

## Colestasis intrahepática del embarazo. Tratamiento con ácido ursodesoxicólico

L.C. Tejerizo-López, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, J. Moro  
A.I. Teijelo, F. Jiménez-Vicente\*, J.A. Pérez-Escanilla, J.M. Benavente,  
F. Corredera y A. Tejerizo-García

Servicios de Obstetricia y Ginecología, y \*Medicina Interna. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España

### SUMMARY

Ursodeoxycholic acid, used in the treatment of intrahepatic cholestasis present in the chronic liver diseases such as, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis or chronic hepatitis, is contraindicated in pregnant women as there are no studies of its use in pregnancy.

In 2 cases of gravid cholestasis we administered a dose of 1mg/day from the 34th week of amenorrhoea until delivery. In both cases, pruritus regressed completely after 3 days of treatment and plasma levels of biliary acid and transaminases began to decrease. Both infants, born between the 37th and 38th weeks, were normal.

In the literature we found 51 cases of gravid cholestasis treated with Ursodeoxycholic acid in doses varying from 400mg to 1g/day. Of these 18 cases were in 2 randomised studies. In 49 cases pruritus had generally disappeared 3 days after the start of treatment and plasma levels of biliary acids and transaminases decreased in one week. Only two patients experienced persistent pruritus, although the biological criteria of cholestasis had decreased. No foetal teratogenicity or toxicity was observed.

Ursodeoxycholic acid seems to be an efficient treatment of gravid cholestasis. Long term observation of children exposed to this treatment in utero are required to confirm its apparent foetal safety.

### INTRODUCCIÓN

La colestasis gravídica, la colestasis benigna del embarazo, la colestasis intrahepática del embarazo, la ictericia recurrente del embarazo, la hepatitis gravídica, la ictericia gravídica o el prurito gravídico, proceso que sigue a la hepatitis viral como la segunda causa más frecuente de ictericia durante la gestación,

aparece generalmente en el tercer trimestre<sup>1-6</sup>. Este síndrome fue reconocido por primera vez en el siglo XIX, pero no aparecieron descripciones adecuadas hasta que se llevaron a cabo estudios completos de la enfermedad en mujeres suecas<sup>7,8</sup>. De los sinónimos antes citados, el término preferido es el de «colestasis intrahepática» del embarazo, ya que en un número importante de casos no se observa ictericia.

La frecuencia de este proceso es comunicada de forma variable, siendo mayor entre ciertos grupos étnicos, entre ellos las escandinavas y las chilenas. En 1974-1975, la prevalencia del proceso en Chile fue estimada en el 15,6%, la máxima incidencia comunicada en el mundo, y varió desde el 11,8 hasta el 27,6% según los orígenes étnicos<sup>3,9-12</sup>. Ribalta et al<sup>13</sup>, en 1991, comunicaron, de 22.340 partos realizados en dos años en Santiago de Chile, 894 pacientes afectadas, es decir, una prevalencia del 4%. En Bolivia se ha comunicado un 9,2%<sup>14</sup> y en los países escandinavos una prevalencia del 1-2,4%<sup>3,15</sup>, siendo una eventualidad relativamente rara en Francia, del orden de 1-2 por 1.000 embarazos<sup>14,16</sup>. Fisk et al<sup>17</sup> y Schorr-Lesnick et al<sup>18</sup>, insistiendo en que las condiciones genéticas influyen en la incidencia de la enfermedad, dan cifras de 1 en 500 a 1.000 embarazos. La incidencia parece más alta (20,9%) en los embarazos gemelares<sup>19</sup>. Varios estudios han demostrado fehacientemente una predisposición familiar en Suecia, Chile y los Estados Unidos<sup>20-25</sup>. Los miembros afectados de la familia comparten un haplotipo HLA<sup>23,24</sup>, sugiriendo que existe una susceptibilidad genética a la colestasis intrahepática del embarazo que tiene una forma de transmisión dominante<sup>2</sup>. La relación de este síndrome con otra causa familiar de ictericia, la colestasis intrahepática recidivante benigna<sup>2,6</sup>, no está clara pero presentan características clínicas similares<sup>2</sup>. Se ha informado de la aparición simultánea, en Chile, en una tribu de esta última enfermedad y de la colestasis intrahepática del embarazo<sup>26</sup>.

La colestasis intrahepática es responsable del 20% de los casos de ictericia que aparecen en el embarazo, detrás, como hemos dicho, de la hepatitis viral<sup>1,2</sup>.

Aceptado para su publicación el 10 de abril de 2000.

La causa de colestasis intrahepática del embarazo se desconoce. La colestasis intrahepática corresponde a una obstrucción de las vías biliares intrahepáticas o a una alteración de la secreción hepatocitaria<sup>27</sup>. La colestasis intrahepática del embarazo está ligada a una alteración de la secreción hepatocitaria, pero, como hemos dicho, se desconoce su causa exacta, atribuyéndose a factores genéticos y hormonales<sup>27</sup>. Es probable que la predisposición genética y factores precipitantes (ambientales y poligénicos) determinen un aumento de la respuesta colestásica a valores fisiológicos de los estrógenos durante la gestación<sup>2,6,19,28-30</sup>. Se ha sugerido la posibilidad de una transmisión autosómica dominante<sup>31</sup>. Leslie et al<sup>30</sup> han proporcionado evidencias de que la conjugación hepática disminuida conduce a un mayor contenido de estrógenos en los hepatocitos. Dado que las hormonas esteroideas, y concretamente los estrógenos, pueden inducir modificaciones en la función excretora hepática de sujetos normales<sup>32</sup>, estas pacientes tienen, probablemente, un incremento de la susceptibilidad a los efectos hepáticos de los estrógenos y los progestágenos<sup>6</sup>. Se ha observado que en las mujeres con antecedentes de colestasis intrahepática de la gestación puede reaparecer una colestasis al administrar estrógenos<sup>33</sup> o estroprogestágenos<sup>34</sup>. Es decir, los cambios inducidos por los estrógenos explican la colestasis en las mujeres susceptibles<sup>4</sup>. En cambio, el papel de la progesterona no está claramente establecido. La progesterona natural, prescrita por vía oral, frente a una amenaza de parto pretérmino o modificaciones cervicales, podría favorecer la aparición de una colestasis intrahepática del embarazo en pacientes genéticamente predispuestas<sup>27</sup>. Una vez confirmado el diagnóstico de colestasis, es conveniente interrumpir inmediatamente los tratamientos hormonales. Algunos fármacos que también disminuyen el transporte canalicular máximo de los ácidos biliares agravan la enfermedad.

Los ácidos biliares son eliminados en forma incompleta por el hígado y se acumulan en el plasma de las mujeres con colestasis. Los ácidos biliares totales pueden estar elevados 10 a 100 veces<sup>2-6,35-39</sup>. Lunzer et al<sup>39</sup> estudiaron los valores seriados de la glicina conjugada del ácido cólico, colilglicina, durante el embarazo normal en 197 mujeres y los autores observaron una elevación de 3 veces a medida que progresaba el embarazo. Alrededor del 10% de estas mujeres presentaban una elevación brusca de la colilglicina a comienzos del tercer trimestre y la mitad de ellas padeció un prurito sostenido hasta el parto<sup>39</sup>. Otros factores están implicados, ya que el 20% de las mujeres con valores de colilglicina normalmente elevados presentaban un prurito significativo<sup>39</sup>. La elevación del áci-

do quenodesoxicólico es menor que la elevación del ácido cólico sérico, y la relación ácido cólico/ácido quenodesoxicólico aumenta a más de 1<sup>35</sup>.

Al aumento de los valores séricos de ácidos biliares siguen a menudo incrementos de los valores de las transaminasas séricas<sup>3,27</sup>. La ALT/SGPT está aumentada en alrededor del 65% de los casos y la AST/SGOT en aproximadamente el 60%<sup>3,35</sup>. Por lo general, la elevación de los valores de las transaminasas séricas es leve<sup>3</sup>, raramente exceden las 250 U/l<sup>2,4</sup>, pero en ocasiones pueden alcanzar 500 U/l<sup>40</sup>.

La fosfatasa alcalina sérica generalmente está más elevada que en el embarazo normal<sup>1-6,41,42</sup>. En esta enfermedad, el aumento de la fosfatasa alcalina se acompaña de una elevación de la 5'-nucleotidasa, lo que indica una fuente hepática del aumento de la fosfatasa alcalina<sup>2,3</sup>, en oposición con el aumento normal durante el embarazo de la fosfatasa alcalina placentaria<sup>2</sup>.

En estas pacientes, la bilirrubina sérica es predominantemente directa, con un valor total de 5 mg/dl o menos<sup>2-6,10</sup>. Otras alteraciones de laboratorio que se observan con frecuencia consisten en el incremento de la concentración sérica de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y lipoproteínas de baja densidad<sup>3,6,43</sup>. Un tiempo de protrombina extrañamente prolongado retornará a la normalidad con la administración intramuscular de vitamina K<sup>2,3</sup>.

La biopsia hepática demuestra una colestasis leve con pigmento biliar intracelular y taponamiento de los conductos biliares sin necrosis<sup>2,4,6</sup>. La inflamación y la necrosis hepatocelular suelen estar ausentes<sup>27</sup>. Los espacios portales son normales<sup>44</sup>. Estos cambios desaparecen después del parto pero a menudo recurren en embarazos posteriores o cuando la paciente ingiere anticonceptivos orales que contengan estrógenos<sup>4</sup>, como ya hemos señalado. No obstante, la biopsia hepática sólo está indicada excepcionalmente. Hay que evitar practicarla durante el embarazo<sup>27</sup>. A veces se efectúa durante una cesárea o después del parto en caso de duda diagnóstica<sup>27</sup>.

La mayoría de las pacientes con colestasis desarrollan prurito en el embarazo avanzado, aunque el síndrome ocasionalmente aparece en el segundo trimestre. El prurito aparece en el 70-80% de los casos después de la semana 30<sup>3,4,11</sup>. Kirkinen y Ryyänen<sup>45</sup> han comunicado el caso de una mujer con 13 semanas de embarazo y una colestasis intrahepática típica que tuvo hiperplacentosis asociada con un feto triploide. El prurito generalizado habitualmente es el síntoma de presentación, pero no se observan cambios acompañantes en la piel a menos que haya escoriaciones producidas por el rascado<sup>4</sup>. Se asocia ictericia en el 10-30% de los casos<sup>2-4,14,27,46</sup>. El prurito suele preceder

TABLA I. Evolución clínica y biológica después del inicio del tratamiento con ácido ursodesoxicólico (AUDC)

EVOLUCIÓN→	DÍA 1	DÍA 3	UNA SEMANA	DOS SEMANAS	TRES SEMANAS	POSPARTO
Caso						
1 Ácidos biliares (μmol/l) (N < 6)	22	12	10	10	5	5
Alanin-aminotransferasa (U/l) (N < 38)	800	588	169	120	102	30
Aspartato aminotransferasa (U/l) (N < 29)	424	250	50	60	48	35
Prurito	++++	—	—	—	—	—
2 Ácidos biliares (μmol/l) (N < 6)	100	78	50	25	12	4
Alanina-aminotransferasa (U/l) (N < 38)	480	450	404	230	100	50
Aspartato aminotransferasa /U/l) (N < 29)	180	156	206	75	30	20
Prurito	++++	++	—	—	—	—

N: valores normales.

Prurito: —: ausencia de prurito; +: prurito muy leve de localización intermitente; ++: prurito moderado de localización intermitente; +++: prurito generalizado de localización intermitente; ++++: prurito generalizado permanente y/o acompañado de insomnio.

a la ictericia en 1-2 semanas<sup>2,4</sup>, pero puede producirse hasta 22 semanas antes de su aparición<sup>2,47</sup>.

Se acepta, en general, que el prurito gravídico y la colestasis intrahepática del embarazo, por sus anomalías de laboratorio similares y la concurrencia de síntomas, son la misma enfermedad<sup>2,10</sup>. Sin embargo, las pacientes con ictericia tienden a tener parámetros bioquímicos de disfunción hepática más graves que aquellas con prurito solamente<sup>2,10,48,49</sup>.

Aparte del prurito, la madre no sufre ningún efecto adverso<sup>5</sup>. No obstante, las observaciones previas indican que los resultados adversos del embarazo aumentan en las mujeres con ictericia colestática<sup>4</sup>. Riosco et al<sup>50</sup> compararon, retrospectivamente, 320 embarazos complicados con ictericia colestática con controles normales similares. Aunque el líquido amniótico contaminado con meconio (25 frente al 16%) y el parto pretérmino (12 frente al 4%) aumentaron significativamente, estos autores atribuyeron la mortalidad perinatal equivalente a una extrema vigilancia del embarazo<sup>50</sup>. De manera inversa, Alsulyman et al<sup>51</sup> informaron que una incidencia 4 veces mayor de meconio (40 frente al 10%) se asoció con la aspiración fetal de esta sustancia en 3 de 74 recién nacidos.

Fallon y Riely<sup>3</sup> señalan que las implicaciones de la colestasis intrahepática para el feto son bastante ominosas. Varios estudios comunican una incidencia más alta de prematuridad y muerte fetal *in utero*<sup>10,20,21,40,48,52-57</sup>. Se comunica sufrimiento fetal en un tercio de los casos, lo que lleva a la cesárea en el 30-60% de las pacientes<sup>3,10</sup>, y prematuridad en más del 50% en algunas series<sup>3</sup>. Se registran fetos muertos en más del 9% de los casos<sup>3</sup>, mortalidad que se cree secundaria a la toxicidad de los ácidos biliares para el feto, al que debe vigilarse cuando se establece el diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo<sup>5,38</sup>.

Estos desenlaces son más probables si el trastorno comienza en etapas tempranas del embarazo<sup>83,5,13</sup>.

El aumento acumulativo en la prematuridad y mortalidad fetal de la colestasis intrahepática no se acompaña de correlación entre la gravedad de la hiperbilirrubinemia y las complicaciones fetales en algunos estudios<sup>1</sup>, pero en otros<sup>48</sup> las complicaciones fetales se correlacionaron con la presencia de una hiperbilirrubinemia mayor de 2 mg/dl, pero no se observaron relaciones entre la gravedad de la ictericia y las probabilidades de prematuridad o muerte fetal<sup>48</sup>.

Presentamos dos casos de colestasis intrahepática del embarazo tratados con ácido ursodesoxicólico desde la semana 34 hasta el parto.

### CASO CLÍNICO 1

Paciente de 29 años de edad, primípara y secundigesta. Menarquia: 12 años. Fórmula menstrual (FM): 3-4/28-30. Primera gestación dentro de límites normales, con parto a término y recién nacido varón de 3.450 g de peso y Apgar 8/10.

Segunda gestación transcurriendo en límites de la normalidad hasta la semana 29, en que se detectó una infección urinaria tratada con amoxicilina.

En la semana 31 de amenorrea comenzó con prurito de moderada intensidad en los miembros superiores e inferiores. Realizado el control analítico, el perfil hepático reflejó alteraciones con un incremento de las transaminasas, especialmente la alanina-aminotransferasa (ALT) y los ácidos biliares (tabla I). La bilirrubinemia era normal y las serologías de las hepatitis virales eran negativas. Se solicitó una ecografía hepática, con resultado negativo sin reflejar anomalía alguna. Se estableció el diagnóstico clínico de colestasis gravídica.

En la semana 33 de amenorrea el prurito se intensifica, con extensión a la cara anterior del abdomen, prurito causante de desasosiego e insomnio, instaurándose un tratamiento con colestiramina a la dosis de

4 g/6 h (dosis total diaria de 16 g). El tratamiento no obtuvo éxito, persistiendo el prurito.

Tras 5 días de tratamiento con colestiramina, sin mejoría sintomática, se prescribe, con conocimiento exhaustivo del fármaco por la paciente y su consentimiento informado, ácido ursodesoxicólico (AUDC) a la dosis de 1 g diario, en 3 tomas. A las 48-72 h de iniciado el tratamiento desaparece el prurito, y el control analítico realizado a los 3 días de iniciada la terapia refleja un descenso de los valores plasmáticos de transaminasas y ácidos biliares (tabla I). Se realizaron tres controles cardiocográficos diarios al feto y un control ecográfico semanal. Diariamente se administraron 10 mg parenterales de vitamina K.

Se produjo la rotura espontánea de membranas en la semana 37, seguida de un trabajo de parto normal, con el resultado de un varón de 3.250 g y Apgar de 9/10, sin estigmas o anomalías manifiestas.

## CASO CLÍNICO 2

Gestante, nulípara y primigesta, de 33 años de edad. Menarquia: 15 años. FM: 5-6/25-28. Antecedentes quirúrgicos de apendicectomía y amigdalectomía.

Gestación que transcurre con normalidad hasta la semana 33. Comienza, entonces, con prurito intenso y generalizado, causante de insomnio y malestar general. El balance o perfil hepático refleja un incremento de las transaminasas y de los ácidos biliares, compatible con el diagnóstico de colestasis intrahepática gravídica, siendo la serología a hepatitis viral negativa.

Con consentimiento previo de la paciente, se instaura tratamiento con AUDC a la dosis de 1 g diario, en tres tomas. A las 72-96 h no persiste más que un moderado prurito, que desaparece totalmente a la semana de tratamiento. En sucesivos controles analíticos se aprecia un descenso de los ácidos biliares y las transaminasas. Se asoció a la terapia 10 mg diarios de vitamina K parenteral. Se llevó a cabo un control, 3 veces al día, cardiocográfico del feto y control ecográfico semanal.

Trabajo espontáneo de parto en la semana 38, con el resultado de una niña de 3.550 g de peso y Apgar 8/10. Se suspendió el tratamiento con AUDC a los 2 días del parto. A los 15 días posparto el perfil hepático materno era normal. El control clínico del recién nacido, a los 3 y 6 meses de vida, fue normal.

## DISCUSIÓN

Como señalamos anteriormente, el diagnóstico de colestasis intrahepática gravídica debe eliminar de forma previa el de una hepatitis viral o medicamentosa, así como una colestasis extrahepática<sup>2-6,16</sup>.

Además de ser causa de un prurito intenso, la colestasis intrahepática gravídica puede ser responsable, en la madre, del recrudecimiento o aparición de infecciones urinarias<sup>14,16,46</sup>. También puede ser responsable de una malabsorción de vitamina K<sup>2,3,16</sup> con el consiguiente riesgo de hemorragia del alumbramiento<sup>12,14,16,49,59</sup>.

Alsulyman et al<sup>51</sup> señalan que la elevación de la concentración amniótica de los ácidos biliares sigue una progresión paralela a los valores plasmáticos maternos. En consecuencia, se puede observar un aumento de la respuesta miometrial a los oxitócicos<sup>16,50,60</sup> y un riesgo de vasoconstricción de la vena umbilical<sup>51</sup>. Por estos mecanismos, la colestasis intrahepática gravídica puede exponer al feto a riesgo de prematuridad, aspiración meconial y muerte fetal *in utero*<sup>12,16,48</sup>.

Numerosos han sido los tratamientos empleados en la colestasis intrahepática gravídica, sin demostrar la capacidad de invertir el proceso colestático o de poner fin al prurito, que suele ser molesto, desasosegante y causante de insomnio, de manera significativa. Por lo general, la paciente con colestasis intrahepática del embarazo tiene buena salud y una sensación de bienestar general<sup>2</sup>, de manera que el tratamiento está orientado al control del prurito.

Los antihistamínicos administrados por vía oral pueden proporcionar algún alivio. La colestiramina es una resina que intercambia los iones de cloruro por las sales biliares que fija<sup>27</sup>. No es absorbida ni metabolizada en la luz intestinal. Se ha informado que la colestiramina es efectiva<sup>2,3,61-63</sup>, aunque hay autores que no lo corroboran<sup>4,17</sup>. La colestiramina disminuye la absorción ileal de las sales biliares y aumenta su excreción fetal. Se requieren de 7 a 14 días para una respuesta óptima y se suele administrar en una dosis de 4 g 4-5 veces al día, lo que supone una dosis diaria de 12 a 16 g de colestiramina, aunque pueden necesitarse hasta 27 g por día<sup>2,61</sup>. La colestiramina es más eficaz cuando la colestasis es moderada<sup>64</sup> y es, habitualmente, el tratamiento prescrito de primera elección<sup>18</sup>. Es importante no administrar colestiramina junto con otras medicaciones, debido a su capacidad de fijación de aniones inespecífica<sup>3</sup>. La colestiramina, según sus defensores<sup>2,3,61-63</sup>, puede reducir el prurito en más del 50% de los casos, pero son comunes los efectos colaterales, como náuseas leves, anorexia, distensión y, ocasionalmente, constipación. Además, la colestiramina puede agravar la malabsorción de las grasas y vitaminas liposolubles<sup>3,4</sup>. Puede desarrollarse un compromiso de la coagulación como consecuencia de la deficiencia de vitamina K, a menos que ésta se

administre de manera suplementaria<sup>3,4</sup>. Sadler et al<sup>62</sup> describieron una hemorragia intracraneal espontánea en un feto de 29 semanas cuya madre desarrolló hipoprotrombinemia secundaria al tratamiento con colestiramina.

Se ha comunicado que el fenobarbital, en dosis de 100 mg/día, es efectivo en alrededor del 50% de las pacientes<sup>35,38</sup>, pero no parece ser muy eficaz en este proceso<sup>2,64</sup>. El fenobarbital aumenta la excreción biliar de los aniones coléfilos y disminuye la concentración sérica de los ácidos biliares en las colestasis intrahepáticas. El uso de fenobarbital está limitado debido a la posibilidad de depresión del sistema nervioso central del feto<sup>27</sup>. Se ha sugerido que las pacientes que son resistentes a la colestiramina reciban una combinación de ésta y fenobarbital<sup>3</sup>.

Otro producto preconizado es la dexametasona<sup>4,16,63,65</sup>. Hirvioja et al<sup>65</sup> comunicaron un rápido alivio del prurito en 10 mujeres a las que se administró dexametasona, 12 mg diarios durante 7 días. Estos autores postularon que la disminución de la síntesis de estrógenos asociada causaba alivio del prurito, así como una disminución de los valores séricos de enzimas hepáticas, de los ácidos biliares totales y de la ALT<sup>65</sup>.

Se han comunicado ensayos con S-adenosil-L-metionina para tratar los trastornos colestásicos, incluida la colestasis obstétrica, tanto por vía intravenosa como por vía oral<sup>3,4,13,18,66-69</sup>. Este compuesto altera la fluidez del ácido biliar y puede aumentar la metilación de los catecol-estrógenos tóxicos<sup>4</sup>. El fármaco disminuye los valores séricos de bilirrubina y ácidos biliares<sup>3,4</sup>. Frezza et al<sup>67,69</sup> comprobaron que la S-adenosil-L-metionina inducía una mejoría del prurito, así como un descenso de las transaminasas y la bilirrubina, basándose en observaciones de que la S-adenosil-L-metionina reduce los efectos negativos de los estrógenos sobre la secreción biliar en animales de experimentación<sup>66</sup>. Estas observaciones clínicas han demostrado una mejoría clínica en la madre y reducido la prematuridad fetal<sup>66,69</sup>. Sin embargo, los estudios de Ribalta et al<sup>13</sup>, a doble ciego, no hallaron mejoría con este agente, ni en la sintomatología ni en las pruebas de función hepática. Se desconoce si esto indica diferencias en el diseño del estudio o diferencias en los mecanismos de la enfermedad entre ambos grupos<sup>47</sup>.

Los intercambios plasmáticos han sido utilizados con éxito en dos casos de colestasis intrahepática del embarazo graves y precoces<sup>70</sup>. En esas formas graves permitirían pasar una etapa y esperar la madurez fetal<sup>27,70</sup>. No obstante, la aplicación de este tratamiento limita sus indicaciones.

El AUDC es un ácido biliar terciario, hidrófilo, segregado fisiológicamente y encontrado en pequeñas dosis en la bilis. En el adulto, los ácidos biliares primarios son ácido cólico (ácido 3,7,12-trihidroxicolánico) y ácido quenodesoxicólico (ácido 3 $\alpha$ -7 $\alpha$ -dihidrocolánico; quenodiol). El metabolismo bacteriano de estos ácidos biliares primarios en el colon da por resultado formas de ácidos biliares secundarios, de las cuales la especie principal es el ácido desoxicólico<sup>71,72</sup>. Los ácidos biliares secundarios se absorben en el colon y recirculan con los ácidos biliares primarios. El ácido cólico, el ácido quenodesoxicólico y el ácido desoxicólico constituyen el 95% de los ácidos biliares contenidos en la bilis. Los ácidos litocólico y AUDC son constitutivos menores<sup>71-73</sup>. En pacientes con síndrome de colestasis crónica se pueden producir cantidades elevadas de AUDC (estereoisómero del ácido quenodesoxicólico) y otros ácidos biliares raros o aberrantes<sup>73</sup>. El AUDC experimenta un ciclo enterohepático y es secretado únicamente por vía fecal después de transformación bacteriana en ácido litocólico<sup>16,71</sup>. Los ácidos biliares existen principalmente como conjugados de glicina y taurina, cuyas sales son las llamadas «sales biliares».

Los ácidos biliares incrementan la excreción de bilis y, por tanto, se consideran fármacos coleréticos; las sales biliares tienen poca actividad colerética.

Las dosis terapéuticas completas del ácido quenodesoxicólico para la disolución de los cálculos biliares producen diarrea, incremento de la actividad plasmática de transaminasas y aumento del colesterol sérico en la fracción de lipoproteínas de baja densidad (LDL)<sup>72</sup>. El AUDC es tan eficaz, en dosis de 8-10 mg/kg/día, como las dosis más altas de ácido quenodesoxicólico, produce diarrea con menor frecuencia que este último y no altera las concentraciones de colesterol en suero ni la actividad plasmática de las transaminasas<sup>71,72</sup>. El tratamiento preferido, pues, para la disolución de los cálculos biliares es la administración de AUDC.

Los efectos útiles de los ácidos biliares exógenos son resultado de su capacidad para disminuir el contenido de colesterol de la bilis y promover la disolución de los cálculos biliares de colesterol. De los ácidos biliares fisiológicos, son eficaces a este respecto los ácidos quenodesoxicólico y AUDC, pero no el ácido cólico, aunque por mecanismos un tanto diferentes<sup>71,72,74</sup>. El AUDC inhibe la absorción intestinal de colesterol dietético y biliar, y en el hígado embota el incremento de la síntesis de colesterol, que en condiciones normales compensa la provisión reducida. Por tanto, tanto el ácido quenodesoxicólico como el AUDC reducen el contenido de colesterol de la bilis,



con lo cual disminuye la formación de cálculos de colesterol y se promueve su disolución<sup>72</sup>. Ambos compuestos entran en la bilis, en mayor grado el quenodesoxicólico que el AUDC, lo que aumenta la solubilidad del colesterol. El AUDC puede promover la movilización del colesterol a partir de los cálculos biliares, por formación de una fase líquida cristalina<sup>71,75</sup>. Ambos agentes, quenodesoxicólico y AUDC, tienen pocos efectos en los cálculos calcificados o en los cálculos de pigmentos biliares que son radiolúcidos<sup>72</sup>. Por añadidura, el tratamiento da buen resultado sólo en los pacientes con vesículas biliares funcionales. La disolución eficaz de los cálculos biliares requiere una selección cuidadosa de los pacientes y la continuación del tratamiento durante 2 años<sup>74</sup>.

El AUDC, en dosis que oscilan alrededor de 14 mg/kg/día, se utiliza en el tratamiento de las colestasis intrahepáticas presentes en la colangitis esclerosante primitiva<sup>76,77</sup>, la cirrosis biliar primitiva<sup>78-80</sup> y las hepatitis crónicas<sup>81</sup>, así como en las complicaciones hepatobiliares de la fibrosis quística<sup>72,78</sup>.

El ácido quenodesoxicólico produce anomalías fetales en los primates, en dosis sólo un poco mayores que las utilizadas en la clínica, por lo que el embarazo es una contraindicación para su empleo<sup>72</sup>. No se conoce el potencial teratogénico del AUDC<sup>72</sup>.

Algunos estudios, en los últimos años, han puesto de manifiesto el interés del AUDC en el tratamiento de la colestasis intrahepática gravídica.

Diaferia et al<sup>49</sup>, en un estudio prospectivo aleatorizado, compararon el efecto del AUDC frente a placebo en 16 mujeres con colestasis gravídica. El AUDC, a la dosis de 600 mg/día, ha resultado eficaz no solamente en la reducción significativa del prurito sino también en la mejoría de los parámetros biológicos de la colestasis, con un descenso notorio de las tasas de ALT, bilirrubina total y directa, fosfatasa alcalinas, gammaglutamil-transpeptidasa (GGT) y ácidos biliares plasmáticos y amnióticos<sup>49</sup>. Por otra parte, el peso medio de los neonatos era, significativamente, más elevado en el grupo de mujeres tratadas con AUDC que en las mujeres tratadas con placebo, parámetro en consonancia con un parto más tardío (38 semanas frente a 34 semanas)<sup>49</sup>.

En un estudio aleatorizado, Floreani et al<sup>82</sup> compararon la eficacia de la S-adenosil-L-metionina con la eficacia del AUDC en el tratamiento de 20 casos de colestasis intrahepática gravídica. Obtuvieron una desaparición completa del prurito en los 3 días siguientes al inicio del tratamiento con AUDC, con una disminución significativa de las tasas plasmáticas de ácidos biliares<sup>82</sup>. En el grupo tratado con S-adenosil-L-metionina solamente dos pacientes presentaron una

regresión de la intensidad del prurito, sin que los parámetros biológicos de colestasis se vieran significativamente modificados<sup>82</sup>.

Palma et al<sup>83</sup> trataron a 8 pacientes con una colestasis intrahepática del embarazo a la dosis de 1 g diario. Todas ellas, salvo una, han visto desaparecer su prurito en 48 h y sus valores séricos de ácidos biliares y de ALT en 7 días<sup>83</sup>. En 3 pacientes, decidieron una ventana terapéutica de 14 días después de 20 días de tratamiento. Una semana después del cese de la toma del medicamento se registró un recrudecimiento del prurito y de las perturbaciones biológicas, que desaparecieron al reanudar el tratamiento con AUDC<sup>83</sup>.

Brites et al<sup>46</sup>, en una serie de 15 casos tratados con AUDC a la dosis de 14 mg/kg/día, analizaron el perfil plasmático de los diferentes ácidos biliares antes y durante el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo. Se utilizó, como grupo control, 20 mujeres con gestación normal no tratadas con AUDC<sup>46</sup>. En el momento del diagnóstico, los autores observaron un aumento mayor del ácido cólico, ácido biliar primario potencialmente hepatotóxico<sup>73</sup>, que representaba entonces el  $64 \pm 3\%$  de los ácidos biliares circulantes frente al  $32.2 \pm 1.8\%$  en el grupo control ( $p < 0,01$ ), así como un descenso del ácido quenodesoxicólico ( $20,8 \pm 1,4\%$  frente a  $31,9 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,01$ )<sup>46</sup>. Al final del tratamiento, la dosificación de los ácidos biliares en las mujeres tratadas pone en evidencia una inversión de la tendencia, siendo respectivamente las fracciones de ácido cólico y quenodesoxicólico, en las mujeres con colestasis intrahepática del embarazo, de  $28,2 \pm 2,6\%$  y  $25 \pm 1,9\%$ <sup>46</sup>. La proporción de AUDC plasmático pasa de  $1,4 \pm 0,6\%$  antes del tratamiento a  $24,7 \pm 2,3\%$  después del mismo ( $p < 0,01$ )<sup>46</sup>. Brites et al<sup>46</sup> concluyen señalando el interés del aporte exógeno de AUDC en el tratamiento de la colestasis intrahepática gravídica, lo que permite una modificación del *pool* de los ácidos biliares plasmáticos, reduciendo así su carácter hidrófobo y citotóxico.

Hasta el momento se han comunicado 51 casos en la bibliografía de tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo con AUDC, variando la posología entre 400 mg a 1 g por día<sup>12,16,46,49,82-85</sup>. Dos fracasos relativos han sido referidos por Brites et al<sup>46</sup> y Palma et al<sup>83</sup>. Estos autores constatan la persistencia del prurito a pesar de la atenuación de la colestasis desde el punto de vista biológico.

Además de su eficacia en el tratamiento de la colestasis intrahepática, el AUDC ha demostrado su inocuidad en el adulto y en niños después de tratamientos de larga duración<sup>85</sup>. Por el contrario, aún se dispone de pocos datos en lo que concierne a la eventual teratogenicidad de este medicamento<sup>16,27,72</sup>. Ac-

tualmente, en algunos países, el AUDC está contraindicado durante el embarazo<sup>27</sup>.

El ácido litocólico, metabolito hidrófobo del AUDC, con poder potencial citotóxico, podría ser deletéreo para el feto<sup>16</sup>, teniendo en cuenta que Diaferia et al<sup>49</sup> lo han encontrado en el líquido amniótico y en la sangre del cordón umbilical. El hígado fetal, aunque inmaduro e incapaz de sulfatar este ácido, lo transforma por hidroxilación en un metabolito inofensivo: el ácido heodesoxicólico<sup>49</sup>. Otros autores, como Brites et al<sup>46</sup>, constatan una elevación de la fracción plasmática del ácido litocólico después del tratamiento con AUDC ( $7,4 \pm 1,3\%$  frente  $3,3 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,01$ ), pero precisan que su valor permanece estable ( $1,7 \pm 0,5$  frente a  $1,2 \pm 0,2$  nmol/l). Estudios animales, en ratas y conejos, no han puesto de manifiesto ningún efecto teratógeno del AUDC<sup>16,87</sup>, y hasta el momento ninguno de los autores que han utilizado esta molécula en el tratamiento de la colestasis intrahepática del embarazo han podido observar y comunicar ausencia de malformaciones fetales o alteración en el desarrollo posnatal. La observación del caso de una paciente que presentaba una cirrosis biliar primitiva tratada a lo largo de la gestación, incluso durante el primer trimestre de la misma, con AUDC, con el resultado del nacimiento de un niño bien conformado, con examen normal a los 5 meses, es interesante como prueba fehaciente de la total inocuidad de este tratamiento<sup>88</sup>.

Los trabajos referentes a la eficacia del AUDC en el tratamiento de la colestasis gravídica intrahepática, y muy especialmente dos estudios aleatorizados<sup>49,82</sup>, demuestran su interés en el alivio del prurito, pero también en la mejoría de la colestasis biológica, lo que puede presagiar un mejor pronóstico fetal.

No obstante, aunque el conjunto de los datos farmacológicos y de las observaciones clínicas apoyan la inocuidad de este tratamiento para el feto, parece oportuna la necesidad de observaciones a más largo plazo de niños expuestos intraútero a este agente.

## RESUMEN

El ácido ursodesoxicólico, empleado en el tratamiento de colestasis intrahepática que se da en la cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, y hepatitis crónica, no tiene aprobación en el mercado para su prescripción durante el embarazo debido a la falta de información.

En dos casos de colestasis gravídica, nosotros administramos ácido ursodesoxicólico oral 1 g al día a a partir de la 34 semana de amenorrea hasta el parto. En ambos casos, en 3 días de tratamiento hubo regre-

sión completa del prurito y descendieron los niveles plasmáticos del ácido biliar y de las transaminasas. Los niños, nacidos entre las 37 y 38 semanas de amenorrea, no presentaron ningún problema.

Cincuenta y un casos de colestasis gravídica tratados con ursodesoxicólico (0,4 a 1 g por día) han sido descritos en la bibliografía 18 casos pertenecientes a 2 estudios randomizados. En 49 casos el prurito desapareció generalmente a los 3 días de establecer el tratamiento, y los niveles de ácido biliar en plasma y transaminasas descendieron en una semana. Sólo 2 pacientes experimentaron prurito persistente a pesar de la mejora en el aspecto biológico. No se han descrito efectos adversos.

El ácido ursodesoxicólico parece ser un tratamiento eficaz para la colestasis gravídica. Es necesaria una observación a largo plazo de los fetos expuestos en el útero a este tratamiento para valorar su seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haemmerli UP. Jaundice during pregnancy. *Acta Med Scand* 1966; 444 (Supl): 1-111.
2. Lathan PS. Hepatopatías del embarazo. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; 951-961.
3. Fallon HJ, Riely CA. Enfermedades hepáticas. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo* (4.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana 1996; 307-341.
4. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV et al. *Enfermedades gastrointestinales*. En: Cunningham FG; MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV et al, editores. *Williams obstetricia* (20.ª ed.). Buenos Aires: Panamericana, 1998; 1063-1089.
5. Ferris TF. Enfermedades médicas durante el embarazo. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna* (I) (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 28-34.
6. Isselbacher KJ. Metabolismo de la bilirrubina e hiperbilirrubinemia. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna* (II) (14.ª ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 1899-1904.
7. Thorling L. Jaundice during pregnancy: A clinical study. *Acta Med Scand* 1955; 302 (Supl): 131-192.
8. Mistiles SP. Liver disease in pregnancy, with particular emphasis on the cholestatic syndromes. *Aust Ann Med* 1968; 17: 248-255.
9. Reyes H, González NC, Ribalta J, Aburto H, Matus C, Schramm G et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487-493.
10. Reyes H. The enigma of intrahepatic cholestasis of pregnancy: lessons from Chile. *Hepatology* 1982; 2: 87-96.
11. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 905-918.
12. 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.

13. Ribalta J, Reyes H, González MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084-1090.
14. Bacq Y. La cholestase intra-hépatique gravidique. Le point de vue de l'hépatologue. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993; 22: 553-558.
15. Rennevik G, Jeppsson S, Kullander S. Effect of oral contraceptives on the liver in women with recurrent cholestasis (hepatosis) during previous pregnancies. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1972; 79: 1128-1136.
16. Calmelet P, Coumaros D, Viville B, Raiga J, Favreau JJ, Treisser A. L'acide ursodésoxycholique: perspective de traitement de la cholestase gravidique? A propos de 3 observations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27: 617-621.
17. Fisk NM, Bye WB, Storey GNB. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1988; 28: 172-176.
18. Schorr-Leswick B, Lebovics E, Dworkin B, Rosenthal WS. Liver diseases unique to pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 659-670.
19. González MC, Reyer H, Arrese M, Figueroa D, Lorca B, Andresen M et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84-90.
20. Haemmerli UP. Jaundice during pregnancy. En: Schiff L, editor. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1972; 1023-1036.
21. Furthoff AK, Hellstrom K. Jaundice in pregnancy. A follow-up study of the series of women originally reported by L. Thorling. I. The pregnancies. *Acta Med Scand* 1973; 193: 259-266.
22. Holzbach RT. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a dominant, possibly autosomal trait. *Hepatology* 1982; 2: 149.
23. Holzbach RT. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: concomitant occurrence of a shared HLA haplotype in affected members. *Hepatology* 1982; 2: 149.
24. Holzbach RT, Sivak DA, Braun WE. Familial recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy: a genetic study providing evidence for transmission of a sex-limited, dominant trait. *Gastroenterology* 1983; 85: 175-179.
25. Larrey D, Rueff B, Feldmann G, Degott C, Dannan G, Benhamou JP. Recurrent jaundice caused by recurrent hyperemesis gravidarum. *Gut* 1984; 25: 1414-1415.
26. De Patger AFG, Van Berge Henegouwen GP, Ten Bokkel Huinink JA, Brandt KH. Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis. Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives? *Gastroenterology* 1976; 71: 202-207.
27. Bacq Y, Foie et grossesse. *Encycl Méd Chir Gynécologie/Obstétrique*. Paris: Elsevier, 1996; 5045-E-10.
28. Kreek MJ, Weser E, Sleisenger MH, Jeffries GH. Idiopathic cholestasis of pregnancy. The response to challenge with the synthetic estrogen, ethynil estradiol. *N Engl J Med* 1967; 177: 1391-1395.
29. Reyes H, Ribalta J, González MC, Segovia N, Oberhauser E. Sulfobromophthalein clearance tests before and after ethynil estradiol administration, in women and men with familial history of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Gastroenterology* 1981; 81: 226-231.
30. Leslie KK, Reznikov L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with abnormal estrogen excretion. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 368-373.
31. Monin P, Vert P, Petry JM. Cholestase récidivante de la grossesse. Maladie autosomique dominante. *Nouv Press Med* 1980; 9: 1779.
32. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Alteraciones del metabolismo hepático. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna (II)* (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 1893-1898.
33. Kreek MJ, Weser E, Sleisenger MH, Jeffries GH. Idiopathic cholestasis of pregnancy. The response to challenge with the synthetic estrogen, ethynil estradiol. *N Engl J Med* 1967; 277: 1391-1395.
34. Drill VA. Benign cholestatic jaundice of pregnancy and benign cholestatic jaundice from oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 165-174.
35. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Jaén O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 240-245.
36. Heikkinen J, Maentausta O, Ylostalo P, Janne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital of cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982; 14: 153-162.
37. Heikkinen J. Serum Bile acids in the early diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 581-587.
38. Laatkainen T. Effect of cholestyramine and Phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 501-506.
39. Lunzer M, Barnes P, Byth K, O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology* 1986; 91: 825-829.
40. Shaw D, Frohlick J, Witmann BA, Willms M. A prospective study of 18 patients with cholestasis or pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 621-625.
41. Iber FL. Jaundice in pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 721-753.
42. Frokman B, Gannt PD, Gennser G, Rannevik G. Plasma protein pattern in recurrent cholestasis of pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 29 (Supl 124): 89-96.
43. Johnson P, Samioe G, Gustafson A. Studies in cholestasis of pregnancy with special reference to lipids and lipoproteins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 27 (Supl): 1-80.
44. Rolfes DB, Isaac KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10: 555-570.
45. Kirkinen P, Ryyänen M. First-trimester manifestation of intrahepatic cholestasis of pregnancy and high fetoplacental hormone production in a triploid fetus. *J Reprod Med* 1995; 40: 471-473.
46. Brites D, Rodrigues CMP, Oliveira N, Da Conceição Cardoso M, Graça LM. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28: 91-98.
47. Haemmerli UP, Wyss HI. Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy. Report of six cases and review of the literature. *Medicine* 1967; 46: 299-321.
48. Reid R, Ivey KJ, Rencoret RH, Storey B. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870-872.
49. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 133-140.
50. Riaseco AJ, Ivankovic B, Manzur A, Harmed F, Kato SR, Parer JT et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 890-895.
51. Alsulyman OM, Ouzonian JG, Ames-Castro M, Paul R, Golwin TM. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: perinatal



- outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 957-960.
52. Friedlander P, Osler M. Icterus and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 97: 894-900.
  53. Steel R, Parker ML. Jaundice in pregnancy. *Med J Aust* 1973; 1: 461.
  54. Laatikainen T, Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol* 1975; 64: 155-164.
  55. Laatikainen T, Tulenheimo A. Maternal serum bile acid levels fetal distress in cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1984; 22: 91-94.
  56. Berg B, Helm G, Petersohn L, Tryding N. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 107-113.
  57. Fisk NM, Storey GN. Fetal outcome in obstetric cholestasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 1137-1143.
  58. Ikonen E. Jaundice in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1964; 43 (Supl 5): 1-180.
  59. Dorta G. Cholestase et grossesse: hépatopathies spécifiques à la grossesse. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 225 (Supl 2): 237-244.
  60. Israel EJ, Guzman ML, Campos GA. Maximal response to oxytocine of the isolated myometrium from pregnant patients with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 23-26.
  61. Seymour CA, Chadwick VS. Liver and gastrointestinal function in pregnancy. *Postgrad Med J* 1979; 55: 343-352.
  62. Sadler LC, Lane M, North R. Severe fetal intracranial haemorrhage during treatment with cholestyramine for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 169-170.
  63. Sapey T, Guyader D, Brissot P. Traitement symptomatique de la cholestase. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 472-480.
  64. Laatikainen T. Effect of cholestyramine and phenobarbital on pruritus and serum bile acid levels in cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 501-506.
  65. Hirvijoja ML, Tuimala R, Vuon J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 109-111.
  66. Stramentinoli GD, Padova C, Gualano M, Rovagnati D, Galli-Kienle M. Ethynilestradiol induced impairment of bile secretion in the rat: protective effects of S-adenosyl-L-methionine and its implications in estrogen metabolism. *Gastroenterology* 1981; 80: 154-158.
  67. Frezza M, Pozzato G, Chiesa L, Stramentinoli G, Di Padova C. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274-278.
  68. Almasio P, Bortolini M, Pagliaro L. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis (of pregnancy). *Drugs* 1990; 40 (Supl 3): 111-117.
  69. 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 (Supl 2): 122-125.
  70. Le Pogamp C, Brissot P, Le Berre C. Cholestase gravidique. Une nouvelle indication des échanges plasmatiques. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 4571.
  71. Hoffmann AF. The enterohepatic circulation of bile acids in health and disease. En: Sleisinger MH, Fordtran JS, editores. *Gastrointestinal disease* (5.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: Saunders Co., 1993; 127-150.
  72. Brunton LL. Fármacos que afectan al flujo de agua y la motilidad gastrointestinal: emesis y antieméticos; ácidos biliares y enzimas pancreáticas. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, editores. *Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica* (I). México: McGraw-Hill-Interamericana, 1996; 981-1002.
  73. Greenberger NJ, Isselbacher KJ. Enfermedades de la vesícula biliar y de las vías biliares. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna* (II) (14.<sup>a</sup> ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 1960-1973.
  74. Paumgartner G. Nonoperative management of gallstone disease. En: Sleisinger MH, Fordtran JS, editores. *Gastrointestinal disease* (5.<sup>a</sup> ed.). Filadelfia: Saunders Co., 1993; 1844-1857.
  75. Tint GS, Salen G, Shefer S. Effect of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on cholesterol and bile acid metabolism. *Gastroenterology* 1986; 91: 1007-1018.
  76. Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990; 11: 120-123.
  77. Beuers H, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707-714.
  78. Berg CL, Gollan JL. Pharmacotherapy of hepatobiliary disease. En: Wolfe MM, editor. *Gastrointestinal pharmacotherapy*. Filadelfia: WB Saunders Co., 1993; 245-264.
  79. Lindor KD, Dickson ER, Bardus WP, Jorgensen RA, Ludwig J, Murtaugh PA et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284-1290.
  80. Poupon RE, Poupon R, Balkan E, and the UDCA-PBC Study Group. Ursodiol for the long term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1342-1344.
  81. Attai AF, Rusticali AG, Varriale E, Carli L, Repick AM, Callga F. The effect of ursodeoxycholic acid on serum enzymes and liver biology in patients with chronic hepatitis. *J Hepatol* 1994; 20: 315-323.
  82. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella PV. S-adenosyl-methionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 109-113.
  83. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Iglesias J, Gonzales MC, Hernández I et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis in pregnancy. *Hepatology* 1992; 15: 1043-1047.
  84. Marpeau L, Chazouillière O, Rhimi Z, Poupon R, Pigne A, Barrat J. Pregnancy-associated idiopathic cholestasis. Hypotheses of physiopathology: a therapeutic case report. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6: 120-125.
  85. Floreani A, Paternoster D, Grella PV, Sacco S, Gangemi M, Chiamonte M. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 64-65.
  86. Hoffman AF. Acide ursodesoxycholique: transport intestinal et métabolisme. En: Poupon R, editor. *Traitement des maladies cholestatiques par l'acide ursodesoxycholique*. Paris: Houdé-INSERM, 1994; 29-40.
  87. Dobner H, From H. Effects of ursodeoxycholic acid treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: observations on efficacy and safety. *Gastroenterology* 1993; 104: 660-661.
  88. Rudi J, Schoning T, Stremmel W. Therapie mit ursodeoxycholsäure bei primär biliärer Zirrhose während der Schwangerschaft. *Zeitschrift für gastroenterologie* 1996; 34: 188-191.