

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 1):e6361 doi: 10.5867/medwave.2015.6361

# ¿Es efectivo el ácido ursodeoxicólico en la colestasia intrahepática del embarazo?

**Autores:** Sebastián Sepúlveda Marín[1,2], Valeria Contreras Maragaño[1,2], Claudio Vera[2,3,4]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Departamento de obstetricia y ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

**E-mail:** [cmverapg@med.puc.cl](mailto:cmverapg@med.puc.cl)

**Citación:** Sepúlveda Marín S, Contreras Maragaño V, Vera C. Is ursodeoxycholic acid effective for intrahepatic cholestasis of pregnancy?. *Medwave* 2016;16(Suppl 1):e6361 doi: 10.5867/medwave.2015.6361

**Fecha de publicación:** 8/1/2016

## Resumen

La colestasia intrahepática del embarazo es una condición propia de la gestación y se asocia a mayor morbilidad y mortalidad perinatal. Dentro de las alternativas terapéuticas se ha propuesto el uso del ácido ursodeoxicólico, sin embargo su beneficio sigue siendo controvertido. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen ocho estudios aleatorizados. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que el uso de ácido ursodeoxicólico en la colestasia intrahepática del embarazo podría reducir el riesgo de prematuridad y de necesidad de hospitalización del recién nacido en unidad de cuidado intensivo. También podría disminuir el prurito materno.

### Problema

La colestasia intrahepática del embarazo es una patología exclusiva del embarazo, siendo su prevalencia mayor en Sudamérica y Escandinavia, donde alcanza entre el 6 y el 29% [1]. Se caracteriza por la aparición durante el tercer trimestre del embarazo de intenso prurito palmo-plantar de predominio nocturno, que se puede asociar a elevación de enzimas hepáticas y ácidos biliares. Si bien la fisiopatología exacta se desconoce, probablemente se encuentran involucrados factores genéticos, endocrinos y medioambientales [2]. Esta patología se ha asociado a un mayor riesgo de parto prematuro, distrés y óbito fetal, entre otros.

Se piensa que el ácido ursodeoxicólico produciría una mejoría sintomática y de los desenlaces perinatales, a través del reemplazo de ácidos biliares endógenos tóxicos

sin alterar la función biliar, logrando una eventual disminución del daño hepatocelular y traspaso placentario de ácidos biliares [3],[4]. Sin embargo, aún existe controversia sobre la real utilidad de esta medida.

### Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- El ácido ursodeoxicólico probablemente disminuye el riesgo de prematuridad y de necesidad de hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal, en la colestasia intrahepática del embarazo.
- El ácido ursodeoxicólico podría disminuir el prurito en mujeres con colestasia intrahepática del embarazo.

### Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

|  |   |
|--|---|
| <p>Cuál es la evidencia.<br/>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p> | <p>Encontramos tres [5],[6],[7] revisiones sistemáticas que incluyen 14 estudios reportados en 21 referencias[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28], entre ellos ocho estudios controlados aleatorizados (15 referencias [9],[10],[11],[12],[13],[14],[16],[17],[19],[21],[22],[23],[24],[26],[27]). Esta tabla y el resumen en general están basados en los últimos. Uno de los estudios [15] no aportó al número de pacientes, ya que no reportó información para los desenlaces analizados</p>   |
| <p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>                                   | <p>Todos los estudios incluyeron embarazadas con diagnóstico clínico de colestasia intrahepática del embarazo. Seis estudios describieron la semana de inicio del prurito, de ellos en cuatro fue desde las 29 semanas [11],[12],[22],[23] y en dos desde las 24 semanas [10],[17]. En cinco estudios también se utilizaron exámenes de laboratorio (ácidos biliares &gt;10 y/o aumento transaminasas) como criterio de inclusión a los estudios [10],[11],[12],[17],[23]. En dos estudios [14],[16] no se describieron los criterios de inclusión. Ni la edad ni la raza fueron consideradas como criterio de inclusión en ningún estudio.</p> |
| <p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>                              | <p>La intervención utilizada en todos los estudios fue el ácido ursodeoxicólico vía oral. La dosis diaria fue variable; 600mg [11],[22], 900 mg [16],[17], 1000 mg[12],[23], 500-2000 mg [10] y en uno de los estudios no se especificó [14]. La duración de la intervención fue de 14 días en dos estudios [16],[17], 20 días o más en tres [11],[12],[22] y no especificada en tres [10],[14],[23]. Todos los estudios compararon contra placebo.</p>   |
| <p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>   | <p>Se midieron un amplio número de desenlaces en los estudios, los cuales fueron divididos en desenlaces maternos, tales como disminución del prurito, mejoría de las pruebas hepáticas y ácidos biliares, vía de parto y efectos adversos; y desenlaces neonatales, como prematuridad, óbito fetal, hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal, presencia de meconio, peso al nacer y distrés fetal.</p>  |

### Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del ácido ursodeoxicólico en la colestasia intrahepática del embarazo está basada en ocho estudios aleatorizados que incluyen 363 pacientes. Cuatro estudios reportaron la disminución del prurito [11],[12],[22],[23], seis estudios el riesgo de óbito fetal [10],[11],[12],[14],[17],[23], seis estudios el desenlace prematuridad [10],[11],[12],[17],[22],[23] y cuatro estudios el riesgo de hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal [10],[11],[22],[23].

- El ácido ursodeoxicólico podría disminuir el prurito en mujeres con colestasia intrahepática del embarazo. La certeza de la evidencia es baja.
- El ácido ursodeoxicólico podría disminuir el riesgo de óbito fetal en mujeres con colestasia intrahepática del embarazo. La certeza de la evidencia es baja.
- El ácido ursodeoxicólico probablemente disminuye el riesgo de prematuridad en la colestasia intrahepática del embarazo. La certeza de la evidencia es moderada.
- El ácido ursodeoxicólico en la colestasia intrahepática del embarazo probablemente disminuye la necesidad de hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal. La certeza de la evidencia es moderada.

| <b>Ácido ursodeoxicólico para la colestasia intrahepática del embarazo</b> |  |              |                          |                                 |
|--|--|--------------|--------------------------|---------------------------------|
| <b>Pacientes</b>   | Embarazadas con diagnóstico clínico de colestasia intrahepática del embarazo     |              |                          |                                 |
| <b>Intervención</b>  | Ácido ursodeoxicólico (AUDC)   |              |                          |                                 |
| <b>Comparación</b>   | Placebo  |              |                          |                                 |
| Desenlaces   | Efecto absoluto*   |              | Efecto relativo (IC 95%) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
|  | SIN AUDC   | CON AUDC     |                          |                                 |
|  | Diferencia: pacientes por 1000   |              |                          |                                 |
| Disminución del prurito  | 257 por 1000   | 527 por 1000 | RR 2,05<br>(0,62 a 6,77) | ⊕⊕○○ <sup>1,2,3</sup><br>Baja   |
|  | Diferencia: 270 pacientes más por 1000<br>(Margen de error: 98 menos a 1000 más) |              |                          |                                 |
| Óbito fetal  | 12 por 1000  | 4 por 1000   | RR 0,31<br>(0,03 a 2,84) | ⊕⊕○○ <sup>1,2</sup><br>Baja     |
|  | Diferencia: 8 menos por 1000<br>(Margen de error: 12 menos a 22 más)             |              |                          |                                 |
| Prematurez   | 369 por 1000   | 151 por 1000 | RR 0,41<br>(0,26 a 0,65) | ⊕⊕⊕○ <sup>4,5</sup><br>Moderada |
|  | Diferencia: 218 menos por 1000<br>(Margen de error: 129 a 273 menos)             |              |                          |                                 |
| Hospitalización en UCI neonatal  | 151 por 1000   | 24 por 1000  | RR 0,16<br>(0,03 a 0,89) | ⊕⊕⊕○ <sup>4,6</sup><br>Moderada |
|  | Diferencia: 127 menos por 1000<br>(Margen de error: 17 a 147 menos)              |              |                          |                                 |

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.  
 RR: Riesgo relativo.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

\*Los riesgos **SIN ácido ursodeoxicólico** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON ácido ursodeoxicólico** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

1 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, ya que todos los estudios presentan limitaciones serias o muy serias.  
 2 Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, dado que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de no efecto.  
 3 No se disminuyó la certeza de la evidencia, a pesar de existir inconsistencia ( $I^2 = 71\%$ ), ya que esta está dada por un estudio en el que todos los participantes, tanto en el grupo intervención como control, experimentaron mejoría, por lo que no es posible que exista diferencia.  
 4 Se disminuyó la certeza por tratarse de evidencia indirecta en cuanto a la población de interés, ya que pacientes pueden haber sido incluidas fuera del rango de prematurez, es decir no pueden ser consideradas en el evento. Tampoco es posible determinar impacto de la prematurez, ya que los estudios no explican el rango de edad gestacional al parto.  
 5 No se disminuyó la certeza de la evidencia a pesar de existir riesgo de sesgo en algunos estudios, dado que el estudio que aporta mayor peso al metanálisis tiene bajo riesgo de sesgo (Estudio PITCH).  
 6 Se disminuyó la certeza de la evidencia por riesgo de sesgo. Este desenlace es particularmente sensible al sesgo de desempeño ya que la indicación de ingreso a los cuidados intensivos es muy subjetiva. Se puede sospechar también porque no se observó efecto en otros desenlaces que debieran asociarse a este, como la mortalidad general.

## Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a todas las embarazadas con diagnóstico clínico de colestasia intrahepática del embarazo.
  - No debe extrapolarse la conclusión de este resumen a embarazadas con patologías hepáticas o biliares de otro origen.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Se incluyeron los desenlaces maternos (prurito) y neonatales (óbito fetal, prematuridad y hospitalización en cuidados intensivos neonatales), que son considerados críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen.
  - Otros desenlaces sustitutos, como la disminución de los niveles de transaminasas, no han sido incluidos en la tabla de resumen de resultados, pero también refuerzan la conclusión (SIN AUDC: 143 por 1000, CON AUDC 410 por 1000; Diferencia: 267 pacientes más por 1000 [Margen de error: 91 más a 577 más]. RR 2,87 [1,64 a 5,04]; Certeza moderada) [11],[12],[22],[23].
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Si bien existe incertidumbre importante sobre los beneficios para algunos desenlaces, se trata de una intervención segura, por lo que probablemente la relación riesgo/beneficio sea favorable al uso de ácido ursodeoxicólico.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Si bien la intervención tiene un costo relativamente elevado, debido al efecto sobre los principales desenlaces neonatales se trata de una intervención probablemente costo/efectiva.
- 

### Que piensan los pacientes y sus tratantes

---

- Al tratarse de una intervención segura, probablemente con efectos beneficiosos sobre desenlaces muy relevantes, en especial aquellos neonatales, es razonable pensar que la mayoría de los pacientes y sus tratantes se inclinarán a favor de utilizarla. Es particularmente importante advertir sobre la incertidumbre existente sobre los desenlaces maternos.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Las conclusiones de este resumen son parcialmente concordantes con las de las revisiones sistemáticas identificadas.
  - Las conclusiones de este resumen concuerdan con las de la principal guía clínica identificada en términos de que recomienda el uso de ácido ursodeoxicólico. Sin embargo, la justificación difiere ya que estas afirman que disminuye el prurito materno, pero que existe insuficiente evidencia sobre el efecto en desenlaces perinatales [29].
- 

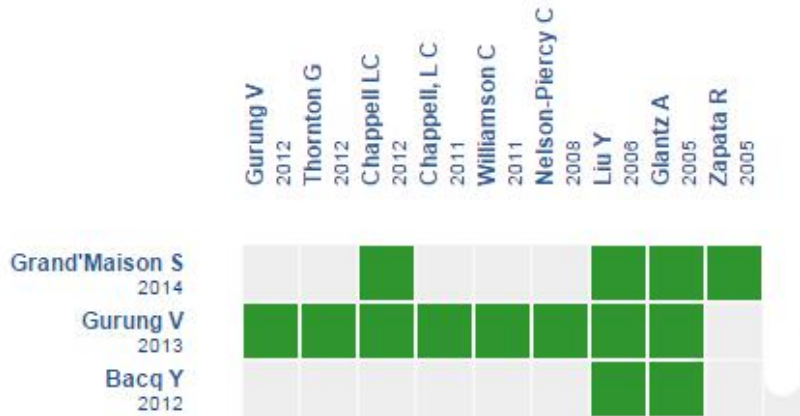
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones entregadas en este resumen es baja, debido a la certeza de la evidencia sobre los desenlaces perinatales.
  - Futura evidencia podría mejorar la certeza de la evidencia para el desenlace prurito. Existe al menos un estudio aleatorizado publicado con posterioridad a las revisiones sistemáticas identificadas [29].
  - No existen estudios en curso importantes que pudieran cambiar lo que sabemos, al menos de acuerdo a los registros de la International Controlled Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud.
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Ácido ursodeoxicólico versus placebo para la colestasia intrahepática del embarazo](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

- Hilaire S. Cholestase gravidique: le point en 2011. *Hépto-gastro*. 2011;18(3):277-82. | [Link](#) |
- Gorelik J, Shevchuk AI, Diakonov I, de Swiet M, Lab M, Korchev Y, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes. *BJOG*. 2003 May;110(5):467-74. | [PubMed](#) |
- Serrano MA, Brites D, Larena MG, Monte MJ, Bravo MP, Oliveira N, Marin JJ. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta. *J Hepatol*. 1998 May;28(5):829-39. | [PubMed](#) |
- Stiehl A, Benz C, Sauer P. Mechanism of hepatoprotective action of bile salts in liver disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Mar;28(1):195-209, viii. | [PubMed](#) |
- Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-

- analysis. *Gastroenterology*. 2012 Dec;143(6):1492-501. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014 Jul;36(7):632-41. | [PubMed](#) |
  7. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24;6:CD000493. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  8. Brites D, Rodrigues CM. Elevated levels of bile acids in colostrum of patients with cholestasis of pregnancy are decreased following ursodeoxycholic acid therapy [see comments]. *J Hepatol*. 1998 Nov;29(5):743-51. | [PubMed](#) |
  9. Chappell LC, Gurung V, Chambers J, Seed PT, Williamson C, Thornton JG. Pitch: Two randomised controlled trials in obstetric cholestasis: ursodeoxycholic acid versus placebo and early delivery versus expectant management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:Fa110-Fa111. | [CrossRef](#) |
  10. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ*. 2012 Jun 13;344:e3799. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
  11. Diaferia A, Nicastrì PL, Tartagni M, Loizzi P, Iacovizzi C, Di Leo A. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Feb;52(2):133-40. | [PubMed](#) |
  12. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1399-405. | [PubMed](#) |
  13. Gurung V, Chappell L, Seed P, Chambers J, Williamson C, Thornton J. Pitch: Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early delivery versus expectant management in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy: Two randomised controlled trials. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2012;119:S363-S4. | [CrossRef](#) |
  14. Isla CR, Cappelletti CA, Tielli G, Ameigeiras B, Caiafa HM, Dunaiewsky A, et al. Value of ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *American Association for the Study of Liver Diseases (published in: Gastroenterology)*; 1996: A1219. | [Link](#) |
  15. Laifer SA, Stiller RJ, Siddiqui DS, Dunston-Boone G, Whetham JC. Ursodeoxycholic acid for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Med*. 2001 Apr;10(2):131-5. | [PubMed](#) |
  16. Leino R, Ekblad U, Irjala K, Erkkola R. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Prenatal and neonatal medicine*. 1998;3(Suppl 1):67. | [Link](#) |
  17. Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2006;26(3):350-2. | [PubMed](#) |
  18. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F, Simoni P, Bovicelli L, Miracolo A, et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3):504-8. | [PubMed](#) |
  19. Meng LJ, Reyes H, Axelson M, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjövall J. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1997 Dec;26(6):1573-9. | [PubMed](#) |
  20. Milkiewicz P, Gallagher R, Chambers J, Eggington E, Weaver J, Elias E. Obstetric cholestasis with elevated gamma glutamyl transpeptidase: incidence, presentation and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;18(11):1283-6. | [PubMed](#) |
  21. Nelson-Piercy C. Obstetric cholestasis. *BJOG*. 2008;115(s1):20. | [Link](#) |
  22. Nicastrì PL, Diaferia A, Tartagni M, Loizzi P, Fanelli M. A randomised placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Nov;105(11):1205-7. | [PubMed](#) |
  23. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernández I, Sandoval L, Almuna R, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997 Dec;27(6):1022-8. | [PubMed](#) |
  24. Palma J, Reyes H, Ribalta J, Hernandez I, Sandoval L, Silva O, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis of pregnancy: final report of a randomized, double-blind, placebo controlled study [AASLD abstract]. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;24(4 Pt 2):373A. | [Link](#) |
  25. Rodrigues CM, Marín JJ, Brites D. Bile acid patterns in meconium are influenced by cholestasis of pregnancy and not altered by ursodeoxycholic acid treatment. *Gut*. 1999 Sep;45(3):446-52. | [PubMed](#) |
  26. Thornton G, Gurung V, Chappel C, Williamson C, Chambers J. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early delivery versus expectant management, in women with obstetric cholestasis: Two semi-factorial randomised clinical trials. *Journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2012;25:100-1
  27. Williamson C, Chappell LC, Gurung V, Chambers J, Seed PT, Thornton JG. Pitch: two randomised controlled trials in intrahepatic cholestasis of pregnancy: ursodeoxycholic acid vs. placebo and early delivery vs. expectant management. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(4 (Suppl)):925A. | [Link](#) |
  28. Zapata R, Sandoval L, Palma J, Hernández I, Ribalta J, Reyes H, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int*. 2005 Jun;25(3):548-54. | [PubMed](#) |
  29. Gynecologists. RCoOa. Obstetric Cholestasis. Guideline N° 43. 2011.

**Correspondencia a:**  
**[1]** Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.