

Colestasis intrahepática del embarazo

ALEJANDRO BUSCAGLIA

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

HOSPITAL ITALIANO DE LA PLATA

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA Y ENDOSCOPIA DIGESTIVA

HOSPITAL SAN MARTÍN DE LA PLATA

Resumen

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) es la enfermedad hepática más frecuente en las mujeres relacionada con el embarazo. Por lo general se desarrolla durante el tercer trimestre del embarazo y se presenta con prurito, niveles elevados de ácidos biliares totales séricos y/o aminotransferasas hepáticas. Rápidamente los síntomas clínicos se resuelven después del parto, sin embargo, existe un alto riesgo de que la enfermedad recurra en embarazos subsiguientes. La CIE está asociada con un riesgo elevado de complicaciones perinatales (parto prematuro, distrés respiratorio y muerte fetal súbita). Los niveles elevados de hormonas gestacionales y la predisposición genética son factores importantes para el desarrollo de la CIE (mutaciones en las proteínas de transporte hepatobiliares como la 3-MDR3 o en la bomba exportadora de sales biliares), juegan un rol importante. El síntoma clínico principal es el prurito, junto con las alteraciones del hepatograma y la elevación de los ácidos biliares totales. Concentraciones de ácidos biliares totales séricos por encima de los 40 micromol/l definen a la colestasis como una CIE severa, la cual se asocia con mayor riesgo de complicaciones fetales. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas clínicos, normalizar la bioquímica materna y prevenir las complicaciones fetales. El tratamiento farmacológico de la CIE consiste en la administración de ácido ursodesoxicólico (UDSC) para disminuir

los niveles de ácidos biliares séricos totales y posiblemente aliviar el prurito. Si el tratamiento falla, el parto prematuro debería ser considerado.

Palabras clave

Colestasis; embarazo; ácidos biliares.

Objetivos

- Identificar la presentación clínica de una paciente con colestasis intrahepática del embarazo (CIE).
- Describir la metodología para llegar al diagnóstico y tratamiento de la CIE.
- Explicar las estrategias del equipo interdisciplinario de salud para mejorar la atención y así poder avanzar en la detección y el tratamiento de la CIE y poder mejorar los resultados.

Introducción

La CIE es el trastorno hepático más común en el embarazo que se presenta a finales del segundo y comienzos del tercer trimestre, y se asocia con mayor riesgo de resultados obstétricos adversos, que incluyen la muerte súbita fetal, el síndrome de distress respiratorio, líquido amniótico meconial y la asfixia fetal.

También se la conoce como *colestasis obstétrica* y se caracteriza por prurito y elevación de los ácidos biliares séricos y alteración de otras pruebas del hepatograma. Su etiología y fisiopatología aún no se comprenden por completo.

Etiología

La etiología de la CIE es poco conocida y se cree que es multifactorial. Existen posibles mecanismos de susceptibilidad genética, factores hormonales y ambientales. Existiría una estrecha relación entre las propiedades colestásicas de las hormonas reproductivas en mujeres genéticamente susceptibles y la CIE. La evidencia que sostiene la susceptibilidad genética como hipótesis radica en que la enfermedad se ha observado más en patrones familiares, parientes de 1er grado y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en embarazos posteriores.

Estudios actuales muestran evidencia de que existen mutaciones genéticas (ABCB4) que codifican proteínas traslocadoras canaliculares hepatobiliares llamadas multirresistencia 3 (MDR3).

El rol de las hormonas reproductivas en el desarrollo de la CIE también ha sido demostrado por muchos estudios. Los niveles más elevados de estrógeno circulante que típicamente ocurren hacia el final del segundo trimestre pueden inducir colestasis en mujeres genéticamente predispuestas. El papel de la progesterona sería parcial, pero existen estudios que demuestran que los metabolitos sulfatados de la progesterona serían agonistas parciales de los receptores de ácidos biliares por lo que alterarían su funcionamiento y, de este modo, perturbarían el sistema de transporte hepatobiliar.

Los factores estacionales y ambientales también se han correlacionado con la CIE. La CIE es más prevalente en mujeres con niveles bajos de selenio y vitamina D, y sería más frecuente en algunos países durante los meses de invierno cuando sus niveles están disminuidos.

Fisiopatología

La susceptibilidad genética y las hormonas reproductivas, especialmente los estrógenos, son los principales factores que contribuyen al desarrollo de la CIE.

El estrógeno reduce la expresión de los receptores de ácidos biliares hepáticos nucleares y de las proteínas de transporte de los canalículos biliares hepáticos en mujeres genéticamente susceptibles, causando deterioro de la homeostasis de los ácidos biliares hepáticos con el consiguiente aumento del nivel de ácidos biliares séricos.

Epidemiología

La CIE es la enfermedad hepática más común relacionada con el embarazo. La incidencia y prevalencia varían según el origen étnico y la distribución geográfica. La Incidencia de la CIE está entre el 0,2-2 % de los embarazos. Es más frecuente en América del Sur y en el norte de Europa. Existe una incidencia más alta de CIE en mujeres con antecedentes previos de CIE, enfermedad hepática crónica, hepatitis C crónica, embarazo múltiple y edad materna avanzada. La tasa de recurrencia de la CIE en embarazos posteriores es elevada pudiendo llegar al 60-70 %.

Clínica

La CIE se presenta de manera clásica desde finales del segundo trimestre hasta principios del tercer trimestre. El síntoma más común es el prurito intenso generalizado, que comienza generalmente después de la semana 30, y se manifiesta principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies y suele empeorar por la noche. Otros síntomas son

las náuseas, hiporexia, astenia, dolor en hipocondrio derecho, coluria y acolia. La ictericia clínicamente manifiesta es rara y suele presentarse en 15-25 % de las pacientes después de 1-4 semanas del inicio del prurito. El exámen físico no tiene nada de particular salvo las lesiones por rascado en la piel. El prurito puede preceder a la aparición de las anomalías bioquímicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de CIE se realiza a través de la presencia de prurito durante el tercer trimestre con ácidos biliares séricos totales elevados de la madre y excluyendo otros diagnósticos, que pueden ocasionar síntomas similares y anomalías de laboratorio.

El marcador más sensible (91 %) y específico (93 %) es el ácido biliar sérico total usando un valor de corte de 10 micromoles/L. El riesgo de complicaciones fetales se eleva en la colestasis grave con niveles de ácidos biliares por encima de 40 micromoles/L. La muestra de sangre para dosaje de ácidos biliares deben realizarse en ayunas ya que el estado post-prandial las puede elevar y dar como resultado un falso positivo.

Otras alteraciones que pueden aparecer en el hepatograma son: elevación de la TGP (alaninoaminotransferasa) y la TGO (aspartatoaminotransferasa), pero no suelen superar el doble de su valor normal. La FAL (fosfatasa alcalina) puede elevarse hasta cuatro veces su nivel normal, pero tiene poca importancia en el diagnóstico de la CIE. La bilirrubina se eleva en hasta el 25 % de los casos, pero rara vez supera los 6 mg/dl. El tiempo de protrombina puede estar prolongado debido a déficit de vitamina K (disminución de vitaminas liposolubles), pero la hemorragia post-parto es rara.

La autotaxina es una enzima sérica que convierte la lisofosfatidilcolina en ácido lisofosfatídico, que es pruritogénica, está aumentada notablemente en pacientes con CIE en comparación con embarazadas controles, por lo que se la considera un marcador de diagnóstico altamente sensible, específico y sólido de la CIE. El embarazo y la anticoncepción oral aumentan la autotaxina sérica en un grado mucho menor que la CIE. La autotaxina sérica se puede utilizar como una prueba útil para excluir otras causas de prurito y niveles elevados de ácidos biliares.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de CIE debe iniciarse el tratamiento tan pronto como sea posible para disminuir el riesgo de morbi-mortalidad perinatal y aliviar los síntomas maternos.

El fármaco de elección para el tratamiento de la CIE es el ácido ursodesoxicólico (AUSC), cuya dosis inicial no está bien establecida, pero sería razonable iniciar con 300 mg 2 veces al día, y se puede aumentar a 300 mg 3 veces por día hasta el parto. En la mayoría de los casos los síntomas maternos se aliviarán y los niveles de ácidos biliares disminuirán dentro de las 2-3 semanas de iniciado el tratamiento. Si los síntomas no mejoran y los niveles de ácidos biliares persisten elevados, la dosis puede incrementarse cada 1-2 semanas hasta una dosis máxima de 21 mg/kg/día. El AUSC, en general, es bien tolerado por las pacientes, y algunos de sus efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y diarrea. No tiene ningún impacto perjudicial sobre el feto. En un meta-análisis, las pacientes con CIE que recibieron AUSC tuvieron mejores resultados que las que recibieron algún fármaco alternativo: mejor resolución del prurito, mejoría

en las pruebas de función hepática y en los niveles de ácidos biliares, y menor incidencia de parto prematuro, sufrimiento fetal, síndrome de dificultad respiratoria y necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales.

Para las pacientes que no mejoran y se comportan como refractarias al tratamiento con AUSC, existen otros fármacos alternativos como la rifampicina y la colestiramina. Un antihistamínico como la clorfeniramina puede utilizarse para aliviar el prurito pero no afecta los niveles de ácidos biliares. La colestiramina es una resina de intercambio aniónico que disminuye la absorción ileal de ácidos biliares, aumentando su excreción fecal.

Manejo preparto de la CIE

En pacientes con CIE, no hay evidencia de que la realización de pruebas fetales preparto regulares sean útiles para identificar fetos con riesgo de muerte ni de otros resultados perinatales adversos. Sin embargo, en la actualidad, y reuniendo toda la evidencia disponible, se recomienda utilizar perfiles biofísicos semanales para detectar compromiso fetal.

La mayoría de los autores abogan por el parto precoz electivo en pacientes con CIE para reducir el riesgo de muerte fetal súbita. El momento del parto depende de equilibrar el riesgo de muerte fetal en contraposición a los riesgos potenciales de prematuridad. Las concentraciones elevadas de ácidos biliares por encima de 100 micromol/L son altamente predictivas de muerte fetal en embarazos únicos.

El Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) de Londres recomienda la inducción del trabajo de parto después de la 37+0 semanas de gestación, mientras que el Colegio Americano de Obstetras y

Ginecólogos (ACOG) lo recomienda entre las 36+0-37+0 semanas de embarazo.

Se debe considerar el parto antes de la semana 37 de gestación en mujeres con CIE si presenta una de las siguientes situaciones:

- Los síntomas y signos maternos no mejoran con el tratamiento farmacológico y se necesitan dosis crecientes de AUSC.
- Historia previa de muerte fetal intrauterina antes de las 37 semanas secundaria a CIE.
- Concentración total de ácidos biliares séricos de más de 100 micromol/L.

La CIE no es una indicación absoluta de parto por cesárea. La terminación del embarazo, vía del parto, se indicará de acuerdo a las condiciones obstétricas y clínicas de la paciente. El prurito suele desaparecer en los primeros 2-3 días después del parto y las concentraciones de ácidos biliares séricos se normalizarán con el tiempo.

La CIE no es una contraindicación para la lactancia y las madres con antecedentes de CIE pueden amamantar a sus bebés.

A las 4-6 semanas del parto se deben monitorear los niveles de ácidos biliares séricos y las pruebas de función hepática para asegurar la resolución. Aquellas mujeres que persisten con alteración de las pruebas de función hepática después de 6-8 semanas requieren ser re-evaluadas para descartar otras etiologías.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la CIE se clasifica en dos grupos: condiciones que causan prurito y condiciones que causan deterioro de la función hepática.

Condiciones que causan prurito

- Penfigoide gestacional
- Prurito gravídico
- Prúrigo en el embarazo
- Dermatitis atópica
- Reacciones alérgicas

Condiciones que causan deterioro de la función hepática

- Síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia)
- Hígado graso agudo del embarazo
- Hepatitis viral
- Cirrosis biliar primaria
- Daño hepático inducido por fármacos

Pronóstico

El pronóstico materno es benigno en la CIE ya que los síntomas y las alteraciones bioquímicas se resuelven rápidamente después del parto. En un estudio de cohorte, se encontró que las mujeres con antecedentes de CIE tuvieron una alta tasa de trastornos hepatobiliares más adelante en el transcurso de su vida junto con hepatitis C, hepatitis crónica o cirrosis, y

cálculos biliares o colangitis en comparación con mujeres de la población general.

Los niños nacidos de mujeres con antecedentes de CIE tendrían un mayor riesgo de desarrollar un índice de masa corporal (BMI) elevado y dislipemia a la edad de 16 años.

La tasa de recurrencia de la CIE en embarazos posteriores es alta (60-70 %), como ya se mencionó en párrafos anteriores.

La CIE causa un riesgo significativo para el feto y se la considera un factor de riesgo importante para la muerte fetal repentina y se la asocia con mayor riesgo de resultados obstétricos adversos. Los ácidos biliares maternos atraviesan la placenta y se acumulan en el feto y en el líquido amniótico pudiendo ocasionar múltiples complicaciones.

En un meta-análisis (OVADÍA y cols.), que incluyó veintitrés estudios que compararon los resultados perinatales de mujeres con CIE (n=5.557) versus controles sanos (n=165.136) muestra una marcada evidencia de la asociación de la CIE con un aumento de las complicaciones fetales, las cuales se enumeran a continuación:

- Muerte intrauterina súbita (OR 1,46 [IC 95 % 0,73-2,89]) siendo ésta no estadísticamente significativa
- Líquido amniótico meconial (OR 2,60 [IC 95 % 1,62-4,16])
- Parto prematuro espontáneo (OR 3,47 [IC 95 % 3,06-3,95])
- Nacimiento prematuro iatrogénico (OR 3,65 [IC 95 % 1,94-6,85])
- Admisión en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales (OR 2,12 [IC 95 % 1,48-3,03])

Los ácidos biliares al atravesar la placenta se acumulan en el feto y en el líquido amniótico pudiendo causar complicaciones. El trabajo de parto

prematureo puede ocurrir entre las mujeres con CIE y su causa se desconoce, pero probablemente esté relacionada con la acumulación de ácidos biliares en el miometrio uterino que aumentaría la actividad contráctil uterina.

La muerte súbita fetal es la complicación más preocupante de la CIE, y su causa aún no se comprende del todo, pudiendo estar relacionada a los efectos tóxicos de los ácidos biliares en el corazón fetal, los cuales provocarían arritmias y vasoespasmo coriónico, lo que privaría de sangre oxigenada materna al feto ocasionando asfixia. El riesgo de muerte fetal está directamente relacionado al incremento de los niveles de ácidos biliares séricos por encima de los 100 microml/L.

Los casos no complicados de CIE pueden ser manejados por un ginecólogo-obstetra; sin embargo, siempre se debe considerar la consulta con un especialista en medicina materno-fetal y con un gastroenterólogo, principalmente en aquellas pacientes con una CIE complicada y con otras enfermedades hepáticas crónicas preexistentes. También puede consultarse con un genetista para el análisis de la secuencia genómica cuando existe la sospecha de un agrupamiento familiar de la enfermedad.

Educación de la paciente y conclusiones

En pacientes con antecedentes de CIE, la administración de estrógenos exógenos puede provocar colestasis. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos deben evitarse en estas pacientes, si fuera posible, o usarse en la dosis más pequeña. Debido al elevado riesgo de recurrencia de la enfermedad, las pacientes deben ser monitoreadas con cautela en embarazos posteriores.

El prurito a finales del segundo y durante el tercer trimestre es el síntoma cardinal de la CIE junto con un nivel elevado de ácidos biliares séricos.

La encefalopatía u otros síntomas de insuficiencia hepática son muy raros en la CIE y, la presencia de éstos, deben impulsar a la investigación en búsqueda de una etiología distinta a la CIE.

Las píldoras anticonceptivas orales combinadas pueden causar colestasis en algunas pacientes en el postparto. Una alternativa anticonceptiva no hormonal debería de ser considerada en tales pacientes. La Food and Drugs Administration (FDA) considera la utilización de los anticonceptivos combinados en pacientes con antecedentes previos de CIE debido a que los beneficios superan a los riesgos.

El tratamiento de la CIE debe realizarse en el marco de un equipo multidisciplinario de salud, el cual debería incluir a un obstetra, un especialista en medicina materno-fetal, un gastroenterólogo, un anestesista y un equipo de enfermería especializado.

Se debe realizar un perfil biofísico semanal para el control de la salud fetal en pacientes con CIE con niveles elevados de ácidos biliares totales (más de 100 micromol/L).

Considerar el parto entre las semanas 36-37 para evitar complicaciones fetales en una paciente con niveles de ácidos biliares totales muy elevados y otros factores de riesgo, como se mencionó anteriormente.

Una vez diagnosticada la enfermedad, tanto el obstetra como la enfermera deben vigilar de cerca a la paciente para asegurarse de que la CIE no esté empeorando, y el enfoque de un equipo multidisciplinario es mandatorio para el manejo de la paciente si se desean obtener mejores resultados perinatales.

Bibliografía

- ABU-HAYYEH S, PAPACLEOVULOLOU G, LÖVGREN-SANDBLOM A, TAHIR M, ODUWOLE O, JAMALUDIN NA, RAVAT S, NIKOLOVA V, CHAMBERS J, SELDEN C, REES M, MARSCHALL HU, PARKER MG, WILLIAMSON C. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Levels of Sulfated Progesterone Metabolites Inhibit Farnesoid X Receptor Resulting in a Cholestatic Phenotype. *Hepatology*. 2013;57(2):716-726. <<https://doi.org/10.1002%2Fhep.26055>>
- ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. *Obstet Gynecol*. 2019;133(2):e151-e155. <[doi:10.1097/AOG.0000000000003083](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083)>
- ALLEN AM, KIM WR, LARSON JJ, ROSEDAHL JK, BOSTEZO BP, MCKEON K, HAY JE. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):287-94.e1-2. <<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.022>>
- ANZIVINO C, ODOARDI MR, MESCHIARI E, BALDELLI E, FACCHINETTI F, NERI I, RUGGIERO G, ZAMPINO R, BERTOLOTTI M, LORIA P, CARULLI L. ABCB4 and ABCB11 mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy in an Italian population. *Dig Liver Dis*. 2013;45(3):226-232. <<https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.011>>
- BACQ Y, SENTILHES L, REYES HB, GLANTZ A, KONDRACKIENE J, BINDER T, NICASTRI PL, LOCATELLI A, FLOREANI A, HERNANDEZ I, DI MARTINO V. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1492-1501. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.004>>
- BACQ Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(3):182-193. <<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2010.11.011>>
- BATSRY L, ZLOTO K, KALTER A, BAUM M, MAZAKI-TOVI S, YINON Y. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin versus singleton pregnancies: is plurality associated with adverse outcomes? *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):881-887. <<https://doi.org/10.1007/s00404-019-05247-0>>
- BROUWERS L, KOSTER MP, PAGE-CHRISTIAENS GC, KEMPERMAN H, BOON J, EVERS IM, BOGTE A, OUDIJK MA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):100.e1-7. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.026>>

- BULL LN, THOMPSON RJ. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):657-669. <<https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.003>>
- Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *ObstetGynecol*. 2017;129(1):236. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001858>>
- CURTIS KM, TEPPER NK, JATLAOUI TC, BERRY-BIBEE E, HORTON LG, ZAPATA LB, SIMMONS KB, PAGANO HP, JAMIESON DJ, WHITEMAN MK. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en EE. UU., 2016. Representante de recomendación del MMWR, 29 de julio de 2016;65(3):1-103.
- DAVIT-SPRAUL A, GONZALES E, BAUSSAN C, JACQUEMIN E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(2):134-146. <<https://doi.org/10.1055/s-0030-1253223>>
- DIXON PH, WILLIAMSON C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(2):141-153. <<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2015.12.008>>
- FLOREANI A, GERVASI MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177-189. <<https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.010>>
- GABZDYL EM, SCHLAEGER JM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical clinical review. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2015;29(1):41-50. <<https://doi.org/10.1097/jpn.0000000000000077>>
- GEENES V, WILLIAMSON C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(17):2049-2066. <<https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>>
- HEPBURN IS, SCHADE RR. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2334-2358. <<https://doi.org/10.1007/s10620-007-0167-9>>
- KEITEL V, VOGT C, HÄUSSINGER D, KUBITZ R. Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2006;131(2):624-629. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.05.003>>
- KHURANA S, SINGH P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Int Liver*. 2006;26(8):943-948. <<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01326.x>>

- KONDRACKIENE J, KUPCINSKAS L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol.* 2008;14(38):5781-5788. <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.5781>>
- KONG X, KONG Y, ZHANG F, WANG T, YAN J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine.* 2016;95(40):e4949. <<https://doi.org/10.1097/md.0000000000004949>>
- KREMER AE, BOLIER R, DIXON PH, GEENES V, CHAMBERS J, TOLENAARS D, RIS-STALPERS C, KAESS BM, RUST C, VAN DER POST JA, WILLIAMSON C, BEUERS U, OUDE ELFERINK RP. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2015;62(4):897-904. <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.041>>
- KREMER AE, MARTENS JJ, KULIK W, RUÉFF F, KUIPER EM, VAN BUUREN HR, VAN ERPECUM KJ, KONDRACKIENE J, PRIETO J, RUST C, GEENES VL, WILLIAMSON C, MOOLENAAR WH, BEUERS U, OUDE ELFERINK RP. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology.* 2010;139(3):1008-1018. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.009>>
- KREMER AE, NAMER B, BOLIER R, FISCHER MJ, OUDE ELFERINK RP, BEUERS U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis.* 2015;33(Suppl 2):164-175. <<https://doi.org/10.1159/000440829>>
- LEE NM, BRADY CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009;15(8):897-906. <<https://doi.org/10.3748/wjg.15.897>>
- MALDONADO M, ALHOUSSEINI A, AWADALLA M, IDLER J, WELCH R, PUDER K, PATWARDHAN M, GONIK B. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy. *Obstet Gynecol.* 2017;2017:5646247. <<https://doi.org/10.1155/2017/5646247>>
- MANZOTTI C, CASAZZA G, STIMAC T, NIKOLOVA D, GLUUD C. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD012546. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd012546.pub2>>
- MARSCHALL HU, WIKSTRÖM S, SEMER E, LUDVIGSSON JF, STEPHANSSON O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatol.* 2013;58(4):1385-1391. <<https://doi.org/10.1002/hep.26444>>

- MUTLU MF, ASLAN K, GULER I, MUTLU I, ERDEM M, BOZKURT N, ERDEM A. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(5):547-549. <<https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1286302>>
- OVADIA C, SEED PT, SKLAVOUNOS A, GEENES V, DI ILIO C, CHAMBERS J, KOHARI K, BACQ Y, BOZKURT N, BRUN-FURRER R, BULL L, ESTIÚ MC, GRYMOWICZ M, GUNAYDIN B, HAGUE WM, HASLINGER C, HU Y, KAWAKITA T, KEBAPCILAR AG, KEBAPCILAR L, KONDRACKIENÉ J, KOSTER MPH, KOWALSKA-KAŃKA A, KUPČINSKAS L, LEE RH, LOCATELLI A, MACIAS RIR, MARSCHALL HU, OUDIJK MA, RAZ Y, RIMON E, SHAN D, SHAO Y, TRIBE R, TRIPODI V, YAYLA ABIDE C, YENIDEDE I, THORNTON JG, CHAPPELL LC, WILLIAMSON C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899-909. <[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31877-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31877-4)>
- PAPACLEOVOULOU G, ABU-HAYYEH S, NIKOLOPOULOU E, BRIZ O, OWEN BM, NIKOLOVA V, OVADIA C, HUANG X, VAARASMAKI M, BAUMANN M, JANSEN E, ALBRECHT C, JARVELIN MR, MARIN JJ, KNISELY AS, WILLIAMSON C. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest.* 2013;123(7):3172-3181. <<https://doi.org/10.1172%2FJCI68927>>
- PATAIA V, DIXON PH, WILLIAMSON C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2017;313(1):G1-G6. <<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00028.2017>>
- RONCAGLIA N, LOCATELLI A, ARREGHINI A, ASSI F, CAMERONI I, PEZZULLO JC, GHIDINI A. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG.* 2004;111(1):17-21. <<https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00029.x>>
- SOOKOIAN S, CASTAÑO G, BURGUEÑO A, GIANOTTI TF, PIROLA CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol.* 2008;48(1):125-132. <<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.08.015>>
- TURUNEN K, HELANDER K, MATTILA KJ, SUMANEN M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is common among patients' first-degree relatives. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(9):1108-1110. <[DOI:10.1111/aogs.12168](https://doi.org/10.1111/aogs.12168)>

- VAN MIL SW, MILONA A, DIXON PH, MULLENBACH R, GEENES VL, CHAMBERS J, SHEVCHUK V, MOORE GE, LAMMERT F, GLANTZ AG, MATSSON LA, WHITTAKER J, PARKER MG, WHITE R, WILLIAMSON C. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2007;133(2):507-516. <<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.015>>
- WANG H, YAN Z, DONG M, ZHU X, WANG H, WANG Z. Alteration in placental expression of bile acids transporters OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1535-1540. <<https://doi.org/10.1007/s00404-011-2183-4>>
- WILLIAMSON C, GEENES V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-133. <<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000346>>
- WILLIAMSON C, HEMS LM, GOULIS DG, WALKER I, CHAMBERS J, DONALDSON O, SWIET M, JOHNSTON DG. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG*. 2004;111(7):676-681. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00167.x>>
- WILLIAMSON C, MIRAGOLI M, SHEIKH ABDUL KADIR S, ABU-HAYYEH S, PAPACLEOVOULOU G, GEENES V, GORELIK J. Bile acid signaling in fetal tissues: implications for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Dig Dis*. 2011;29(1):58-61. <<https://doi.org/10.1159/000324130>>

