

Trabajos Originales

¿MEJORA EL USO DE ÁCIDO URSODEOIXICÓLICO EL PRONÓSTICO PERINATAL EN MUJERES EMBARAZADAS CON COLESTASIA INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO?

Gonzalo Morgan S.^a, Valentina Villalón S.^a, Stefan Danilla E.¹, Luis Villavicencio F.², Cristián Kottmann G.², Sebastián Illanes L.²

¹Departamento de Cirugía, ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

^aInterno/a, Escuela de Medicina, Universidad de los Andes.

RESUMEN

La colestasia intrahepática del embarazo (CIE) es un cuadro clínico caracterizado por prurito palmo plantar de predominio nocturno y elevación de ácidos biliares conjugados séricos en el tercer trimestre del embarazo. Esta patología puede asociarse a ictericia y complicaciones como la muerte fetal. Aunque el manejo obstétrico de la CIE es eminentemente clínico, el ácido ursodeoxicólico (UDCA) ha sido utilizado efectivamente en el tratamiento sintomático de esta patología y en la corrección de los marcadores bioquímicos de la enfermedad. Además se ha sugerido que su uso estaría asociado a una disminución de las complicaciones fetales. Esta revisión tiene por objeto verificar la validez del uso de UDCA para mejorar el pronóstico fetal. Para esto se realizó una búsqueda detallada de la bibliografía médica en diferentes bases de datos. Aplicando distintos criterios se seleccionaron finalmente 4 artículos que constituyen la base de esta revisión. Fundamentados en la evidencia, se concluye que no existen datos suficientes en la literatura que apoyen el uso de UDCA para mejorar en forma efectiva los resultados perinatales. A pesar de que algunos estudios evaluados proponen un mejor desenlace fetal en pacientes tratados con UDCA, éstos no cuentan con la validez y el poder estadístico necesario para modificar la conducta actual frente a esta patología.

PALABRAS CLAVES: *Ácido ursodeoxicólico, colestasia intrahepática del embarazo, pronóstico perinatal*

SUMMARY

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a disease of the third trimester of pregnancy involving pruritus and elevated bile acid levels. Once thought to be benign for both mother and fetus, ICP has been associated with maternal jaundice and increased rates of fetal morbidity and mortality. However ursodeoxycholic acid (UDCA) has proved to be effective and safe in patients with ICP, attenuating pruritus and correcting some biochemical abnormalities in the mothers. The fetal outcome has also been suggested to improve in patients receiving UDCA. This review intends to verify the validity of the UDCA uses to reduce fetal morbidity and mortality. For this a detailed search of the medical bibliography was done in different data bases. Applying different criteria, 4 articles were finally selected and this constitutes the base of our review. Based on the research, one concludes that there is not enough evidence in the literature to support the use of UDCA to improve perinatal outcome. Although some studies propose an improved fetal outcome in patient using UDCA, these do not count with the validity and the statistical power to modify the present management of ICP.

KEY WORDS: *Ursodeoxycholic acid, intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal outcome*

INTRODUCCIÓN

La colestasia intrahepática del embarazo (CIE) es una patología que debuta habitualmente en el tercer trimestre del embarazo y cuya fisiopatología no está del todo dilucidada (1-3). El cuadro clínico se caracteriza por prurito, principalmente palmo-plantar y de predominio nocturno, al que se puede asociar ictericia, esteatorrea y alteración de las pruebas hepáticas y que además puede asociarse a un aumento de la morbimortalidad perinatal. Dentro de los parámetros de laboratorio alterados, el único característico de esta patología es la elevación de los ácidos biliares séricos, predominantemente su fracción conjugada (1-2). Algunos estudios sugieren una correlación entre el aumento de sus niveles y las tasas de complicaciones fetales (4).

Habitualmente, se considera que la CIE no tiene repercusiones severas en la madre, sin embargo no sucede lo mismo con el feto, en donde se ha descrito un aumento las tasas de morbimortalidad perinatal. Dentro de estas complicaciones podemos mencionar la presencia de meconio en el líquido amniótico, bajo peso al nacer, trabajo de parto prematuro, sufrimiento fetal agudo (SFA) y muerte fetal in útero (MFIU). Ésta última entidad es la que le otorga la mayor gravedad a esta enfermedad, ya que es impredecible, a pesar de los avances en monitorización fetal intrauterina (5-9). Por ser impredecible y por el hecho de que las MFIU se concentran principalmente después de las 37 semanas de edad gestacional, es que la conducta obstétrica ha tendido hacia la interrupción del embarazo con madurez fetal confirmada, esto es, después de las 38 semanas (3). Existe una gran variedad de tratamientos farmacológicos que se han utilizados para el manejo de esta patología, con el objetivo de disminuir la sintomatología materna y mejorar el pronóstico fetal (1-2). Hasta la fecha el ácido ursodeoxicólico (UDCA) ha sido el único compuesto capaz de reducir en forma efectiva la sintomatología materna y de normalizar las alteraciones bioquímicas presentes en la pacientes con CIE (1-4). Además, se ha sugerido que el uso de UDCA favorecería el pronóstico perinatal (1-2).

El objetivo de esta revisión es evaluar si la evidencia médica existente en la literatura apoya el uso de UDCA en mujeres con CIE, para mejorar el pronóstico perinatal.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda detallada en las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED y

Cochrane. La búsqueda se extendió a artículos publicados entre los años 1995 y 2006, realizados en mujeres.

En Cochrane se usó su buscador de resúmenes de meta-análisis (www.cochrane.org/reviews/) con las palabras "cholestasis" y "pregnancy", lo que dio como resultado 3 artículos, pero limitando la búsqueda según los límites "Include terms: all", "From this part: title" y "Search term is: whole word" se obtuvo un artículo que correspondía a un meta-análisis sobre el tratamiento de la CIE (10), que incluía cuatro publicaciones que hacían mención al UDCA (11-14). En PUBMED se realizaron 3 búsquedas, utilizando en forma independiente los siguientes términos: "ursodeoxycholic acid", "cholestasis of pregnancy" y "fetal outcome". El límite que se utilizó fue en título/abstract para estudios prospectivos, controlados randomizados publicados en inglés o español. Cada búsqueda se almacenó en el Link "History" de PUBMED, permitiendo posteriormente realizar un cruce con las tres búsquedas. Con la primera de ellas se obtuvo 239 artículos, con la segunda 17 y 437 con la tercera. Al cruzar las tres búsquedas se encontraron 3 artículos (12,13,17). Posteriormente, se eliminó la búsqueda "fetal outcome", lo que dio un nuevo resultado con ocho artículos, cuatro de los cuales, no estaban incluidos en el meta-análisis previamente descrito. De éstos se seleccionaron 3 (15-17), y se excluyó el último por no estar referido a pronóstico fetal (18).

Los artículos seleccionados se analizaron según los criterios de validez para el análisis crítico de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorios, propuesto por Sackett y cols (19) (Tabla I).

Una vez realizada las validaciones, se seleccionaron un meta-análisis y sus cuatro artículos: Burrows y cols (10), Nicastrì y cols (11), Palma y cols (12), Floreani y cols (13) y Diaferia y cols (14), y tres estudios: Roncaglia y cols (15), Kondrackiene y cols (16) y Glantz y cols (17).

Todas estas publicaciones evaluaban la acción terapéutica del UDCA sobre la sintomatología y las alteraciones de laboratorio asociadas a CIE, al igual que su efecto sobre el pronóstico perinatal. En este análisis sólo nos enfocaremos sobre este último punto.

RESULTADOS

El meta-análisis de Burrows y cols (10), tuvo como objetivo evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones terapéuticas en mujeres con diagnóstico clínico de CIE. Para ello incluyeron 9

artículos, y 4 de estos evaluaron el efecto de UDCA (11-14). Estos últimos serán posteriormente descritos en forma individual. Se describe una completa y correcta metodología de la búsqueda, y una adecuada evaluación de los distintos trabajos. La estrategia de búsqueda de los distintos artículos fue señalada en forma adecuada, al igual que los criterios de validez interna, que son los mismos utilizados por nosotros para la selección de nuestros artículos. Los autores hacen una descripción y análisis de los diferentes artículos en cuanto a la intervención realizada, los criterios de inclusión o exclusión de pacientes, la calidad metodológica y los resultados obtenidos. Posteriormente, en su discusión, plantean que existen importantes problemas metodológicos en los estudios incluidos en su revisión, lo que limita la validez de sus resultados. Destaca en este sentido lo pequeño de las muestras, la falta de descripción del método de asignación al azar y que no todos eran doble ciego. Faltó claridad a la hora de expresar los resultados feto/neonatales y su comparación con el grupo control, por lo que no se pueden comparar los resultados de los distintos trabajos. Los análisis estadísticos no fueron adecuados, y no se calculó en ningún artículo el número necesario de pacientes a tratar (NNT), el cual entrega información más útil para la práctica clínica. Los autores proponen las características que debería tener un estudio a futuro para obtener resultados concluyentes acerca del tratamiento de CIE, dentro de las que destaca el que sea con un análisis del tipo análisis por intención de tratar (ITT) con un tamaño de la muestra adecuado. Debido a que este meta-análisis fue correctamen-

te realizado según los criterios de Sackett y cols (19), consideraremos sus conclusiones como válidas, las cuales fueron que no existen pruebas suficientes para plantear que el UDCA mejora los resultados perinatales, aunque si podría haber un efecto a nivel de la mejoría de los ácidos biliares totales séricos.

Nicastro y cols (11), compararon el efecto de UDCA, S-adenosil-L-metionina (SAM), la combinación de ambas drogas y placebo en un estudio randomizado y controlado en 32 mujeres con CIE, pero que no fue ciego. No hay descripción de los criterios de inclusión o exclusión. Se eligieron al azar 8 mujeres para cuatro grupos, el primero recibió UDCA, el segundo SAM, el tercero ambas drogas y el cuarto recibió placebo. Hubo diferencias en los niveles séricos de sales biliares iniciales y la edad de las pacientes del grupo UDCA + SAM con respecto a los otros tres grupos. Las dosis y vías de administración no son claras para el grupo placebo. Las complicaciones fetales evaluadas fueron parto de pretérmino y bajo peso de nacimiento. No se entregan los resultados del grupo placebo. No se realizó análisis estadístico de estos resultados. Los autores no concluyen con respecto al pronóstico fetal en relación al tratamiento con UDCA.

Palma y cols (12), estudiaron la eficacia del UDCA en el tratamiento del prurito, corrección de alteraciones bioquímicas y mejora de pronósticos fetales en pacientes con CIE. El estudio es doble ciego, controlado y randomizado, con buena descripción de los criterios de inclusión y exclusión. Participaron 24 mujeres que cumplían los criterios de inclusión, pero 9 abandonaron el estudio sin

Tabla I
CRITERIOS DE VALIDEZ SEGÚN SACKETT Y COLS (19)

Validez de meta-análisis:

1. ¿Es un meta-análisis de estudios randomizados?
2. ¿Incluye en sus métodos la descripción sobre la estrategia de búsqueda de todos los artículos y la selección de su validez individual?
3. ¿Fueron reportados todos los resultados clínicamente importantes y los efectos adversos?
4. ¿Fueron los resultados consistentes de estudio en estudio?
5. ¿Fueron los datos individuales de cada paciente usados en el análisis?

Validez de artículos individuales:

1. ¿Fue el tratamiento asignado en forma aleatoria e impredecible?
2. ¿Fue el seguimiento lo suficientemente largo?
3. ¿Fueron los pacientes analizados en el grupo al cual fueron asignados?
4. ¿Estuvieron los pacientes y tratantes enmascarados al tratamiento?
5. ¿Fueron reportados todos los resultados clínicamente relevantes así como efectos adversos?
6. ¿Fueron los pacientes tratados igual en ambos grupos aparte del tratamiento?
7. ¿Eran los grupos similares al comienzo del estudio?

Tabla II
RESULTADOS DE LAS PUBLICACIONES ESTUDIADAS SOBRE PRONÓSTICO FETAL

Autor	Año		n	PP	SFA*	EG	Óbito	Cesárea	PN	Apgar 1-5'
Nicastrì	1998	UDCA	8	2	n/e	n/e	0	n/e	2 BPN	n/e
		Control	8	(?)	n/e	n/e	0	n/e	(?)	n/e
Palma	1997	UDCA	8	1	n/e	37,8±0,9**	0	5	2872±466	n/e
		Control	7	6	n/e	33,8±7,1**	1	?	2483±650	n/e
Floreani	1996	UDCA	10	3	n/e	36,0±1,7	0	6	2612±414	9,1±0,8 a 5'
		Control	10	4	n/e	38,8±1,8	0	7	2816±530	9,6±0,7 a 5'
Diaferia	1996	UDCA	8	0	0	38±0,4**	0	2	2935±205	>8->9
		Control	8	(?)	4	34±0,7**	0	4	2025±175	7,2 -8,9
Roncaglia	2004	UDCA	24	3	2	36,4±1,3	0	5	2916±531	<7 a 5'=2
		Control	22	8	5	36,2±1,8	0	4	2722±532	<7 a 5'=1
Kondrackiene	2005	UDCA	42	3	1	38,7±1,7**	0	7	sin difer	9,4±0,5** a 5'
		Control	42	5	1	37,4±1,5**	0	3	sin difer	8,7±0,6** a 5'
Glantz	2005	UDCA	47	8	18	n/e	0	n/e	n/e	n/e
		Control	47	7	17	n/e	1	n/e	n/e	n/e

PP: Parto prematuro. SFA: sufrimiento fetal agudo. EG: edad gestacional promedio al nacer. PN: peso promedio de nacimiento. BPN: bajo peso al nacer. n/e: no evaluado. (?): no se aporta el dato.

*: Se consideró como sufrimiento fetal agudo otros parámetros como líquido amniótico con meconio y eventos de asfíxia.

** : Datos que presentaron diferencia estadísticamente significativa.

mención del grupo al cual pertenecían. De las 15 mujeres restantes 8 pertenecían al grupo UDCA y 7 al grupo placebo, sin diferencias entre estos al comienzo del estudio. Las dosis y vías de administración son bien definidas. Los parámetros evaluados fueron: edad gestacional al nacimiento, parto de pretérmino, cesárea, peso de nacimiento y desarrollo postnatal a tres meses de seguimiento. No se realizó ITT debido a que las 9 pacientes que abandonaron el estudio no fueron consideradas. Los autores concluyen que el UDCA es la mejor alternativa hasta la fecha de publicación, para mejorar los pronósticos fetales en embarazadas con CIE.

Floreani y cols (13), compararon la eficacia del UDCA y SAM para el tratamiento de la CIE mediante un estudio randomizado y controlado en 20 mujeres con CIE, pero no hubo descripción del método de randomización, no fue ciego y no hubo grupo placebo. Criterios de inclusión y exclusión fueron bien definidos, al igual que las dosis y la vía de administración de los fármacos. Sin diferencias entre los grupos al comienzo del estudio, y ninguna paciente lo abandonó. Los parámetros evaluados fueron edad gestacional, Apgar a los cinco minutos, peso de nacimiento y vía de parto. Los resultados son proporcionados en una tabla sin análisis estadístico de estos, lo cual no permite una interpretación exacta. Los autores concluyen

que no existe evidencia suficiente en la mejoría del pronóstico perinatal.

Diaferia y cols (14), evaluaron la eficacia y seguridad del UDCA en el tratamiento de CIE mediante un estudio controlado, randomizado, doble ciego con placebo, pero sin descripción del método de randomización. El estudio incluyó 16 mujeres diagnosticadas con CIE, con buena descripción de los criterios de inclusión, sin presentar abandonos. Se crearon dos grupos, sin diferencias entre estos. Las dosis y vía de administración están claramente descritas. Los parámetros evaluados fueron: peso y edad gestacional al nacer, cesáreas, SFA y Apgar al minuto y a los cinco minutos. Se realizó seguimiento hasta los 5 meses postparto. No hay mayor análisis estadístico de los resultados. Los autores concluyen que pese a lo reducido de la muestra, el UDCA mejora los parámetros clínicos en el tratamiento de CIE.

Roncaglia y cols (15), evaluaron la eficacia de SAM y UDCA en mejorar los parámetros séricos de CIE mediante un estudio randomizado y controlado en 46 pacientes. El trabajo presenta una metodología adecuada. Se describen claramente los criterios de inclusión y exclusión de los grupos para UDCA y SAM, los cuales no mostraron diferencias al inicio. Hubo randomización computacional de los pacientes para los distintos grupos, pero no hubo enmascaramiento, lo que resta vali-

dez al trabajo al no ser doble ciego. No hubo pérdidas en ningún grupo. Las dosis de ambos tratamientos y vías de administración están claramente explicadas. Los parámetros evaluados fueron: parto de pretérmino, líquido amniótico con meconio y Apgar a los 5 minutos menor de siete. Los autores concluyen que no se puede demostrar que el UDCA mejore el pronóstico perinatal, debido a lo pequeño del tamaño muestral.

Kondrackiene y cols (16), realizaron una comparación de la eficacia y seguridad del UDCA versus la colestiramina en CIE, mediante un estudio randomizado y controlado en una población de 84 mujeres con CIE. Se describen claramente los criterios de inclusión y exclusión de los grupos para UDCA y de colestiramina, los que no presentaban diferencias estadísticamente significativas. Hubo randomización a través de un sobre cerrado, pero el estudio no fue doble ciego, por lo que no hubo enmascaramiento. Hubo 10 pérdidas en el grupo de UDCA y 4 en el grupo de colestiramina, correspondiendo a un total de 16,7% de pérdidas para este estudio, lo que le disminuye validez al trabajo. Las dosis de ambos tratamientos y vías de administración están claramente explicadas. Los parámetros evaluados fueron: parto de pretérmino, Apgar a los 5 minutos y desarrollo postnatal. Los datos recibieron un análisis del tipo ITT, incluyéndose los pacientes perdidos. Los autores concluyen que existe un pronóstico perinatal más favorable y ausencia de eventos adversos cuando se han tratado con dosis moderadas de UDCA a pacientes con CIE.

Glantz y cols (17), compararon UDCA, dexametasona y placebo mediante un estudio randomizado, controlado y doble ciego en 130 pacientes. Se describen claramente los criterios inclusión entre los distintos grupos, los que no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Hubo randomización y enmascaramiento adecuado, siendo un estudio doble ciego. Un total de 4 pacientes se perdieron, correspondiendo a un 4,3% del total de pacientes en el estudio. Las dosis de los tratamientos y vías de administración están claramente explicadas. Los parámetros evaluados fueron: partos de pretérmino, eventos de asfixia y líquido amniótico con meconio. Se analizó con ITT. Los autores concluyen que el UDCA no mejora el pronóstico perinatal.

En la Tabla II se muestran los resultados obtenidos en los distintos trabajos, pero muchos de ellos no son comparables, ya que son entregados de formas diferentes y/o se evalúan parámetros distintos.

DISCUSIÓN

Después de analizar la literatura médica acerca del efecto de UDCA sobre el pronóstico perinatal en pacientes con CIE, podemos concluir que no hay evidencia suficiente para plantear que este tratamiento mejore efectivamente los resultados perinatales. Si bien es cierto que hay estudios cuyos resultados plantean un mejor desenlace fetal en las pacientes tratadas con UDCA (14,16), éstos no cuentan con la validez y el poder estadístico necesario para cambiar la conducta actual frente a esta patología, la cual consiste en un seguimiento estricto del embarazo y la interrupción inmediata de éste frente a alteraciones o frente al cumplimiento de ciertos plazos (20).

Estudios recientes han comprobado que el deterioro del pronóstico fetal está en relación directa con los niveles sanguíneos de ácidos biliares totales (4). Prácticamente todos los estudios analizados en esta revisión evidencian una mejoría estadísticamente significativa de estos niveles en la sangre materna, y por ende, en la sangre fetal. Por esto, y por la falta de complicaciones hasta ahora conocidas asociadas al UDCA, es que estaría recomendado el uso de este fármaco como tratamiento de primera línea en pacientes con CIE, pero no asegurando la ausencia de complicaciones perinatales. Prueba de esto es la publicación de la ocurrencia de un óbito en una paciente diagnosticada con CIE a las 28 semanas (21), la cual había respondido favorablemente, tanto a nivel clínico como de laboratorio a la terapia con 14 mg/Kg/día de UDCA. El óbito se produjo a las 39+3 semanas, con test no estresante reactivo 24 horas previas a la muerte fetal. Se realizó un exhaustivo estudio acerca de la causa de la muerte, y se concluyó que la causa más probable había sido la CIE.

El estudio ideal para poder dilucidar si efectivamente el UDCA disminuye la morbimortalidad perinatal en CIE, debiese ser doble ciego, randomizado y placebo controlado con UDCA, donde se midan los parámetros bioquímicos de colestasia, y que cada grupo tenga un número suficiente de pacientes de acuerdo a la prevalencia de las complicaciones fetales que se quieran evaluar, junto a un análisis tipo ITT.

CONCLUSIÓN

UDCA es el tratamiento farmacológico de primera línea para tratar la CIE, pero habrá que seguir esperando un estudio que confirme que

esta droga mejora el pronóstico fetal. De esta manera, pareciera seguir siendo la interrupción del embarazo, una vez alcanzada la madurez fetal, la conducta más apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riely C, Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis* 2004;8:167-76.
2. Nichols A. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005;19:217-25.
3. Glasinovic J, Donoso E. Colestasia intrahepática del embarazo. En: Pérez A, Donoso E (eds). *Obstetricia*. 3ª edición. Santiago: Editorial Mediterráneo; 1999;687-92.
4. Glantz A, Marschall H, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-74.
5. Rioseco A, Ivankovic M, Manzur A, Hamed F, Kato S, Parer J, Germain A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:890-5.
6. Heinonen S, Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999;94:189-93.
7. Savonius H, Riikonen S, Gylling H, Haukkamaa M. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:323-5.
8. Alsulyman O, Ouzounian J, Ames-Castro M, Goodwin T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:957-60.
9. Williamson C, Hems L, Goulis D, Walker I, Chambers J, Donaldson O, Swiet M, Johnston D. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676-81.
10. Burrows RF, Clavisi O, Burrows E. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis durante el embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Última actualización: 16 de agosto de 2001.
11. Nicastrì P, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1205-7.
12. Palma J, Reyes, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Almuna R, Liepins J, Lira F, Sedano M, Silva O, Toha D, Silva J. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997;27:1022-8.
13. Floreani A, Paternoster D, Melis A, Grella P. S-adenosylmethionine versus ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: preliminary results of a controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;67:109-13.
14. Diaferia A, Nicastrì P, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;52:133-40.
15. Roncaglia N, Locatelli A, Arreghini A, Assi F, Cameroni I, Pezzullo J, Ghidini A. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004;111:17-21.
16. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005;129:894-901.
17. Glantz A, Marschall H, Lammert F, Mattsson L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-405.
18. Meng L, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjoval J. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: Effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997;26:1573-9.
19. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM*. 2ª ed. Londrés, Inglaterra: Churchill Livingstone, 2001.
20. Rioseco A. Colestasia Intrahepática del embarazo. En: *Alto Riesgo Obstétrico*. Oyarzún E. Ediciones Universidad Católica de Chile, 1997.
21. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:458-60.