

Enfermedades hepáticas asociadas al embarazo

Leidy Lorena Sánchez Sánchez

Residente de ginecología y obstetricia,
Universidad de Antioquia

Introducción

La alteración de las pruebas de función hepática se presenta en el 3 al 5% de los embarazos e incluye alteraciones exclusivamente bioquímicas hasta patologías potencialmente mortales que requieren una intervención urgente. Dichas

alteraciones se presentan en los siguientes contextos: 1) cambios fisiológicos normales de la gestación, 2) patologías propias del embarazo, 3) hepatopatía recientemente adquirida pero manifiesta durante la gestación y 4) embarazo que se produce en la paciente con enfermedad hepática preexistente (**ver tabla 1**).

Tabla 1. Enfermedades hepáticas en la gestación

Relacionadas con la gestación	Enfermedades no relacionadas con la gestación	
	Preexistentes	Coincidentes con el embarazo
Hiperémesis gravídica Colestasis intrahepática gestacional Preeclampsia/síndrome HELLP Hígado agudo graso del embarazo	Hepatitis virales Cirrosis Trasplante hepático Autoinmunes	Autoinmunes Vascular (Budd-Chiari) Hepatitis virales Toxicidad inducida por medicamentos

Fuente: adaptado de Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64(4):933-45.

La presente revisión está centrada en las patologías específicas de la gestación, su diagnóstico, su tratamiento y las consecuencias materno-perinatales.

Cambios fisiológicos normales durante la gestación

Reconocer los cambios hepáticos fisiológicos de la gestación permite definir el grupo de pacientes en quienes se

debe descartar una enfermedad hepática. Los cambios hemodinámicos de la gestación como el incremento del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y del volumen plasmático, generan un estado hiperdinámico similar al de aquellas con hepatopatía crónica descompensada; así mismo, podemos encontrar eritema palmar y telangiectasias en el 70% de las gestantes en relación a la vasodilatación periférica(1).

Durante la gestación, el flujo sanguíneo hepático permanece constante y anatómicamente se desplaza hacia la cavidad torácica por el crecimiento uterino, haciendo difícil su palpación en condiciones normales. La motilidad de la vesícula biliar disminuye y el porcentaje de colesterol en bilis aumenta, por lo que se incrementa el riesgo de litiasis vesicular.

La interpretación bioquímica también debe realizarse teniendo en cuenta los cambios relacionados con la gestación. De manera general, se presenta un incremento de la fosfatasa alcalina (3 a 4 veces) de origen placentario por la producción en hueso fetal y aumento de alfa fetoproteína, producto del hígado fetal(1).

Se incrementa la síntesis hepática de factores procoagulantes como el fibrinógeno y los factores de coagulación (I, II, V, X, XII) y disminuye la síntesis de antitrombina III y proteína C y S(2).

El nivel de protrombina y tromboplastina parcial activado permanecen sin cambios o puede presentar una ligera disminución debido a la hemodilución característica de la gestación, la cual afecta principalmente la interpretación de la albúmina, que disminuye en los tres trimestres y, de manera pronunciada, al final del embarazo.

Las transaminasas, la bilirrubina, la gamma-glutamil transpeptidasa y los ácidos biliares, permanecen sin cambios e incluso, su límite superior normal pudiera ser menor al de la población general debido a la hemodilución, por lo cual, cualquier alteración en su concentración requiere mayores estudios para descartar hepatopatía(1). La histología permanece esencialmente sin cambios excepto por el incremento discreto del retículo endoplásmico.

Hiperémesis gravídica

Es la forma clínica más severa del espectro del síndrome de náuseas-vómito del embarazo; afecta entre el 0,3 al 2% de las gestaciones. Es un diagnóstico de exclusión y, aunque no hay una definición única aceptada, el criterio clínico más citado incluye el vómito persistente no relacionado a otras causas, asociado a deshidratación, cetosis y pérdida de 5% o más del peso pregestacional. Comúnmente se presenta antes de la semana 9 de gestación con resolución usual al final del segundo trimestre(3).

Los factores de riesgo incluyen el embarazo molar, el embarazo múltiple, el incremento en el índice de masa corporal y la hiperémesis en gestaciones previas.

Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de deshidratación y sus complicaciones asociadas como: trastornos electrolíticos, alcalosis metabólica y lesión renal. La anamnesis y el examen físico completos permiten definir las características clínicas que deben orientar hacia un diagnóstico alternativo, como la presencia de dolor abdominal o irritación peritoneal, fiebre, cefalea o examen neurológico anormal (excepto en caso de deficiencia grave de tiamina y mielolinosis pontina(3).

Puede hallarse hipertiroidismo bioquímico y en caso de realizarse pruebas de función tiroidea puede encontrarse tirotoxicosis gestacional transitoria; debido a que la gonadotropina coriónica humana activa fisiológicamente el receptor de TSH suprimiendo la TSH y elevando la tiroxina(3).

Se presenta elevación de aminotransferasas (principal alteración bioquímica hepática) en el 50 al 60% de las pacientes, aunque rara vez en niveles mayores a 20 veces el límite superior normal, siendo inusual la presencia de ictericia o la alteración en la síntesis hepática (albúmina, factores de coagulación, etc.). También puede presentarse incremento del nivel de amilasa y de lipasa, y se requiere una evaluación ecográfica de hígado y vía biliar, para su caracterización y excluir obstrucción de la vía biliar(2). En este contexto, toda gestante debe ser evaluada para descartar otras causas del cuadro clínico y definir la hiperémesis gravídica como una patología de exclusión(3) **(ver tabla 2)**.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales del síndrome de náuseas-vómito

Condiciones gastrointestinales <ul style="list-style-type: none"> • Gastroenteritis • Acalasia • Enfermedad de la vía biliar • Obstrucción intestinal • Pancreatitis • Apendicitis 	Condiciones genitourinarias <ul style="list-style-type: none"> • Torsión ovárica • Pielonefritis • Cálculos renales
Condiciones metabólicas <ul style="list-style-type: none"> • Cetoacidosis diabética • Porfiria • Hipertiroidismo • Enfermedad de Addison 	Trastornos neurológicos <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones vestibulares • Migraña • Pseudotumor cerebro
Intolerancia o toxicidad a medicamentos	

Fuente: adaptado de Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e15-e30.

La primera línea de tratamiento del síndrome de náuseas-vómito durante el embarazo es piridoxina con o sin doxilamina debido a su efectividad y seguridad⁽⁴⁾; como segunda línea se incluyen los antagonistas de la dopamina (metoclopramida) y fenotiazinas (clorpromazina, prometazina) (**ver tabla 3**).

En los casos refractarios puede emplearse ondansetrón y adicionar tiamina para prevenir la encefalopatía de Wernicke si hay historia de vómito prolongado; en todos los casos, se requerirá el manejo de soporte incluyendo líquidos endovenosos, corrección de las anomalías electrolíticas y soporte nutricional⁽⁵⁾.

Tabla 3. Manejo farmacológico del síndrome de náuseas-vómito del embarazo

Primera línea de tratamiento

Vitamina B6 (piridoxina) 10 a 25 mg vía oral, 3 a 4 veces al día. Ajuste según severidad de los síntomas.

Vitamina B6 10 mg + Doxilamina 10 mg (producto combinado), iniciar vía oral 2 tabletas cada noche. Incrementar hasta 4 tabletas al día de acuerdo a los síntomas.

Segunda línea de tratamiento

Dimenhidrinato 50 mg cada 8 horas vía oral.

Metoclopramida 10 mg cada 8 horas vía oral.

Ondansetrón 4 mg cada 8 horas vía oral.

Prometazina 12,5 a 25 mg cada 6 horas vía oral, rectal o intramuscular.

En caso de no tolerancia de la vía oral o deshidratación

Metoclopramida 5 a 10 mg cada 8 horas intravenoso.

Ondansetrón 8 mg cada 8 a 12 horas intravenoso.

Dimenhidrinato 50 mg cada 6 horas intravenoso.

Fuente: adaptado de Molina-Giraldo S, Awad Vásquez D, Benavides Serralde JA, Aramediz JM, Vásquez-Zapata GA, Buitrago-Leal M. Manejo de las náuseas y vómitos en el embarazo. Consenso de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología (FECOPEN). Bogotá, 2016. *Medicina (Bogotá)*. 2016;38(2):169-86.

Colestasis intrahepática gestacional

Es la enfermedad hepática asociada a la gestación más frecuente, presentándose entre el 0,3 al 5,6% de los embarazos; sin embargo, su incidencia varía de acuerdo a la etnia y la localización geográfica, con incidencias reportadas en Latinoamérica del 15 al 28%. Se ha asociado a la edad materna mayor de 35 años, multiparidad e historia de tratamientos de fertilidad(2).

El cuadro clínico se presenta usualmente al final del segundo y en el tercer trimestre con resolución de los síntomas aproximadamente a las seis semanas postparto. Se asocia al pico máximo de estrógenos sanguíneos, alterando el transporte biliar en la membrana canalicular. El síntoma principal es el prurito de predominio en palmas y plantas, de predominio nocturno y en ausencia de brote cutáneo; aparece usualmente después de la semana 25 y en el 80% de los casos, posterior a la semana 30 de gestación. La ictericia se presenta entre el 14 y el 25% de las pacientes con desarrollo posterior al prurito; también puede presentarse esteatorrea, mala absorción y pérdida de peso.

La principal prueba diagnóstica (que puede ser la primera y única anomalía bioquímica) es el incremento en la concentración total de ácidos biliares que suele presentarse de 1 a 3 semanas posterior al inicio del prurito; se considera diagnóstico de colestasis intrahepática la concentración $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ de ácidos biliares totales, recomendación derivada de estudios de poblaciones en mujeres gestantes sanas (incluyendo Latinoamérica). En caso de un valor normal, se recomienda control de 1 a 2 semanas después(6). La concentración de ácidos biliares totales también es importante para definir el riesgo de desenlaces adversos perinatales y la necesidad de manejo farmacológico. Los estudios soportan un incremento en el riesgo de muerte fetal con concentraciones $\geq 40 \mu\text{mol/L}$ (aumento de 1,5%) con el mayor riesgo en niveles $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ (aumento de 15,4%), relacionado con hipoxia aguda sin hipoxia crónica ni restricción del crecimiento intrauterino y, que se debe presuntamente por efecto vasoconstrictor placentario de los ácidos biliares, aunque estudios en roedores han demostrado efecto tóxico en cardiomiocitos. Además, se describe

incremento de parto pretérmino espontáneo e iatrogénico y de ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales(6). Ningún método de monitoria fetal ha mostrado predecir aquellos fetos que presentarán resultados perinatales adversos ni reducen la tasa de muerte fetal.

La AST y la ALT pueden incrementarse 2 a 30 veces el valor normal y puede presentarse incremento leve en el nivel de las bilirrubinas en más del 10% de las pacientes, aunque las concentraciones normales de estas pruebas no excluyen el diagnóstico.

El ácido ursodesoxicólico ha sido el único medicamento que ha mostrado de manera consistente, reducir los síntomas y mejorar la concentración de ácidos biliares totales, con adecuada tolerancia y seguridad para la madre y el feto(6). Reduce el prurito (OR: 0,27 [IC 0,10 a 0,50]), el nivel de ácidos biliares y la incidencia de parto pretérmino (OR: 0,44 [IC 0,24 a 0,79]), síndrome de dificultad respiratoria (OR: 0,49 [IC 0,12 a 0,74]) e ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (OR: 0,49 [IC 0,25 a 0,98]). La dosis es de 10 a 15 mg/kg al día dividido en 2 o 3 dosis vía oral(6).

Teniendo en cuenta, los resultados perinatales adversos descritos, el momento del parto debe evaluarse cuidadosamente, recomendándose inducción de este a la semana 37, considerando el riesgo de muerte intrauterina versus los riesgos de parto pretérmino. En caso de concentraciones de ácidos biliares totales $\geq 100 \mu\text{mol/L}$, se debe evaluar cuidadosamente cada caso para definir la necesidad de terminación de la gestación entre la semana 35 a 37. Si la colestasis se presenta posterior a la semana 37, el parto debe darse una vez se confirme el diagnóstico.

Las concentraciones de ácidos biliares suelen normalizarse entre las 6 a 8 semanas postparto y debe descartarse enfermedades hepáticas coexistentes en las pacientes que persisten con alteración de la bioquímica hepática después de los tres meses postparto. La recurrencia de la enfermedad en embarazos posteriores es del 40 al 70% y, las pacientes deben recibir adecuada asesoría con respecto a mayor riesgo de enfermedad hepatobiliar a través de la vida(1).

Hígado agudo graso del embarazo (HGAE)

Es una entidad clínica poco frecuente, pero constituye una emergencia obstétrica potencialmente mortal tanto para el feto como para la madre, exigiendo un reconocimiento y manejo oportunos.

La mortalidad materna se redujo del 85 al 100% en la década de 1980 a menos del 10% en la década del 2000, relacionado con mayor reconocimiento de la enfermedad y la mejoría en la calidad del cuidado intensivo obstétrico. La mortalidad fetal se ha estimado en 20% en relación a la acidosis materna y las complicaciones derivadas de la prematuridad. La incidencia reportada es de 1:7.000 a 1:15.000 embarazos con una presentación usualmente posterior a la semana 30 de gestación, pero puede ser tan temprana como la semana 22(2).

Se han identificado factores de riesgo como la multiparidad, la historia previa de hígado agudo graso y la coexistencia de otras patologías que afectan el hígado como la preeclampsia (20 a 40%) y el síndrome HELLP (20%)(7).

El cuadro clínico es inespecífico con náuseas y vómito, encefalopatía, dolor abdominal, ictericia, polidipsia, poliuria y rápida progresión a falla hepática aguda.

Los hallazgos clínicos y los datos de laboratorio son las herramientas claves para diferenciar el HGAE de otras enfermedades hepáticas de la gestación, caracterizándose por la presencia de hipoglucemia, INR prolongado y signos de disfunción de la síntesis hepática como la encefalopatía y la coagulopatía intravascular diseminada(7).

Los criterios de Swansea (ver tabla 4) se han propuesto como una herramienta diagnóstica para el HGAE con sensibilidad del 100% y especificidad del 85%, considerándose positivo si se cumplen 6 o más de los 15 criterios. Sin em-

bargo, no ha demostrado acortar el tiempo de diagnóstico y su aplicación es difícil si coexisten otras entidades como la preeclampsia. El diagnóstico es complejo y requiere valorar otras enfermedades hepáticas relacionadas con el embarazo o concurrentes(7) (ver tabla 5).

Tabla 4. Criterios de Swansea

Seis o más criterios en la ausencia de otra causa

Vómito	
Dolor abdominal	
Polidipsia o poliuria	
Encefalopatía	
Elevación de bilirrubina	>0,8 mg/dL
Hipoglucemia	<72 mg/dL
Urea elevada	>950 mg/ dL
Leucocitosis	>11.000x10 ³ µL
Ascitis	
Elevación de transaminasas	>42 IU/L
Elevación de amonio	>66 µmol
Hígado hiperrefringente en ultrasonido	
Injuria renal (creatinina)	>1,7 mg/dL
Coagulopatía (tiempo de protrombina)	TP >14 s
Esteatosis microvesicular en la biopsia hepática	

Fuente: adaptado de Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. J Hepatol. 2016;64(4):933-45.}

Tabla 5. Enfermedades Hepáticas asociadas al embarazo: hallazgos y características

Variable	HGAE	HELLP	Preeclampsia	Colestasis intrahepática gestacional	Hiperémesis gravídica
Cuadro Clínico	Dolor abdominal, vómito, polidipsia o poliuria, encefalopatía	Dolor abdominal, vómito, proteinuria, cefalea	Dolor abdominal, hipertensión, proteinuria, cefalea, etc.	Prurito, ictericia	Náuseas, vómito, deshidratación
Ascitis	±	-	-	-	-
Trombocitopenia	± ↓	± ↓	↓	-	-
Bilirrubinas	Usualmente <10 mg/dL	<5 mg/dL	<5 mg/dL	<5 mg/dL	
Ácidos biliares	-	-	-	30 a 100 x	
Hipoglucemia	±	-	-	-	
Proteinuria	↑ ±	↑ ±	↑	-	
Aminotransferasas	5 a 10 x	1 a 100 x	1 a 100x	1,5 a 8 x	↑ 2 a 5 x
Ácido úrico	↑ en 80%	↑	↑	-	
Hemólisis	-	↑	↑ ±	-	
Creatinina	↑	-	↑	-	
Histopatología	Esteatosis microvesicular	Depósitos de fibrina, necrosis hepatocelular	Depósitos de fibrina, hemorragia, necrosis hepatocelular	Colestasis, tapones de bilis en canalículos	

Fuente: adaptado de Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. Am J Gastroenterol. 2017;112(6):838-46.

La biopsia hepática solo es requerida en el contexto de casos indeterminados donde se requiere diferenciarla de otras patologías asociadas al embarazo como el síndrome HELLP; se caracteriza por la infiltración microvesicular de los hepatocitos de predominio pericentral(2).

Una vez se confirma el diagnóstico, se requiere la terminación de la gestación y establecer las medidas de soporte que dependerán del estado clínico de la paciente y pueden incluir, el ingreso a cuidados intensivos, corrección de la coagulopa-

tía, tratamiento agresivo de la hipoglucemia, entre otros; la falla hepática fulminante puede ser irreversible y requerirse el trasplante hepático como única opción de tratamiento(7). Cabe resaltar, que siempre se debe considerar el parto expedito en la presencia de disfunción hepática y coagulopatía, independiente de la certeza en el diagnóstico etiológico.

En el periodo posparto, la alteración de la función hepática suele resolver, en caso contrario, se requiere descartar patologías hepáticas concurrentes.

Preeclampsia y síndrome HELLP

La preeclampsia es una patología multisistémica definida por la presencia de hipertensión (140/90 mmHg) acompañada de proteinuria (>300 mg en orina de 24 horas) u otra disfunción de órgano y que se presenta después de la semana 20 de gestación. La alteración hepática puede darse como manifestación de daño de órgano o en el contexto de síndrome HELLP. El hígado puede afectarse por vasoespasmo y precipitación de fibrina que obstruye los sinusoides hepáticos en el área portal y periportal con subsecuente isquemia y necrosis de los hepatocitos; la combinación de obstrucción sinusoidal e isquemia resulta en hematoma subcapsular, hemorragia parenquimatosa y, finalmente, en rotura de la cápsula hepática(1).

Las pruebas de función hepática se alteran en el 20 a 30% de los casos de preeclampsia, con elevación leve a moderada de transaminasas (1,5 a 5 veces los valores normales). La bilirrubina conjugada, la albúmina y el tiempo de protrombina tienden a permanecer normales.

El síndrome HELLP es considerado una forma grave de preeclampsia que se presenta en el 12 al 20% de estas paciente, pero puede ocurrir también en pacientes normotensas y se caracteriza por hemólisis, elevación de las aminotransferasas y la trombocitopenia(2). Debe sospecharse en pacientes con dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho del abdomen, acompañado de náusea, vómito, hipertensión o hipotensión con choque, resultado de la rotura de la cápsula de Glisson. La mortalidad perinatal por el síndrome HELLP se reporta entre el 7,4 y el 34%, relacionada con prematuridad, restricción del crecimiento intrauterino y abrupcio placentario; se reporta mortalidad mayor al 80% en el caso de ruptura hepática(2).

La evaluación imagenológica puede ser considerada en todas las pacientes con síndrome HELLP e imperativo en aquellas con dolor abdominal, dolor en hombro o hipotensión para descartar complicaciones potencialmente letales como el infarto hepático o la hemorragia hepática con ruptura, que ocurre en menos del 2% de las pacien-

tes, pero presenta mortalidad materna entre el 18 y el 86%. La falla hepática aguda es una complicación que puede presentarse en 5 de cada 100.000 pacientes(8).

La biopsia hepática de rutina no está indicada ya que el diagnóstico puede realizarse con criterios clínicos y paracólicos evitando el riesgo de complicaciones hemorrágicas en el contexto de trombocitopenia y coagulopatía coexistentes con la entidad clínica.

El manejo de la alteración hepática no necesita un tratamiento específico más allá del requerido para la patología: terminación de la gestación, control de la presión arterial, prevención de eclampsia (sulfato de magnesio), corrección de la coagulopatía y, lo adicional correspondiente al cuadro clínico que presente la paciente. Una vez finalice la gestación, se espera que las anomalías bioquímicas hepáticas resuelvan en aproximadamente dos semanas y no se describen secuelas a largo plazo.

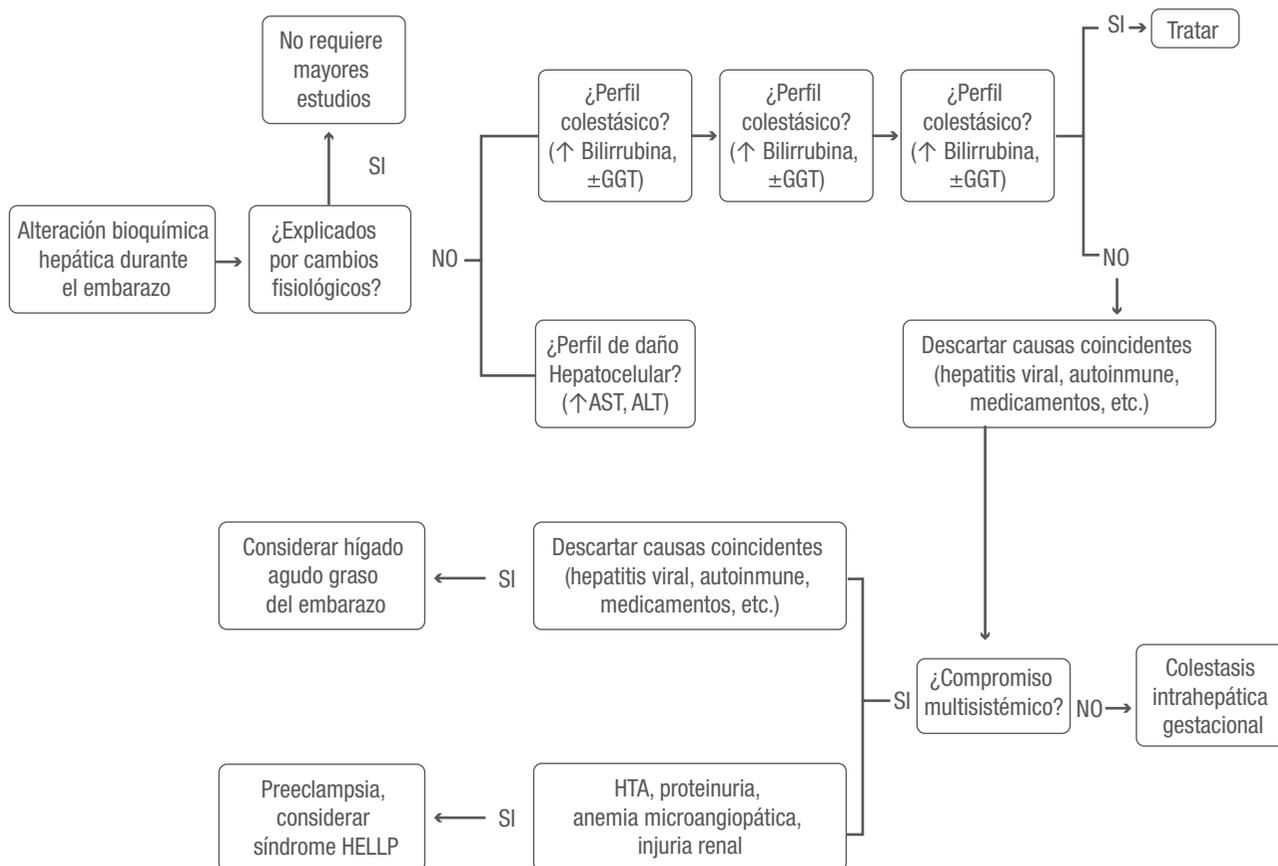
Enfoque general

Así pues, cuando se encuentra una alteración del perfil hepático durante la gestación es importante definir si corresponde a cambios fisiológicos de la gestación. Si no es así, establecer si presenta un patrón de alteración colestásico o hepatocelular.

Si el patrón de alteración es colestásico se debe descartar obstrucción de la vía biliar y tratar de acuerdo a resultado. Si la imagen descarta obstrucción mecánica o la paciente tiene un patrón bioquímico de lesión hepatocelular, se deben descartar causas coincidentes con el embarazo, como hepatitis virales, autoinmunes, medicamentos, etc.

Si dichos estudios son negativos, se estudiarán las hepatopatías relacionadas con la gestación; si hay compromiso multisistémico considerar el Hígado agudo graso del embarazo o preeclampsia; si hay ausencia de dicho compromiso y predominio de prurito y elevación de ácidos biliares, considerar colestasis intrahepática del embarazo(8)(ver figura 1).

Figura 1. Enfoque de las alteraciones hepáticas durante el embarazo



Fuente: adaptado de Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: What does the gastroenterologist need to know? Ann Gastroenterol. 2018;31(4):385-94.

Conclusiones

La enfermedad hepática relacionada con el embarazo es una entidad que plantea un desafío médico que amerita su atención en centros especializados e interdisciplinarios con experiencia en su manejo.

Los desafíos incluyen una adecuada interpretación de la bioquímica hepática que permita diferenciar los cambios fisiológicos de la gestación hasta las entidades clínicas que son potencialmente mortales.

La edad gestacional de inicio del cuadro clínico y el patrón de alteración de las pruebas hepáticas, son críticos para determinar el diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno, e indispensables para definir los casos graves, donde la decisión de un parto inmediato determina los resultados materno-fetales.

Dichos resultados, a corto y largo plazo, mejorarán con el desarrollo de investigación y guías de práctica clínica que ayuden a entender los mecanismos de enfermedad y las opciones terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e15-e30.
2. Boregowda G, Shehata HA. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obst Gynaecol.* 2013;27(6):835-53.
3. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: What does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol.* 2018;31(4):385-94.
4. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):838-46.
5. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, Majurec I, Brncic-Fischer A, Sobocan N, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit.* 2018;24:4080-90.
6. Molina-Giraldo S, Awad Vásquez D, Benavides Serralde JA, Aramediz JM, Vásquez-Zapata GA, Buitrago-Leal M. Manejo de las náuseas y vómitos en el embarazo. Consenso de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología (FECOPEN). Bogotá, 2016. *Medicina (Bogotá).* 2016;38(2):169-86.
7. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(4):933-45.
8. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103-9.