



TÍTOL DOCUMENT:	PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL	
TIPUS DOCUMENT:	PROTOCOL MÈDIC	
CODI DOCUMENT: OBS-PM-045	Estàndard:	Pàgina núm. 1 de 12

QUA-IM-004.Rev.06

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat de revisió: 5 anys

Responsable revisió: Dr.De Diego

REVISIÓ	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	AUTORS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
01	Març 2022	Elaboració protocol	Dr.Alvarez-Puig Dr.De Diego	Cap Servei	3/2022

DISTRIBUCIÓ DEL DOCUMENT

DESTINATARI
DCTGO

QUA-IM-004.Rev.06

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

1. INTRODUCCIÓ

La colèstasi intrahepàtica gestacional o colèstasi gravídica (CIG) és una forma reversible de colèstasi que apareix entre el 2n trimestre tardà de l'embaràs (rarament abans de la setmana 26) i el 3er trimestre i que es resol espontàniament i ràpidament després del part. Es caracteritza per prurit sense exantema i una elevació progressiva en sèrum de les concentracions d'àcids biliars.

2. INCIDÈNCIA I EPIDEMIOLOGIA

La CIG és l'hepatopatia més freqüent en gestants i exclusiva de l'embaràs, i la segona causa d'icterícia en l'embaràs després de l'hepatitis. La incidència mundial és molt variable, apreciant-se incidències entre <1% fins al 27.6%. És més freqüent a Amèrica del Sud (amb un màxim de 27,6% a Xile). A Europa, la incidència és del 0.5-1,5%, essent major als països Escandinaus, sobretot als mesos d'hivern. Aquestes variacions suggereixen susceptibilitat variable entre ètnies i associació a diferents factors ambientals.

És més freqüent en gestacions múltiples, multiparitat, pacients amb VHC crònica, antecedents personals o familiars de CIG i edat materna avançada. Les gestants amb CIG tenen més risc de desenvolupar CIG en les gestacions posteriors. S'ha relacionat amb un augment de la morbimortalitat fetal però sense dades conclouents. S'associa a parts prematurs, aigües meconials, ingrés a UCI neonatal, i èxitus fetal en els casos d'àcids biliars $\geq 100 \mu\text{mol/L}$. Alguns d'aquests resultats perinatals adversos es relacionen amb prematuritat iatrogènica.

3. ETIOLOGIA

L'etiologia és desconeguda, però s'associa a factors hormonals, ambientals i hereditaris. La susceptibilitat genètica es basa en certa associació familiar, augment de risc en alguns grups ètnics i l'alt índex de recurrència (60-70%). S'ha relacionat la mutació del gen ABCB4 que codifica per la proteïna MDR3 amb un subtipus de colèstasi intrahepàtica familiar progressiva, i s'ha vist mutat en heterozigosi en famílies consanguínies amb dones amb episodis de colèstasi gravídica.

L'augment d'estrògens s'ha relacionat com causa de colèstasi:

- Els estrògens es troben augmentats en la 2a meitat de l'embaràs.
- La colèstasi és més freqüent en gestació múltiple que s'associa a un major nombre d'estrògens circulants.
- La colèstasi pot ocórrer en pacients que prenen anticonceptives d'estrògens i progesterona.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

- S'han reportat casos de colèstasi al primer trimestre després d'hiperestimulació ovàrica després de FIV.
- La colèstasi es resol després del deslliurament placentari, essent la placenta la principal font d'estrògens al 2n i 3r trimestre. També s'ha relacionat amb alteracions del metabolisme de la progesterona, ja que certs metabòlits de la progesterona poden saturar els receptors de les proteïnes de transport hepàtic utilitzat per l'excreció de sals biliars.

L'estacionalitat i la variabilitat geogràfica suggereixen una relació amb factors ambientals. D'aquesta manera, s'ha relacionat amb el dèficit de vitamina D per la falta d'exposició solar que provoca nivells baixos de Seleni.

Un baix percentatge de dones amb CIG presenta hepatopatia prèvia, contribuint al desenvolupament de CIG. D'aquesta manera, s'ha relacionat amb l'hepatopatia crònica prèvia per VHC i cirrosi hepàtica no alcohòlica. L'hepatopatia prèvia pot ser diagnosticada arrel del diagnòstic de CIG.

4. EFECTES FETALS

Els àcids biliars materns travessen la placenta i es poden acumular en el fetus i el líquid amniòtic, suposant un risc fetal. El gradient transplacentari facilita l'aclariment dels àcids biliars en un embaràs normal, però està invertit en embarassos amb colèstasi, causant l'acumulació d'àcids biliars al fetus i el líquid amniòtic.

Les complicacions principals que s'observen són l'augment de risc de mort fetal intrauterina, líquid amniòtic meconial, part preterme (espontani i iatrogènic) i síndrome de distrés respiratori fetal (associat als àcids biliars que entren al pulmó). L'increment de risc de mort fetal intrauterina és estadísticament significatiu en nivells d'àcids biliars ≥ 100 micromol/L (6.8%).

Amb el maneig actual (inducció al part, àcid ursodesoxicòlic, monitorització fetal...) el risc de pèrdua fetal és similar a la població general en els casos amb nivells d'àcids biliars < 100 $\mu\text{mol/L}$. La mort fetal en la CIG és causada per arrítmia fetal sobtada o vasoespasme dels vasos placentaris. L'increment d'àcids biliars s'ha relacionat amb efectes adversos a nivell dels cardiomiòcits. La CIG pot produir un augment de l'interval AV i/o una disfunció ventricular esquerra del fetus, alterant l'índex de funció miocàrdica (TEI índex).

En l'efecte sobre la mortalitat també influïrien altres complicacions gestacionals coexistents. Els àcids biliars també augmenten l'expressió dels receptors miometrials d'oxitocina, explicant l'augment de part preterme espontani.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de
l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

5. DIAGNÒSTIC

El diagnòstic de la CIG és principalment **clínic**, essent el **prurit** el símptoma principal. La clínica s'associa a un augment dels àcids biliars totals i alteració dels enzims hepàtics. Els valors normals no exclouen el diagnòstic i es tracta d'un diagnòstic d'exclusió després de descartar altres causes de prurit o hepatopatia.

La colèstasi severa es defineix per àcids biliars **>40 µmol/L**, essent el 20% dels casos. Els nivells de *cut-off* no estan clarament definits. L'embaràs no altera el nivell de transaminases. La història clínica, exploració física i anàlisis s'utilitzen per confirmar el diagnòstic i descartar altres patologies dins el diagnòstic diferencial. L'estudi analític ha d'incloure concentració d'àcids biliars totals i transaminases (ALT, AST).

Diagnòstic diferencial:

El prurit, símptoma principal, diferencia la CIG d'altres tipus de trastorns amb transaminases elevades (síndrome de HELLP, preeclàmpsia greu, fetge gras agut de l'embaràs). La manca de lesions cutànies primàries diferencia la CIG de altres dermatosis específiques o no de l'embaràs.

Clínica:

Es caracteritza per prurit, més freqüent a mesura que avança l'embaràs (65% al 3r trimestre, 25% al 2n i 10% al 1r), des de lleu fins a insuportable, de predomini a palmells i plantes, podent ser generalitzat i de predomini nocturn. Cursa **sense exantema**, podent observar en l'exploració física excoriacions de rascat. El 23% de les embarassades presenten prurit, però només una petita proporció és secundària a CIG.

Altes símptomes relacionats són la icterícia, dolor a hipocondri dret, anorèxia, insomni i irritabilitat (provocats pel prurit), o esteatorrea.

Els símptomes es desenvolupen durant el 2n o 3r trimestre, amb empitjorament progressiu durant la gestació. La clínica pot precedir en setmanes a les alteracions analítiques. El quadre clínic es resol espontàniament als pocs dies després del part (màxim 4 setmanes).

Manifestacions clíniques maternes**Prurit (80%): predomini nocturn, palmells i plantes****Icterícia (14-25%): A les 2 set d'aparició del prurit, colúria i hipocòlia****Nàusees, vòmits, molèsties hipocondri dret****Esteatorrea: poc freqüent, sol ser lleu.**

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

Alteracions analítiques:

- **L'augment d'àcids biliars en sèrum** és la troballa principal i més sensible a nivell analític (apareix en >90% gestants afectes), podent ser la primera i únic alteració analítica. El prurit sol ser previ a l'alteració analítica.
Es recomana control analític cada 2 setmanes si inicialment els nivells d'àcids biliars totals i transaminases són normals. Si s'inicia tractament empíric amb àcid ursodesoxicòlic podem no detectar mai elevació dels àcids biliars i transaminases.
- **Altres alteracions analítiques:**
 - Elevació de les transaminases (60% casos): normalment menys de 2 vegades el límit superior de la normalitat (LSN) a diferència de les hepatitis víriques.
 - Fosfatasa alcalina elevada: és inespecífica i pot estar elevada fisiològicament durant l'embaràs.
 - Augment de bilirubina total (25% casos), rarament >1.2 mg/dl.
 - La GGT és normal o moderadament elevada (30% casos).
 - El temps de protrombina sol ser normal. Quan s'altera el TP normalment és secundari al dèficit de vitamina K per la malabsorció deguda a l'esteatorrea o secundària a l'ús de segrestadors d'àcids biliars (colestiramina).

Per tant, **davant la sospita clínica de CIG** es sol·licitarà una determinació analítica que inclogui: **hemograma, ALT/AST, GGT, àcids biliars, bilirubina total, glucosa, creatinina, Na, K, TP, TTPA**. Si les proves de laboratori són normals es recomana repetir-les cada **2 setmanes** si persisteix la clínica, ja que la clínica sol predir les alteracions analítiques.

Es recomana control analític **setmanal** en els casos de **gestació a terme, antecedent de CIG, empitjorament clínic o no controls dels símptomes tot i el tractament**.

Altres proves analítiques a tenir en compte en el diagnòstic diferencial són:

- Despistatge de preeclàmpsia /síndrome de HELLP: factors angiogènics.
- Serologies de virus hepatotrops: VHA, VHB, VHC, VHE; i no hepatotrops (VEB, CMV, HHV6) en cas de negatives les anteriors.
- Anticossos anti-mitocondrials i anti-múscul llis: descartar hepatitis autoimmune.

Àcids biliars (àcid còlic i quenodesoxicòlic)	>10 µmol/L
Transaminases (ALT/AST)	>35-70 UI/L
Bilirubina total	>1.2 mg/dl (a expenses de fracció directa)
GGT	>40 UI/L
TP	<70%

No s'observen alteracions ecogràfiques en la CIG. La histopatologia es caracteritza per colèstasis sense inflamació, tot i que la biòpsia hepàtica no és necessària pel diagnòstic.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

6. TRACTAMENT

El tractament és simptomàtic; té com a objectiu principal reduir el prurit i s'oferirà tractament a totes les pacients amb CIG per millorar la clínica materna. No existeix evidència clara que el tractament millori la morbimortalitat perinatal. La CIG no s'associa a seqüeles maternes.

En pacients amb **clínica característica** però nivells analítics d'àcids biliars i transaminases **normals**, es recomana iniciar **tractament empíric** tot i que també existiria la possibilitat de fer control analític setmanal i iniciar el tractament quan s'elevi algun dels paràmetres analítics descrits si la clínica és lleu i ben tolerada.

L'àcid ursodesoxicòlic (AUDC) (*Ursochol*, **Ursobilane®**) és el tractament d'elecció pel prurit matern degut a la CIG. (*Grau B2*). La pauta inicial recomanada és **300mcg/8h (15mg/Kg/d)** càpsules fins al part, tot i que es pot iniciar amb 300mcg/12h (10mg/Kg/d). Té una bona tolerància, només causant escasses nàusees i malestar intestinal transitoris en un 25% dels casos. El prurit disminueix després de 1-2 setmanes de tractament, i la millora analítica s'observa a les 3-4 setmanes, amb disminució dels nivells de sals biliars i de ALT/AST en sang materna. Si el prurit no es tolera després de dues setmanes de tractament, la dosi s'augmenta cada 1-2 setmanes fins al control dels símptomes, i fins a una dosi màxima de 21mg/Kg/dia. L'AUDC ha demostrat reduir els símptomes maternes de prurit, però **no millora els resultats perinatals** de forma significativa. No hi ha una dosi ni duració definida del tractament a partir de la qual es demostrï l'efecte beneficiós del tractament.

Les decisions clíniques es basen en el valor més alt d'àcids biliars en qualsevol punt de la gestació, la història obstètrica materna i els símptomes. No s'augmentarà la dosi d'AUDC per reduir els nivells d'àcids biliars si la clínica de prurit s'ha controlat, i no es posposarà la inducció el part si les alteracions analítiques milloren.

Cal tenir en compte que si s'inicia tractament empíric amb nivells d'àcids biliars i transaminases encara normals, és possible que aquests arribin a alterar-se mai. Ara bé, donats els pocs efectes adversos de l'AUDC, s'iniciarà **tractament empíric amb AUDC** en els casos de clínica suggestiva moderada-greu, clínica amb antecedents de CIG o en clínica suggestiva en gestació a terme. En els casos de clínica lleu, gestació preterme i no antecedents de CIG podem esperar als resultats dels àcids biliars per iniciar tractament amb AUDC si els símptomes estan ben tolerats.

Si s'assoleixen concentracions màximes d'AUDC i el prurit persisteix intolerable es pot afegir al tractament fàrmacs de segona línia:

- **S-adenosil-metionina (SAME):** Augmenta l'excreció d'àcids biliars a nivell dels hepatòcits. La dosi és de 800-1000mg/dia. És menys efectiu que l'AUDC. S'administra endovenós. La dosi via oral (1600mg/dia) s'ha utilitzat per tractar colèstasis en pacients no embarassades.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

- **Rifampicina:** S'utilitza per millorar el prurit en pacients no embarassades amb colèstasi. Com a efectes adversos s'inclouen nàusees, anorèxia, anèmia hemolítica, fracàs renal i hepatitis. La combinació amb AUDC en la CIG refractària és limitada. Es recomanen dosis de 300-1200mg/dia (150-300mg cada 12h).

Altres tractaments que no tenen evidència de milloria de la clínica ni paràmetres analítics:

- **Antihistamínics:** **Dexclorfeniramina (Polaramine®) 2-6mg/4-12h hidroxizina (Atarax®) 25mg/6-8h.** Tenen un efecte mínim per tractar el prurit, però aporten un efecte sedant per la nit.
- **Solucions tòpiques:** **Crema/Loció de calamina** o crema aquosa amb 2% mentol. Són segures. Alleujament temporal del prurit.
- La colestiramina, la dexametasona i la ranitidina no es recomanen com a tractament en l'actualitat. El carbó activat, fenobarbital i la llum ultraviolada no tenen eficàcia.

Vitamina K (Konakion®) (10 mg/semana via intramuscular): Es recomana el tractament amb vitamina K només en aquelles gestants diagnosticades de CIG amb alteració en les proves de coagulació (allargament TP i TTPA). Si la via intramuscular està contraindicada, la pauta alternativa és 10mg/24h via oral, tot i que presenta baixa absorció.

L'àcid ursodesoxicòlic (AUDC) (Ursochol, Ursobilane®)	300mcg/8h (15mg/Kg/d) (Dosi màxima: 21mg/Kg/d)
S-adenosil-metionina (SAME)	800-1000mg/d ev / 1600mg/d vo
Rifampicina	300-1200mg/d (150-300mg cada 12h)
Antihistamínics	Dexclorfeniramina (Polaramine®) 2-6mg/4-12h Hidroxizina (Atarax®) 25mg/6-8h
Solucions tòpiques	Crema/Loció de calamina Crema aquosa amb 2% mentol

7. SEGUIMENT GESTACIONAL

Una vegada tenim el diagnòstic de CIG, tot i que no hi ha evidència que cap control previngui la mort fetal intrauterina, es recomanen les següents mesures:

1. Control dels moviments fetals per part de la pacient i instruccions de signes d'alarma i normes de reconsulta.
2. Control ecogràfic a Gabinet Benestar Fetal i NST (perfil biofísic), control analític amb perfil de colèstasi (analítica de control amb hemograma, coagulació, ALT/AST, GGT, bilirrubina total, glucosa, creatinina, i ionograma) i visita a ARO:

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

- i. **Cada 2-3 setmanes** si bon control clínic, analítica normal i àcids biliars $<40\mu\text{mol/L}$.
- ii. **Setmanal** si alteracions analítiques, àcids biliars $\geq 40\mu\text{mol/L}$, mal control dels símptomes, antecedent de CIG o gestació a terme.

***Ecocardiograma funcional:**

En els casos de CIG en gestació preterme amb mal control clínic tot i el tractament i/o alteració analítica greu (àcids biliars $\geq 40\mu\text{mol/L}$): valorar ecocardiograma funcional com una eina més per individualitzar el moment de finalització de l'embaràs i la maduració pulmonar si <35 SG.

En l'ecocardiograma funcional és realitzarà avaluació morfomètrica i funcional completa, i mesura de l'interval AV. En els casos de prolongació de l'interval AV $>2DE$ i/o presència de signes de disfunció cardíaca es valorarà la finalització de l'embaràs.

8. FINALITZACIÓ DE LA GESTACIÓ

La finalització de l'embaràs redueix el risc de pèrdua fetal i inicia la resolució de la malaltia.

La finalització és segons el nivell màxim d'àcids biliars totals durant la gestació:

- **10-39 $\mu\text{mol/L}$: 37-39 SG. (Grau 2C)**
- **40-99 $\mu\text{mol/L}$: 36-37 SG. (Grau 2C)**
- **$\geq 100\mu\text{mol/L}$: 36 SG. (Grau 2C). Finalització gestació <36 SG a considerar si:**
 - o **Excoriacions i picors maternos intolerables refractaris a tractament mèdic**
 - o **Empitjorament de la funció hepàtica**
 - o **Història de pèrdua fetal intrauterina <36 SG per CIG en embaràs previ i CIG recurrent en embaràs actual.**

La decisió en aquests casos és individualitzada, i s'intenta finalitzar el part a partir de les 34-36 SG. Si s'indueix al part <36 SG s'han de considerar els riscos de morbiditat de la prematuritat i l'absència d'evidència del benefici materno-fetal. Es realitzarà maduració pulmonar <35 SG.

La inducció <37 SG s'ha d'intentar evitar en absència d'àcids biliars elevats.

Àcids biliars no disponibles a terme:

Quan la clínica suggestiva de CIG s'inicia entre les 37-38 SG i encara no tenim disponibles els nivells d'àcids biliars totals, s'ha de valorar el risc de mort fetal intrauterina amb el benefici de prosseguir amb l'embaràs, i el potencial retràs diagnòstic a l'espera dels paràmetres analítics. És raonable oferir la finalització del part després de valorar els riscos y beneficis de la CIG associat al part preterme. La pacient ha de ser informada que els símptomes clínics solen precedir les alteracions analítiques, i de que l'absència de àcids biliars elevats no exclou el diagnòstic. **Si la pacient presenta clínica de CIG ≥ 39 SG la inducció està recomanada**

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

La guia britànica (RCOG) recomana oferir la inducció a partir de les 37 SG, sobretot quan trobem alteracions analítiques.

La guia americana (ACOG) recomana la finalització de l'embaràs entre les 36 i 39 SG en pacients amb àcids biliars <100 micromol/L, o al diagnòstic si es diagnostica >39 SG. En pacients amb nivells ≥100 micromol/L es recomana finalització de l'embaràs a partir de 36 SG o al moment del diagnòstic si és posterior.

Nivells àcids biliars	Finalització de la gestació
10-39µmol/L	38-39 SG (40SG*)
40-99µmol/L	37 SG
≥100µmol/L	36 SG <36SG**

* Es pot plantejar finalització a les 40SG si àcids biliars <40µmol/L i bon control clínic i analític

**Individualitzar: A considerar si clínica refractària a tractament mèdic, empitjorament funció hepàtica, o història de pèrdua fetal intrauterina <36SG per CIG en embaràs previ i CIG recurrent en embaràs actual

9. SEGUIMENT POSTPART

El prurit desapareix en els primers dies postpart, amb normalització dels paràmetres analítics.

Es retirarà el tractament en el postpart immediat de forma completa, i només es plantejarà mantenir-lo en cas de persistència de símptomes durant el puerperi.

En els casos d'alteracions analítiques durant la gestació o persistència dels símptomes després del part es recomana realitzar un control analític en la quarantena (hemograma, perfil hepàtic, àcids biliars i coagulació). Si persisteixen les alteracions es recomana derivació al servei d'hepatologia. La CIG s'associa al diagnòstic posterior de colelitiasis, hepatitis C, fibrosis, colangitis, càncer hepato-biliar, malaltia pancreàtica, malalties autoimmunes i malalties cardiovascular. La CIG no és un criteri d'heparinització durant el puerperi.

En els casos de CIG recurrent, part preterme degut a la CIG, afectació clínica moderada-greu, o alteracions analítiques (àcids biliars ≥40µmol/L o elevació transaminases) cal programar visita CEX-Obstetrícia ARO en 6 setmanes per a:

- Comprovar la resolució post-natal dels símptomes materns, especialment el prurit.
- Comprovar la normalització dels paràmetres analítics. Si persisteixen els paràmetres alterats (funció hepàtica alterada i/o àcids biliars alterats) s'han de descartar altres causes d'hepatopatia en no gestants, i programar primera visita al servei d'hepatologia.
- Informar del risc de recurrència en gestacions posteriors.

En la resta de casos es farà el control puerperal habitual.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

La CIG recórrer en les gestacions posteriors en el 60-70% dels casos. La severitat és variable.

La CIG no contraindica la lactància materna.

Anticoncepció i CIG:

L'administració d'anticonceptives estrògens + progesterona en pacients amb història de CIG **no s'associa** significativament a recurrència de la colèstasi. Es poden iniciar un cop es normalitza la funció hepàtica i són una opció acceptable. Si la pacient presenta prurit o alteració analítica compatible amb colèstasi, s'ha d'interrompre el tractament amb anticonceptives. Per aquesta raó, es recomana un anàlisi de la funció hepàtica als 3 o 6 mesos d'iniciar el tractament anticonceptiu.

En els casos de CIG relacionats amb anticoncepció d'estrògens-progesterona es pot considerar l'ús d'anticonceptius només amb progesterona. El risc de colèstasi recurrent és baix.

FIV i CIG:

Les dones amb història de colèstasi que es sotmeten a estimulació ovàrica per FIV poden presentar símptomes transitoris de colèstasi relacionats amb els nivells alts d'estrògens. En els casos de tractament amb progesterona durant l'embaràs per antecedents de part preterme o coll curt, interrompem el tractament si presenta CIG.

10. SEGUIMENT NEONATAL

Es realitzarà un ECG neonatal en les primeres 48h de vida en aquells recent nascuts de mares amb àcids biliars $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ per descartar una alteració de l'interval PR.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

11. BIBLIOGRAFIA

- 1- UptoDate: https://www.uptodate.com/contents/intrahepatic-cholestasis-of-pregnancy?search=colestasis%20intrahep%C3%A1tica%20del%20embarazo&source=search_result&selectedTitle=1~31&usage_type=default&display_rank=1 Protocolo Colestasis Intrahepática Gestacional. Protocols
- 2- Protocol Colestasi Intrahepàtica Gestacional. Medicina Maternofetal. Hospital Clínic-Hospital Sant Joan de Déu-Universitat de Barcelona. www.medicinafetal.org
- 3- Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol* 2017; 129:236
- 4- Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2049.
- 5- Wikström Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120:717.
- 6- Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2016; 20:177.
- 7- Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313:G1.
- 8- Mutlu MF, Aslan K, Guler I, et al. Two cases of first onset intrahepatic cholestasis of pregnancy associated with moderate ovarian hyperstimulation syndrome after IVF treatment and review of the literature. *J Obstet Gynaecol* 2017; 37:547.
- 9- Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2016; 63:1287.
- 10- Pařízek A, Dušková M, Vítek L, et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol Res* 2015; 64:S203.
- 11- Ropponen A, Sund R, Riikonen S, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43:723.
- 12- Kondrackiene J, Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5781.
- 13- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb;224(2):B2-B9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33197417.
- 14- Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Dec;231:180-187. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30396107.
- 15- Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):120-133. doi: 10.1097/AOG.0000000000000346. PMID: 24901263.
- 16- Chappell LC, Bell JL, Smith A, Linsell L, Juszcak E, Dixon PH, Chambers J, Hunter R, Dorling J, Williamson C, Thornton JG; PITCHES study group. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):849-860. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378395; PMCID: PMC6739598.

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol

PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL

QUA-IM-004.Rev.05

- 17- Walker KF, Chappell LC, Hague WM, Middleton P, Thornton JG. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jul 27;7(7):CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub3. PMID: 32716060; PMCID: PMC7389072.
- 18- Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, Kohari K, Bacq Y, Bozkurt N, Brun-Furrer R, Bull L, Estiú MC, Grymowicz M, Gunaydin B, Hague WM, Haslinger C, Hu Y, Kawakita T, Kebapcilar AG, Kebapcilar L, Kondrackienė J, Koster MPH, Kowalska-Kańka A, Kupčinskas L, Lee RH, Locatelli A, Macias RIR, Marschall HU, Oudijk MA, Raz Y, Rimon E, Shan D, Shao Y, Tribe R, Tripodi V, Yayla Abide C, Yenidede I, Thornton JG, Chappell LC, Williamson C. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019 Mar 2;393(10174):899-909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4. Epub 2019 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 16;393(10176):1100. PMID: 30773280; PMCID: PMC6396441.
- 19- Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016 Jul 23;16(8):e38558. doi: 10.5812/hepatmon.38558. PMID: 27799965; PMCID: PMC5075145.
- 20- Liu J, Murray AM, Mankus EB, Ireland KE, Acosta OM, Ramsey PS. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):678-681. doi: 10.1097/AOG.0000000000002794. PMID: 30095766.
- 21- Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, Simmons KB, Pagano HP, Jamieson DJ, Whiteman MK. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016 Jul 29;65(3):1-103. doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1. PMID: 27467196.
- 22- Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, Haslinger C, Herrera C, Kawakita T, Lee RH, Benedetti Panici P, Berghella V. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Nov;34(21):3614-3622. doi: 10.1080/14767058.2019.1685965. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31744346.
- 23- Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>.
- 24- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries: ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstet Gynecol.* 2021 Jul 1;138(1):e35-e39. doi: 10.1097/AOG.0000000000004447. PMID: 34259491.
- 25- Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrance D, Chambers J, Gurung V, Thornton J, Chappell L, Khan E, Dixon P, Marschall HU, Williamson C. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e83828. doi: 10.1371/journal.pone.0083828. PMID: 24421907; PMCID: PMC3885440.

12. PARAULES CLAU

Colèstasi intrahepàtica
Àcids biliars
Prurit

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de
l'Hospital Germans Trias i Pujol

**PROTOCOL COLÈSTASI INTRAHEPÀTICA GESTACIONAL**

QUA-IM-004.Rev.05

13. DOCUMENTS RELACIONATS

TÍTOL DOCUMENT	CODI DOCUMENT

QUA-IM-004.Rev.05

Només es considerarà còpia controlada la disponible a la intranet de l'Hospital Germans Trias i Pujol