT) no mostró diferencia significativa. La cuantificación de AB totales en suero materno se plantea como de gran utilidad en el diagnóstico de CIE, acompañados o no, por la alteración de las enzimas hepáticas, si bien la normalidad en el resultado de AB no permite excluir la patología.

Palabras claves: ácidos biliares, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, bilirrubina total, colestasis intrahepática del embarazo, ácido ursodesoxicólico.

Introducción

La “colestasis” se caracteriza por una anormalidad en la formación, secreción o drenaje de bilis al intestino que produce cambios morfológicos y clínicos. La bilis es una solución acuosa formada por las células epiteliales del hígado y secretada a los canalículos biliares. Está constituida en un 80% por agua y en un 20% por solutos disueltos, siendo los AB el principal componente (65%), los cuales al pH de la bilis se encuentran como aniones neutralizados por sodio y potasio bajo la forma de sales. Estas sales forman agregados poli moleculares en la bilis, denominadas micelas, que mantienen los lípidos en solución.

En embarazos sin colestasis, en sangre y orina, se halla principalmente ácido quenodesoxicólico. En mujeres con colestasis, disminuye la síntesis de AB, con retención en sangre de AB conjugados, siendo el ácido cólico el principal. La hidroxilación y sulfatación de los AB aumenta, mientras que la glucuronidación disminuye.

La colestasis en el embarazo puede ser intrahepática o extrahepática; si la ecografía no muestra dilatación de los conductos biliares, la colestasis es probablemente intrahepática, ya que la dilatación de los conductos biliares indica colestasis extrahepática. La CIE es una patología reversible que se presenta durante el segundo y tercer trimestre de gestación, siendo la hepatopatía más frecuente en embarazadas, constituyendo la segunda causa de ictericia en pacientes gravídicas⁽¹⁾. En el año 2005 se describió una incidencia de 1,0% en Europa, duplicada en Chile y en el Sur Asiático⁽²⁾. Estudios realizados en Maternidad Sarda de Buenos Aires (Argentina) entre 2004 – 2011, mostraron una prevalencia de 1,8%⁽³⁾. A pesar de que es considerada una enfermedad poco común, se estima que este trastorno es subdiagnosticado.

La etiología de esta patología es desconocida pero se sabe que existe una disfunción en la secreción intrahepática de la bilis donde se ven implicados factores genéticos, hormonales y ambientales⁽⁴⁾. Existe evidencia que la interacción entre disfunción en los transportes canaliculares y niveles elevados de hormonas producidas en el embarazo pueden causar CIE^(5,6). Los factores genéticos pueden explicar los casos familiares existentes y la elevada incidencia en ciertos grupos étnicos. La recurrencia en futuros embarazos, es otra característica relacionada a factores genéticos, sin embargo no todas las pacientes repiten la enfermedad⁽⁴⁾.

El diagnóstico inmediato de CIE es importante por su asociación a severas complicaciones perinatales: partos prematuros, presencia de meconio, neonato con distrés respiratorio y muerte fetal. Si bien las complicaciones fetales carecen hasta el

momento de una explicación certera, se ha demostrado toxicidad irreversible de los AB maternos sobre las células miocárdicas fetales y esto podría relacionarse con la muerte fetal sin previa detección de vitalidad alterada⁽⁷⁾.

Esta hepatopatía se manifiesta por la presencia de prurito con ubicación preferente en palma de manos y pies (palmo – plantar) sin lesiones en la piel, considerado como el más benigno por ser el de inicio de la patología. Sin embargo también puede ser generalizado, afectando todo el cuerpo, de evolución temporal, severo e invalidante, con niveles elevados de AB en sangre materna y con o sin alteraciones en las enzimas hepáticas. Se agrega la ausencia de dilatación de conductos biliares y parénquima hepático sin alteraciones⁽⁸⁾. Aunque la causa del prurito es desconocida, se cree que es provocado por el depósito de AB en las terminaciones nerviosas de la piel, como un mecanismo causal de este síntoma. Otra de las teorías sugiere que el acúmulo de las sales biliares en los hepatocitos, causa liberación de sustancias pruriginosas⁽⁹⁾.

Para el tratamiento farmacológico de la CIE, se emplea Ácido ursodexoxicólico (AUDC), sustancia capaz de reducir los AB en el líquido amniótico y su efecto tóxico en el feto⁽¹⁰⁾. A pesar que existen acciones y estrategias destinadas al diagnóstico y tratamiento, se considera fundamental un mayor desarrollo de estudios vinculados con la detección temprana de la CIE a fin de favorecer el bienestar físico de la embarazada y por consiguiente, evitar complicaciones en el gestante.

El diagnóstico bioquímico se realiza en base a un aumento de ácidos biliares, enzimas hepáticas y/o bilirrubina.

En el Laboratorio Central del HPMI, se estudiaron las diferentes alteraciones en los parámetros bioquímicos, evaluando factores de riesgo asociados y valorando el impacto de los AB sobre las enzimas hepáticas al momento del diagnóstico.

Objetivos

1- Estudiar factores de riesgo de CIE relacionados con la patología al momento del diagnóstico como: edad de la paciente, edad gestacional, multiparidad, CIE en embarazos anteriores y embarazos múltiples.

2- Analizar los parámetros bioquímicos que ayudan al diagnóstico de CIE y determinar el marcador de laboratorio más sensible al momento del diagnóstico.

Materiales y Métodos

Trabajo observacional, descriptivo, de corte transversal y retrospectivo.

Se estudiaron todas las pacientes embarazadas diagnosticadas con CIE en el HPMI de la ciudad de Salta, entre enero y diciembre de 2015, las cuales concluyeron su embarazo en dicho nosocomio. Las pacientes con CIE que no finalizaron el embarazo en el HPMI fueron excluidas.

A partir del sistema ETM (Estación de Trabajo Médico) del hospital, que trabaja con historias clínicas únicas y digitalizadas, se estudió una población de 188 pacientes embarazadas, de las cuales 7 cursaban embarazos gemelares.

Se analizaron los factores de riesgo asociados al diagnóstico como la edad de la paciente, edad gestacional, paridad, diagnóstico de CIE anterior y embarazos múltiples.

La variable edad de pacientes al momento del diagnóstico, fue categorizada en períodos de 5 años. **Grupo 1:** 15-19 años, **Grupo 2:** 20-24 años, **Grupo 3:** 25-29 años, **Grupo 4:** 30-34 años, **Grupo 5:** 35-39 años, **Grupo 6:** 40-44 años.

También se analizó la edad gestacional al momento del diagnóstico (datos aportados por el Servicio de Obstetricia según fecha última menstruación o ecografía) agrupándose en periodos de 5 semanas. **Grupo 1:** 20-25 semanas, **Grupo 2:** 26-30 semanas, **Grupo 3:** 31-35 semanas, **Grupo 4:** 36-41 semanas.

Respecto a la edad gestacional al momento del parto, se consideraron dos grupos: **pre término** (prematureo), menos de 36 semanas de gestación y **a término**, más de 37 semanas de gestación.

Las edades neonatales (datos aportados por el Servicio de Neonatología según examen físico y clínico del recién nacido) fueron agrupados en periodos de semanas: **Grupo 1:** 31-33 semanas, **Grupo 2:** 34-36 semanas, **Grupo 3:** 37-39 semanas, **Grupo 4:** 40-42 semanas.

El criterio diagnóstico de CIE fue el prurito palmo-plantar o generalizado.

Los niveles de AB, AST, ALT y BT fueron evaluados en muestras de sangre obtenidas en todas las pacientes por punción venosa al momento de diagnóstico. Los AB se determinaron por el método enzimático colorimétrico (RANDOX; UK). La performance analítica fue evaluada según el control de calidad interno (calibrador y controles comerciales de RANDOX). Las determinaciones de AST, ALT y BT se analizaron con el método slide VITROS (química seca), en un analizador VITROS 4600 (Ortho Clinical Diagnostics) utilizando calibradores comerciales del fabricante. La performance analítica fue evaluada según materiales de control de calidad (VITROS Chemistry Products Performance Verifier I y II) y participación en el Programa Evaluación Externa de la Calidad (PEEC, Fundación Bioquímica Argentina).

Los niveles de decisión de las variables bioquímicas se establecieron a partir de Guías de práctica Clínica de Colestasis Intrahepática Gestacional ⁽³⁾. Los parámetros de laboratorio se tomaron en forma individual y en conjunto, permitiendo la clasificación de pacientes en dos categorías:

- **Normal:** AB <10 µmol/L, AST y ALT <50 U/L, BT<1,0 mg/dl.
- **Patológico:** resultado mayor al rango normal.

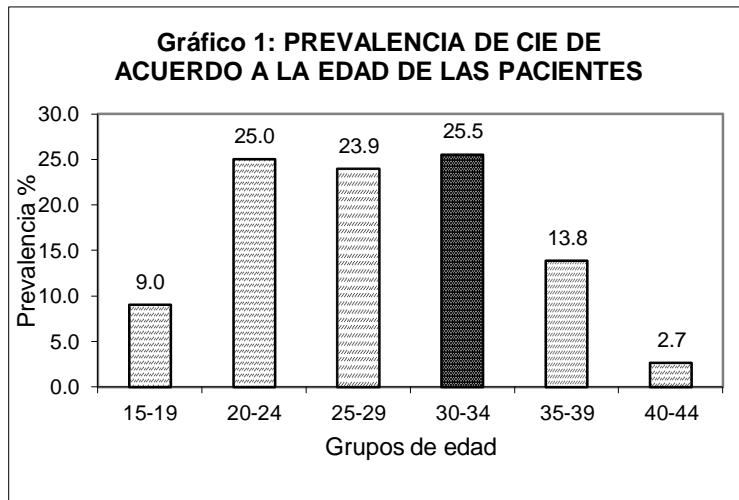
En el análisis estadístico, los datos fueron analizados mediante software estadístico InfoStat v.2017 y Microsoft Excel (2016). Se analizaron las prevalencias y las categorías se expresaron como frecuencias en porcentajes.

Resultados

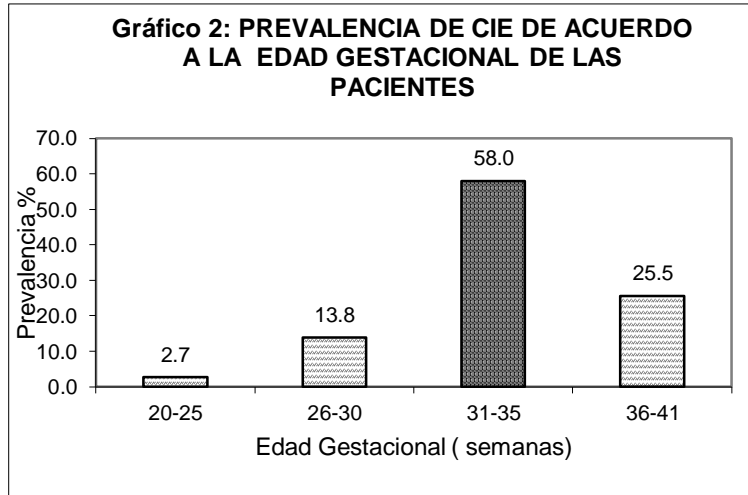
En el periodo 2015 el HPMI asistió 8545 partos y se diagnosticaron 188 casos de CIE, lo que corresponde a una prevalencia de 2,20 casos/100 partos realizados, resultando elevada respecto a estadísticas de años anteriores, en el año 2011 se registraron 0,73 casos/ 100 partos y en 2012 0,82 casos/ 100 partos.

En este estudio como consecuencia de esta patología se produjeron 2 muertes fetales, lo cual representa 1,06% y 0,23 casos/1000 partos realizados en el año en el hospital.

Cuando se asoció CIE con la variable edad de pacientes al momento del diagnóstico, se observó mayor número de casos en el Grupo 4 (30-34 años) con una prevalencia de 25,5%, y resultados similares, aunque ligeramente menores para el Grupo 2 (20 - 24 años) y el Grupo 3 (25- 29 años), con prevalencias de 25,0% y 23,9% respectivamente (Gráfico 1).

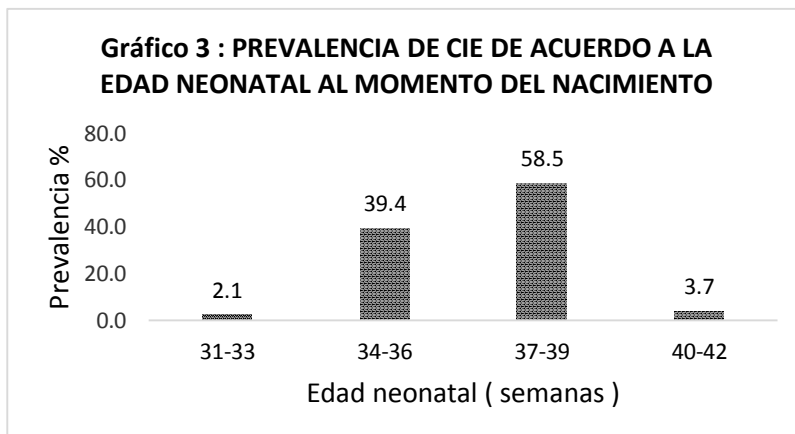


La siguiente variable analizada fue la edad gestacional de las embarazadas al momento del diagnóstico. Se registró una mayor cantidad de casos en el Grupo 3 (31-35 semanas) (n=109 casos; 58%), mientras que la tasa más baja de diagnóstico de CIE fue la del Grupo 1 (20-25 semanas)(n=5 casos; 2,6%) (Gráfico 2).



Con respecto a la edad gestacional de las pacientes al momento de finalización de los embarazos, el 51,1% (96 casos) resultó en nacimientos pre-término (<36 semanas de gestación) y 48,9% (92 casos) a término, por lo cual el diagnóstico de CIE no se asoció con mayores tasas de nacimientos prematuros según edad de gestación de la madre.

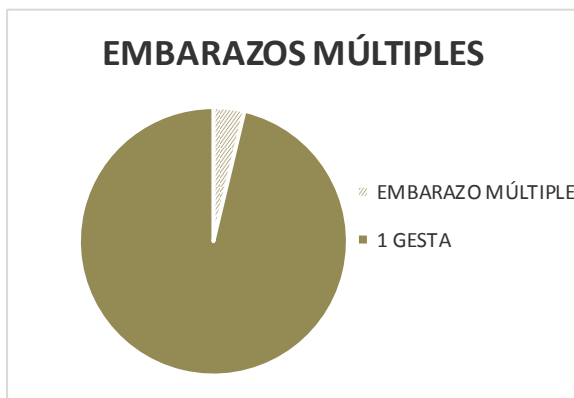
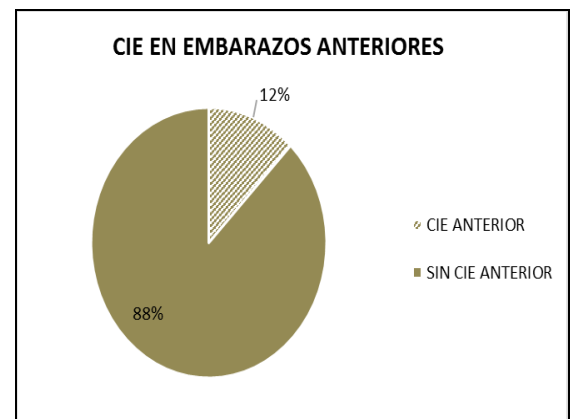
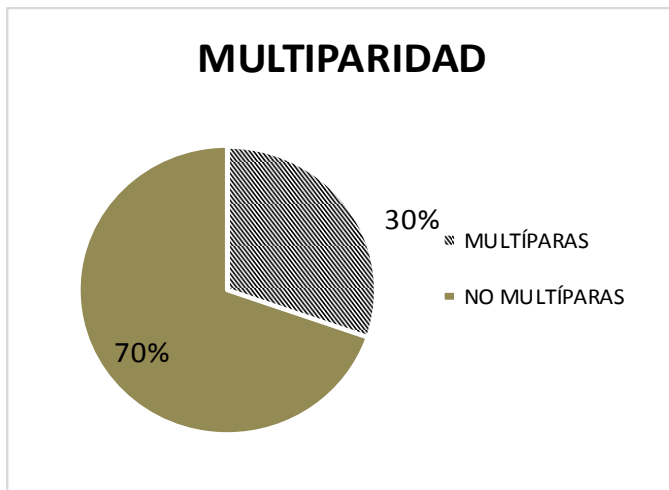
Considerando la edad del neonato al momento del nacimiento según el Servicio de Neonatología, el 58,5% correspondió al Grupo 3 (37-39 semanas) y el 41,5% de casos a los Grupo 1 y 2 (31-33 y 34-36 semanas respectivamente) que representan prematuros con menos de 36 semanas de gestación (Gráfico3).



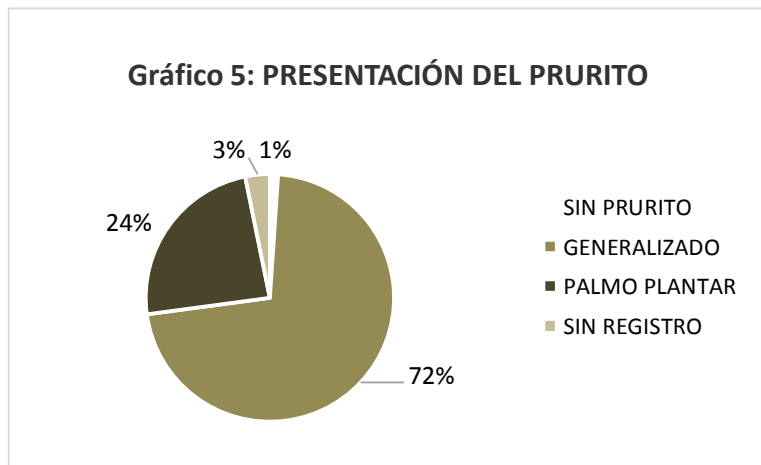
De los neonatos nacidos de madres diagnosticadas con CIE, el 24,1% (n= 47 casos), ingresaron al Servicio de Neonatología en las 24 horas posteriores a su nacimiento, a causa de patologías asociadas al sufrimiento fetal como consecuencia del diagnóstico de CIE en la madre. El registro de ingresos de mayor prevalencia fue bajo peso con dificultad respiratoria en el 36% (n=17) de los casos.

En el estudio de factores de riesgo asociados al diagnóstico de CIE se observó que el 30% fueron multíparas (n=57casos), el 12% (n=23 casos) tuvo diagnóstico de CIE en embarazos anteriores y el 4% de las pacientes diagnosticadas cursaban embarazos múltiples (n=7 casos) (Gráfico 4).

Gráfico 4. FACTORES DE RIESGO: MULTIPARIDAD, CIE EN EMBARAZOS ANTERIORES Y EMBARAZOS MÚLTIPLES.



El prurito, en sus diferentes formas de presentación constituye el principal criterio diagnóstico de CIE. Sólo 2 casos (1%) no presentaron prurito. La forma generalizada, fue la de mayor prevalencia al momento del diagnóstico con 135 casos (72%), significativamente superior al prurito palmo-plantar, 45 casos (24%) (Gráfico 5).



El 31,4% de las pacientes con CIE (n=59) mostraron resultados de laboratorio normales (AB, AST, ALT y BT), mientras que un 67,0% de ellas (n=126), tuvieron al menos un parámetro elevado, confirmando el diagnóstico de CIE dado por la clínica. En 1,6% de las pacientes (n=3) se realizó el diagnóstico de CIE sólo mediante criterio clínico (prurito) sin solicitud de laboratorio.

Tabla I: Número de casos normales, patológicos y sin determinar (SD) de cada parámetro de laboratorio registrado en el momento del diagnóstico de CIE.

	Variables de Laboratorio			
	AST n (%)	ALT n (%)	BT n (%)	AB n (%)
Normales	133 (70,7%)	108 (57,4%)	176 (93,6%)	76 (40,4%)
Patológicos	50 (26,6%)	75 (39,9%)	6 (3,2%)	102 (54,2%)
SD	5 (2,6%)	5 (2,6%)	6 (3,2%)	10 (5,3%)

Fuente: base de datos ETM. Número de casos normales, patológicos y SD de cada parámetro de laboratorio registrado en el momento del diagnóstico de CIE. Aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), bilirrubina total (BT), ácidos biliares (AB).

Como se muestra en la Tabla I el 54,2% de los pacientes presentaron sólo aumento de AB al momento del diagnóstico. Por su parte, ALT se encontró aumentada en un mayor número de pacientes respecto de AST (39,9% vs 26,6%). BT fue la variable de menor utilidad diagnóstica, por cuanto no se observaron aumentos significativos en el 93,6% de los pacientes con CIE.

Discusión

Dentro de las enfermedades hepáticas de la gestación, la CIE es la patología más frecuente, pudiendo generar severas complicaciones feto/neonatales, por lo cual la detección oportuna representa un importante desafío.

En el presente trabajo, el Grupo 4 de edad materna (30-34 años) presentó mayor cantidad de casos de CIE (25,5%), sin embargo, en los Grupos 2 (20-24 años) y 3 (25-29 años), las prevalencias fueron sólo ligeramente inferiores (25% y 23,9% respectivamente). Estos datos son similares a los reportados en el año 2012 por el Servicio de Obstetricia del hospital, que informó mayor cantidad de casos de CIE en pacientes menores de 35 años, pero no concuerdan con la bibliografía consultada que indica mayor frecuencia de CIE en mujeres mayores de 35 años⁽¹¹⁾. En nuestra población, la edad de la mujer no parece ser un factor de riesgo importante de CIE.

Con respecto a la edad gestacional en el momento del diagnóstico, se observó una importante preponderancia de CIE en el Grupo 3 (31-35 semanas), hallazgos similares a los encontrados anteriormente en nuestro Hospital, donde los porcentajes más altos de presentación de CIE fueron en el mismo intervalo de gestación⁽¹²⁾. En la población argentina, el mayor porcentaje de embarazos con CIE concentra su diagnóstico entre las 32 y 36 semanas de gestación⁽¹³⁾. No hubo ningún caso antes de las 20 semanas, en coincidencia con la bibliografía donde el diagnóstico en la primera mitad del embarazo es excepcional.

Según la información brindada por el Servicio de Obstetricia sobre el total de partos realizados a madres diagnosticadas con CIE, 51,1% fueron prematuros (según FUM o ecografía) y 48,9% a término, por lo cual el diagnóstico de CIE no se asoció con mayores tasas de nacimientos prematuros. De acuerdo al Servicio de Neonatología, el número de neonatos prematuros fue menor (41,5%). En pacientes con CIE, una de las consecuencias es la necesidad de inducir el parto antes de las 37 semanas para evitar el sufrimiento fetal. El 24,1% de los neonatos nacidos tuvieron ingreso al Servicio de Neonatología dentro de las 24 horas, por causas asociadas a la patología. El número elevado de neonatos con

sufrimiento fetal, hace pensar que la disminución del tiempo de respuesta diagnóstica y la implementación de medidas correctivas, disminuiría los riesgos perinatales. Sería de potencial interés, estudiar las patologías de neonatos asociadas al diagnóstico de CIE.

Con respecto a la paridad sólo el 30% fueron pacientes múltiparas, a diferencia de los hallazgos de la bibliografía consultada, que consideran la paridad como un importante factor de riesgo⁽¹⁾. La CIE en embarazos previos, fue otro de los factores de riesgo analizados, encontrándose que sólo el 12% de las pacientes habían presentado recidiva de colestasis. La bibliografía refiere que en un 60-70% de las pacientes, la alteración se repite en futuras gestaciones⁽¹²⁾, lo cual difiere sustancialmente con lo hallado en nuestra población, donde la recurrencia es muy baja, lo que podría atribuirse a una anamnesis insuficiente al momento del diagnóstico. Sólo el 4% de pacientes, cursaban embarazo múltiple. Se sabe por estudios publicados que CIE es 5 veces más frecuente en embarazos múltiples porque producen mayores niveles hormonales⁽¹⁴⁾, sin embargo en nuestro estudio, el porcentaje de embarazos múltiples no fue importante.

Siendo el prurito el punto de partida para el diagnóstico, se presenta en el 99% de las pacientes⁽⁶⁾. Al analizar la presencia de prurito en nuestras pacientes, se observó que fue generalizado en la mayoría de ellas (el 72%), y palmo-plantar en el 24%, mientras que sólo el 1% de nuestras pacientes no tuvo prurito.

Toda mujer embarazada que presenta prurito, requiere estudios de laboratorio complementarios, ya que la CIE se basa en la presencia de prurito asociada a concentraciones elevadas de AB séricos totales y de aminotransferasas, así como a ausencia de alguna patología que produzca síntomas y hallazgos de laboratorio similares, como preeclampsia⁽¹⁵⁾.

Existen pocos estudios sobre los parámetros de laboratorio útiles para el diagnóstico de CIE. De los analitos analizados en este trabajo (AB, AST, ALT y BT), se observó que el 67% de las pacientes presentaron al menos uno de ellos en el rango patológico mientras que en el 31% de los casos todos los parámetros de laboratorio fueron normales, y sólo el 2% de pacientes fueron diagnosticadas por la clínica. En relación a los AB, el 54,3% de nuestras pacientes tuvieron AB elevados al momento del diagnóstico, mientras que en el 40,4% resultaron normales, es decir que más de la mitad de las pacientes pudieron ser diagnosticadas con el valor de los AB y el resto por la clínica o demás parámetros hepáticos. Esto coincide con datos de la bibliografía que considera que la alteración de AB y enzimas hepáticas en suero materno son buenos predictores de la mayoría de las complicaciones que se presentan asociadas a la CIE, siendo los AB el marcador más

sensible y precoz de la enfermedad⁽¹⁶⁾. La BT aumentó sólo en el 3,2% de las pacientes, coincidente con datos publicados que muestran que la ictericia que ocurre en menos de 10% de pacientes después del comienzo del prurito tiene pobre valor diagnóstico⁽¹⁷⁾.

Aún no existe consenso sobre el valor ideal en los niveles séricos de AB que permita hacer el diagnóstico de CIE; la literatura recomienda el empleo de un punto de corte de 10 a 14 $\mu\text{mol/L}$ ⁽¹⁸⁾. En este estudio se definió como punto de corte 10 $\mu\text{mol/L}$. Según la bibliografía el riesgo de complicaciones fetales aumenta cuando los niveles de ácidos biliares en el suero son $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ ⁽¹⁹⁾. Sería de importancia estudiar los distintos niveles de daños fetales asociados a determinados aumentos de AB.

Si bien los AB son importantes en el diagnóstico, su normalidad no permite excluir el diagnóstico.

Conclusiones

La CIE es una patología que se presenta con mayor frecuencia en el tercer trimestre de la gestación, principalmente en mujeres mayores de 30 años. La multiparidad, el diagnóstico previo de CIE y los embarazos múltiples no serían factores de riesgo importantes en estas pacientes con CIE.

El laboratorio resultó de utilidad para el diagnóstico de la patología en el 67% de los casos, siendo los AB los que se mostraron más alterados permitiendo que más de la mitad de las pacientes pudieran ser diagnosticadas con el valor de los AB. Los AB fueron los primeros en aumentar, acompañados o no, por la alteración de las enzimas hepáticas, si bien la normalidad en el resultado de AB no permite excluir la patología.

El laboratorio, puede así con un trabajo eficiente, contribuir al diagnóstico oportuno, el manejo adecuado y la prevención de sufrimientos fetales indeseables, con el objeto de disminuir el ingreso de neonatos al Servicio de Neonatología.

Bibliografía

- 1- Heinonnen S. Pregnancy outcome with intrahepatic Cholestasis. Am J Obstet Gynecol. 1999;189:193-94.
- 2- Cerrillo M, Arguello A, Avilés C, et al. Colestasis Grávida: Etiología, Clínica, Diagnóstico y tratamiento. Rev Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Serv. Obstetricia y Ginecología. Madrid, España. 2005;5:10-5.
- 3- Hospital Ramon Sarda. Guía de práctica Clínica. Colestasis Intrahepática Gestacional, actualizada en Mayo 2011
- 4- Estiu MC, Frailuna MA, Derico M, et al. Colestasis Intrahepática Gestacional. Guía de Practica Clinica. Rev Hosp Mat Inf Ramon Sarda 2012;125:136-31.
- 5- Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology 1997;26(2):358-64.
- 6- Pauli-Magnus C, Meier PJ, Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Semin Liver Dis. 2010;30(2):147-59.
- 7- Williamson C, Gorelik J, Eaton BM, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intra- uterine fetal death in obstetric cholestasis. Lon Clin Sci. 2001;363:369-9.
- 8- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Cholestasis. RCOG Green-top. Guideline 2012;1:14-43.
- 9- 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.
- 10- Mazzella G, Nicola R, Francesco A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: Effects on primary bile acids in babies and mothers. J Hepatol. 2001;500:504–8.
- 11- Bateman BT, Simpson LL. Higher ratio of stillbirth al the extremes of reproductive age: a large nationwide simple of deliveries in the United States. Am J Obstet Gynecol. 2006;194(3):840-5.
- 12- Hospital Público Materno Infantil. Unidad de Gestión de Obstetricia, Residencia de Toco Ginecología, Hospital Público Materno Infantil, 2013.

- 13- Aisulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:181–60.
- 14- Reyes H, Sjøvall J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Med.* 2000;32(2):94–106.
- 15- 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.
- 16- Guía de Práctica Clínica: “Coolestasis Intrahepática Gestacional”. HMIR Sardá, actualizada a Mayo de 2011. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2012; 31 (3):125-36.
- 17- Maya Quiñones JJ, Zúñiga Lara DS, Maya Quiñones JL. Diagnóstico y manejo de la colestasis intrahepática del embarazo. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Médica* 2013. URL: <http://www.medigraphic.com/actamedica>.
- 18- Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Curr Opin Gynecol Obstet* 2010; 22: 100-103.
- 19- Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004;40(2):467-74.